

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rifadin 150 mg capsule rigide

Rifadin 300 mg capsule rigide

Rifadin 450 mg compresse rivestite

Rifadin 20 mg/ml sciroppo

Rifadin 600 mg/10 ml polvere e solvente per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rifadin 150 mg capsule rigide

Una capsula contiene 150 mg di rifampicina

Rifadin 300 mg capsule rigide

Una capsula contiene 300 mg di rifampicina

Rifadin 450 mg compresse rivestite

Una compressa contiene 450 mg di rifampicina

Rifadin 20 mg/ml sciroppo

100 ml di sospensione contengono 2 g di rifampicina.

Rifadin 600 mg/10 ml polvere e solvente per soluzione per infusione

Un flaconcino polvere contiene 600 mg di rifampicina

Eccipienti con effetti noti:

*Rifadin compresse rivestite* contiene saccarosio e lattosio.

*Rifadin sciroppo* contiene saccarosio, metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato e sodio metabisolfito.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide, compresse rivestite, sciroppo, polvere e solvente per soluzione per infusione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Infezioni da microrganismi sensibili alla rifampicina e in particolare da micobatterio tubercolare e da altri micobatteri. Nelle infezioni da micobatteri è tassativo l'uso in combinazione con altri antibiotici o chemioterapici specifici. Nelle infezioni non tubercolari, si consiglia l'associazione di un altro antibiotico attivo, per evitare eventuali insorgenze di resistenza. La sensibilità dei germi patogeni, o la loro possibile resistenza primaria o acquisita, dovrebbe essere determinata per mezzo di un antibiogramma, analogamente a quanto è previsto in generale per un corretto uso degli antibiotici. Nel caso che l'infezione non rispondesse entro un ragionevole periodo di tempo, il trattamento dovrà essere cambiato, e nell'eventualità di una ricaduta si sconsiglia la somministrazione di rifampicina senza aver effettuato esami batteriologici preliminari.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

### ***Rifadin Orale***

#### Posologia

*Adulti:* nella tubercolosi 600 mg al giorno in una sola somministrazione per pazienti oltre 50 kg di peso (450 mg per pazienti sotto i 50 kg di peso), associata ad altri farmaci antitubercolari. Nelle altre infezioni la dose giornaliera può giungere a 900-1200 mg, divisa di solito in due somministrazioni.

*Popolazione pediatrica:* la dose giornaliera consigliata è di 10-20 mg/kg di peso corporeo suddivisa in due uguali somministrazioni. Si raccomanda di non superare la dose giornaliera di 600 mg. Agitare bene e delicatamente il flacone prima dell'uso evitando la formazione di schiuma. Si consiglia di lavare bene con acqua il bicchierino dopo ogni prelievo di sciroppo.

#### Modo di somministrazione

Per un più rapido e completo assorbimento si consiglia la somministrazione del Rifadin a stomaco vuoto, lontano dai pasti (almeno 30 minuti prima del pasto o 2 ore dopo il pasto).

Nei casi di primo accertamento il trattamento più efficace è quello continuativo di ridotta durata, ossia di nove mesi, con le suddette dosi, associato a isoniazide e nei primi tre mesi a un terzo antitubercolare.

### ***Rifadin soluzione per infusione***

#### Posologia

*Posologia nelle infezioni aspecifiche:* nell'adulto la dose giornaliera suggerita è di 600 mg (a giudizio del medico: un flaconcino da 600 mg una volta al giorno).

*Posologia nella tubercolosi polmonare:* nell'adulto la dose giornaliera suggerita è di 600 mg, generalmente in un'unica somministrazione. Il trattamento della TBC polmonare con Rifadin per fleboclisi deve prevedere il contemporaneo impiego di altri farmaci antitubercolari.

#### Modo di somministrazione

Rifadin è disponibile in flaconcino (contenente 600 mg di antibiotico) con fiala solvente. Il Rifadin per infusione endovenosa è particolarmente consigliato quando la situazione clinica (interventi chirurgici,

alterato assorbimento gastroenterico, ecc.) o le condizioni di tollerabilità gastrica del paziente non permettono o non consigliano la somministrazione dell'antibiotico per via orale.

La soluzione si allestisce introducendo il solvente della fiala acclusa alla confezione nel flaconcino di rifampicina e agitando energicamente e senza interruzione per circa 30 secondi.

Scomparsa completamente la schiuma, detta soluzione va subito diluita in 500 ml di soluzione glucosata al 5% o di soluzione fisiologica. La preparazione così allestita deve essere utilizzata entro poche ore (vedere paragrafo 6.3). Si consiglia di regolare la velocità di gocciolamento in modo tale che la fleboclisi abbia la durata di 3 ore circa.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Rifadin non deve essere somministrato in caso di ittero.

L'uso di Rifadin è controindicato quando utilizzato in concomitanza con l'associazione saquinavir/ritonavir (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Nel trattamento di infezioni non tubercolari, se si sospetta una forma tubercolare associata, Rifadin non deve essere usato prima che sia chiarita la diagnosi, per non mascherare il processo tubercolare e non provocare l'insorgere di una resistenza micobatterica.

In soggetti anziani in cattivo stato di nutrizione e nella prima infanzia, si deve usare cautela particolare specialmente in caso di simultanea somministrazione di isoniazide.

#### Fegato

Nei pazienti con compromessa funzionalità epatica Rifadin deve essere somministrato solo in caso di necessità, con cautela e sotto attento controllo medico. In questi pazienti si deve effettuare un attento monitoraggio della funzionalità epatica, particolarmente dei livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST), prima dell'inizio della terapia e poi ad intervalli di 2-4 settimane. Se si sviluppano segni di danno epatocellulare, il trattamento con Rifadin deve essere interrotto.

Durante la terapia con rifampicina sono stati segnalati casi da lievi a gravi di colestasi. I pazienti devono essere informati della necessità di contattare immediatamente il medico se accusano sintomi quali prurito, debolezza, perdita di appetito, nausea, vomito, dolore addominale, ingiallimento degli occhi o della pelle o urine scure. Se la colestasi è confermata, il trattamento con Rifadin deve essere interrotto.

In alcuni casi si può verificare iperbilirubinemia nei primi giorni della terapia, come conseguenza di una competizione tra Rifadin e bilirubina sui processi di escrezione degli epatociti. Un isolato, moderato aumento della bilirubina e/o delle transaminasi non costituisce di per se motivo di sospensione della terapia; la decisione deve essere presa dopo ripetizione dei controlli che confermano la tendenza all'aumento dei valori e prendendo in considerazione la condizione clinica del paziente.

#### Reazioni immunologiche/anafilassi

Poiché con schemi terapeutici intermittenti (meno di 2 - 3 volte alla settimana) vi è la possibilità di reazioni immunologiche, compresa anafilassi (vedere paragrafo 4.8), i pazienti devono essere seguiti

attentamente. I pazienti devono essere informati di non interrompere la terapia poiché potrebbero verificarsi questi eventi.

#### Gravi reazioni sistemiche di ipersensibilità

Durante il trattamento con terapia anti-tubercolare sono state osservate gravi reazioni sistemiche di ipersensibilità, compresi casi fatali, come reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.8). È importante notare che le prime manifestazioni di ipersensibilità, come febbre, linfadenopatia o anomalie biologiche (comprese eosinofilia, anomalie del fegato) possono essere presenti anche se l'eruzione cutanea non è evidente. Se tali segni o sintomi sono presenti, il paziente deve essere avvisato di consultare immediatamente il proprio medico.

Se non è possibile stabilire una eziologia alternativa per tali segni e sintomi, il trattamento con Rifadin deve essere interrotto.

#### Reazioni bollose gravi

Con rifampicina sono stati segnalati casi di gravi reazioni cutanee bollose come sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (NET) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP). Se si manifestano sintomi o segni di AGEP, SJS o NET, il trattamento con rifampicina deve essere immediatamente interrotto.

#### Malattia polmonare interstiziale (ILD)/Polmoniti

Sono stati segnalati casi di malattia polmonare interstiziale (ILD) o polmonite in pazienti in terapia con Rifadin per il trattamento della tubercolosi (vedere paragrafo 4.8). L'ILD/polmonite è una malattia potenzialmente fatale. Deve essere eseguita un'attenta valutazione di tutti i pazienti con esordio acuto e/o peggioramento inspiegabile dei sintomi polmonari (dispnea accompagnata da tosse secca) e febbre, al fine di confermare la diagnosi di ILD/polmonite. Se viene diagnosticata una ILD/polmonite, in caso di manifestazioni gravi (insufficienza respiratoria e sindrome da distress respiratorio acuto), il trattamento con Rifadin deve essere interrotto definitivamente e deve essere iniziato un trattamento appropriato secondo necessità.

#### Reazione paradossa al farmaco

In corso di terapia con Rifadin, dopo un miglioramento iniziale della tubercolosi, i sintomi possono peggiorare nuovamente. Nei pazienti interessati è stato rilevato un deterioramento clinico o radiologico delle lesioni tubercolari esistenti o lo sviluppo di nuove lesioni. Tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o dopo mesi dall'inizio della terapia per la tubercolosi. Le colture sono generalmente negative e tali reazioni di solito non indicano un fallimento del trattamento.

La causa di questa reazione paradossa non è ancora chiara, ma si sospetta, come possibile causa, una reazione immunitaria eccessiva. Nel caso si sospetti una reazione paradossa, se si ritiene necessario deve essere iniziata una terapia sintomatica per sopprimere la reazione immunitaria eccessiva. Inoltre, si raccomanda di proseguire la terapia combinata per la tubercolosi, come pianificato.

Ai pazienti deve essere consigliato di consultare immediatamente il medico se i sintomi peggiorano. I sintomi che si verificano sono generalmente specifici in base ai tessuti interessati. I possibili sintomi aspecifici includono tosse, febbre, stanchezza, affanno, cefalea, perdita di appetito, perdita di peso o debolezza (vedere paragrafo 4.8).

#### *Rifadin sciroppo contiene:*

- **saccarosio** e pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale. Questo medicinale contiene 12 g di saccarosio per dose (600 mg). Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito. Può inoltre essere dannoso per i denti;
- **sodio metabisolfito** che, in alcuni pazienti sensibili, può causare reazioni di tipo allergico, compresi sintomi anafilattici ed attacchi asmatici (bronicospasmo) che possono anche mettere in pericolo la vita del paziente.
- **sodio**: questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ml di sciroppo, cioè essenzialmente ‘senza sodio’;
- **metile paraidrossibenzoato** e **propile paraidrossibenzoato** che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Rifadin compresse rivestite **contiene:**

- **lattosio** e pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit **totale** di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale;
- **saccarosio** e pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale;
- **sodio**: questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

Rifadin capsule rigide **contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

Rifadin polvere e solvente per soluzione per infusione **contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per fiala, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

Precauzioni

Gli adulti trattati con Rifadin devono avere un controllo iniziale di enzimi epatici, bilirubina, creatinina sierica, emocromo e piastrine. Nei bambini questo controllo iniziale non è necessario se non in presenza di una nota o sospetta condizione che può dare complicazioni.

I pazienti devono essere visti almeno ogni mese e si devono richiedere specifiche informazioni su sintomi correlabili ad effetti indesiderati. Tutti i pazienti con qualunque tipo di dato anomalo devono essere seguiti, anche con controlli di laboratorio, se necessario.

Rifadin ha proprietà di induzione enzimatica e può aumentare il metabolismo di substrati endogeni compresi gli ormoni surrenalici, tiroidei e la vitamina D. Segnalazioni isolate hanno associato la somministrazione di Rifadin con esacerbazione di porfiria, come conseguenza dell’induzione della sintetasi dell’acido delta amino levulinico.

Rifadin può causare un’alterazione del colore (giallo, arancio, rosso, marrone) dei denti, delle urine, del sudore, dell’espessorato e delle lacrime. I pazienti devono essere informati di questa evenienza.

Le lenti a contatto morbide sono state colorate in modo permanente.

Rifadin è un potente e ben caratterizzato induttore degli enzimi farmaco-metabolizzanti e dei trasportatori e può pertanto diminuire o aumentare l'esposizione, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono, quindi, essere avvisati di non assumere altri medicinali senza il consiglio del medico.

La rifampicina può causare coagulopatia vitamina K-dipendente e sanguinamento grave (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con particolare rischio di sanguinamento è raccomandato il monitoraggio del verificarsi di coagulopatia. Quando appropriato (carenza di vitamina K, ipoprotrombinemia) deve essere presa in considerazione la somministrazione supplementare di vitamina K.

La soluzione di Rifadin in flaconcino è solamente per infusione endovenosa e non deve essere somministrata per via intramuscolare o sottocutanea. Si consiglia di evitare la fuoriuscita della soluzione dalla sede vascolare durante l'iniezione; sono stati osservati casi di irritazione e infiammazione locali dovuti ad infiltrazione extravascolare della soluzione infusa. Se si dovessero verificare queste reazioni l'infusione deve essere sospesa ed effettuata in altro sito.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

##### Interazioni Farmacodinamiche

Quando Rifadin viene somministrato in concomitanza con l'associazione saquinavir/ritonavir, aumenta la potenziale epatotossicità. Pertanto, l'utilizzo concomitante di Rifadin con saquinavir/ritonavir è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Con la concomitante somministrazione di alotano o isoniazide viene aumentata la potenziale epatotossicità. Pertanto, l'uso concomitante di Rifadin e alotano deve essere evitato. I pazienti in terapia con Rifadin e isoniazide devono essere controllati attentamente per l'epatotossicità.

L'uso concomitante di rifampicina con altri antibiotici che causano coagulopatia vitamina K-dipendente come cefazolina (o altre cefalosporine con catena laterale N-metil-tiotetrazolo) può indurre gravi disturbi della coagulazione, che possono portare a esiti fatali (specialmente a dosi elevate). Se questa combinazione non può essere evitata, deve essere eseguito un monitoraggio clinico che includa eventualmente il monitoraggio dell'emostasi.

L'uso concomitante di paracetamolo e rifampicina può aumentare il rischio di epatotossicità.

##### Effetti di Rifadin su altri medicinali

##### Induzione di enzimi farmaco-metabolizzanti e di trasportatori

Rifadin è un potente e ben caratterizzato induttore degli enzimi farmaco-metabolizzanti e dei trasportatori. Gli enzimi e i trasportatori che risultano essere influenzati da Rifadin includono il citocromo P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 3A4, e l'UDP-glucuroniltransferasi (UGT), le solfo-transferasi, le carbossilesterasi, e trasportatori comprese la glicoproteina P (P-gp) e la proteina-2 associata alla resistenza multifarmaco (MRP2). La maggior parte dei farmaci sono substrati di uno o più di queste vie enzimatiche o dei trasportatori, e queste vie possono essere simultaneamente indotte da Rifadin. Pertanto, Rifadin può accelerare il metabolismo e diminuire l'attività di alcuni farmaci somministrati in concomitanza o aumentare l'attività di pro-farmaci somministrati in concomitanza (dove è richiesta attivazione metabolica), e ha la capacità di causare interazioni farmacologiche

cl clinicamente importanti con molti farmaci e molte classi di farmaci. All'inizio del trattamento con Rifadin o alla sua sospensione può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio dei farmaci somministrati in concomitanza, per mantenere concentrazioni plasmatiche terapeuticamente ottimali.

Di seguito si forniscono esempi dell'effetto di induzione della rifampicina durante l'esposizione a specifici enzimi farmaco-metabolizzanti e substrati trasportatori di farmaci.

Per i farmaci o classi di farmaci indicati sotto, la somministrazione contemporanea di rifampicina ha determinato una diminuzione o un aumento dell'esposizione al farmaco stesso o al suo metabolita:

## ANTIMICROBICI

### Antivirali

*Farmaci antiretrovirali (ad es. zidovudina, saquinavir, indinavir, efavirenz) (vedere anche paragrafo 4.3 Controindicazioni):*

600 mg di rifampicina al giorno hanno ridotto l'esposizione alla zidovudina (AUC) del 47 % tramite induzione della glucuronidazione e tramite la via metabolica di amminazione della zidovudina;

600 mg di rifampicina al giorno hanno ridotto l'esposizione a saquinavir (AUC) del 70% in volontari sani e del 47% in pazienti affetti da HIV molto probabilmente tramite induzione del CYP3A4 e eventualmente tramite le vie P-gp;

600 mg di rifampicina al giorno hanno ridotto l'esposizione (AUC) a efavirenz del 60% principalmente tramite induzione della via dell'8-idrossilazione di efavirenz mediata dal CYP2B6.

*Farmaci antivirali per l'epatite C (ad es. daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir):*

Gli antivirali per l'epatite C vengono eliminati dai vari enzimi e trasportatori farmaco-metabolizzanti, che sono suscettibili all'induzione con rifampicina a dose multipla.

600 mg di rifampicina al giorno hanno ridotto l'esposizione (AUC) a daclatasvir del 79%, a simeprevir del 48%, a sofosbuvir del 77% ed a telaprevir del 92% rispetto ai soggetti di controllo.

L'uso concomitante di farmaci antivirali anti-epatite C e rifampicina deve essere evitato.

### Antimicotici

*Antimicotici (ad es. fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo):*

600 mg di rifampicina al giorno hanno ridotto l'esposizione (AUC) a fluconazolo approssimativamente del 23%, a itraconazolo dell'88% ed a ketoconazolo di circa l'80%.

### Antibatterici

*Cloramfenicolo:*

In due bambini trattati in concomitanza con cloramfenicolo e rifampicina per via endovenosa, i picchi delle concentrazioni sieriche del cloramfenicolo sono stati ridotti dell'85,5% in un paziente e del 63,8% nell'altro.

*Claritromicina:*

600 mg di rifampicina al giorno hanno ridotto marcatamente le concentrazioni plasmatiche della claritromicina e aumentato le concentrazioni del metabolita della claritromicina.

*Doxiciclina:*

In un gruppo di pazienti ospedalizzati la rifampicina (10 mg/kg al giorno) ha ridotto l'esposizione (AUC) alla doxiciclina di circa il 50%.

#### *Fluorochinoloni:*

900 mg al giorno di rifampicina hanno ridotto moderatamente l'AUC della perfloxacin di circa il 35%. Da 450 mg a 600mg di rifampicina al giorno hanno mostrato ridurre l'esposizione (AUC) alla moxifloxacin di circa il 30%.

#### *Telitromicina:*

La telitromicina è metabolizzata principalmente dal CYP3A4. 600 mg di rifampicina al giorno hanno ridotto l'esposizione (AUC) a telitromicina dell'86%.

#### Antimicobatterici

##### *Dapsone:*

Diminuzione dell'esposizione a dapsone.

Aumento dell'esposizione al metabolita idrossilammina, responsabile di eventi avversi che includono metaemoglobinemia, anemia emolitica, agranulocitosi ed emolisi.

Può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio per il dapsone ed è necessario il monitoraggio degli eventi avversi ematologici.

#### ANTIEPILETTICI

##### *Anticonvulsivanti (ad es. fenitoina):*

La fenitoina è principalmente metabolizzata dal CYP2C9/2C19. 450 mg di rifampicina al giorno hanno raddoppiato la clearance della fenitoina e ne hanno ridotto l'emivita del 50% circa.

##### *Barbiturici:*

È stato dimostrato che la rifampicina aumenta da 2 a 3 volte la clearance metabolica dell'esobarbitale nei volontari sani e nei pazienti e riduce significativamente l'emivita dell'esobarbitale.

#### PSICOFARMACI

##### *Antipsicotici (ad es. aloperidolo):*

La somministrazione concomitante di rifampicina a pazienti schizofrenici che ricevono aloperidolo ha portato ad una diminuzione delle concentrazioni minime di aloperidolo fino al 70%.

##### *Benzodiazepine (ad es. diazepam):*

600 e 1200 mg di rifampicina al giorno hanno aumentato la clearance del diazepam rispettivamente del 60% e del 98%.

##### *Farmaci benzodiazepino-simili (ad es. zopiclone, zolpidem):*

600 mg di rifampicina al giorno hanno ridotto l'esposizione (AUC) a zopiclone dell'82% ed a zolpidem del 27%.

##### *Antidepressivi triciclici (ad es. nortriptilina):*

600 mg al giorno di rifampicina come parte di un regime di trattamento della tubercolosi, che comprendeva anche 300 mg di isoniazide al giorno, 500 mg di pirazinamide tre volte al giorno e 25 mg di piridossina, sono state associate a dosi più elevate del previsto di nortriptilina per ottenere un livello terapeutico del farmaco. Dopo la sospensione di rifampicina, il paziente ha presentato sonnolenza ed i livelli sierici di nortriptilina si sono innalzati precipitosamente (3 volte) raggiungendo il range tossico.

#### SISTEMA CARDIOVASCOLARE



### *Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina, ACE-inibitori*

#### *Enalapril:*

Se le condizioni cliniche del paziente lo richiedono, si devono fare aggiustamenti della dose.

#### *Antiarritmici (ad es. disopiramide, mexiletina, chinidina, propafenone, tocainide):*

600 mg di rifampicina al giorno hanno ridotto l'esposizione (AUC) a mexiletina del 41%, a chinidina di circa l'80%, a propafenone dell'87% ed a tocainide del 25%.

#### *Beta-bloccanti:*

600 mg di rifampicina al giorno hanno ridotto l'esposizione (AUC) a metoprololo del 33% e aumentato la clearance del propranololo del 169%.

#### *Calcio antagonisti (ad es. diltiazem, nifedipina, verapamil):*

I calcio antagonisti sono principalmente substrati del CYP3A4.

La somministrazione di 1200 mg di rifampicina come dose singola orale 8 ore prima della somministrazione di una dose singola di 10 mg di nifedipina, ha ridotto l'esposizione alla nifedipina del 64%.

600 mg di rifampicina al giorno hanno ridotto l'esposizione (AUC) a verapamil del 93%.

#### *Glicosidi cardioattivi:*

La digossina è un substrato di indice clinico per l'attività del P-gp.

600 mg di rifampicina al giorno hanno ridotto la biodisponibilità della digossina orale del 30% e portato ad un aumento di 3,5 volte del contenuto di P-gp intestinale, correlato con l'AUC dopo digossina orale.

Diverse segnalazioni sono state pubblicate riguardo l'interazione di digitossina e rifampicina. Una diminuzione dei livelli sierici di digitossina è stata osservata durante la terapia antitubercolare con rifampicina-isoniazide-etambutolo o con rifampicina da sola; i livelli sierici di digitossina sono diminuiti rispettivamente del 53% e 54%.

### *Antagonisti dell'Angiotensina II*

#### *Losartan:*

Losartan è metabolizzato dal CYP2C9 e dal CYP3A4 in un metabolita attivo, l'E3174, che ha attività antiipertensiva maggiore rispetto al composto progenitore.

600 mg di rifampicina al giorno hanno ridotto l'esposizione (AUC) a losartan del 35% ed a E3174 del 40%. La clearance orale di losartan è aumentata del 44%. I valori di emivita di entrambi i composti sono diminuiti del 50%.

#### *Statine metabolizzate dal CYP3A4 (ad es. simvastatina):*

Simvastatina è un substrato di indice clinico del CYP3A4.

600 mg al giorno di rifampicina hanno ridotto l'esposizione (AUC) alla simvastatina dell'87% rispetto al placebo. Poiché l'emivita di eliminazione della simvastatina non è stata influenzata dalla rifampicina, l'induzione del metabolismo di primo passaggio mediato dal CYP3A4 di simvastatina nell'intestino e nel fegato probabilmente spiega questa interazione.

#### *Clofibrato:*

600 mg di rifampicina al giorno hanno ridotto significativamente le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario del principale metabolita circolante del clofibrato, l'acido clorofenossi isobutirrico (CPIB), da 50 µg/ml a 33 µg/ml. Sebbene l'emivita plasmatica di CPIB nei singoli soggetti sia diminuita durante il trattamento con rifampicina, il cambiamento non è stato significativo.

## ANTITROMBOTICI

### *Anticoagulanti orali (ad es. warfarin):*

S-warfarin è un substrato di indice clinico per CYP2C9. 600 mg di rifampicina al giorno hanno ridotto l'esposizione (AUC) a S-warfarin del 74%.

Per i farmaci contenenti *clopidogrel*, la somministrazione contemporanea di rifampicina ha determinato un aumento dell'esposizione al suo metabolita attivo:

Rifadin induce fortemente il CYP2C19, determinando sia un aumento del livello del metabolita attivo di clopidogrel sia un'inibizione piastrinica, che in particolare può potenziare il rischio di sanguinamento. A titolo precauzionale, l'uso concomitante di clopidogrel e rifampicina deve essere scoraggiato.

## ANALGESICI

### *Analgesici stupefacenti:*

Vari studi e casi clinici sono stati esaminati tra rifampicina e analgesici oppioidi.

600 mg di rifampicina al giorno hanno diminuito l'AUC media dell'ossicodone iniettabile EV ed orale rispettivamente del 53% e dell'86%, mentre la biodisponibilità media dell'ossicodone orale è diminuita del 70%.

600 mg di rifampicina al giorno hanno ridotto la Cmax della morfina del 41% e l'AUC del 28%. L'effetto analgesico della morfina deve essere monitorato e le dosi di morfina aggiustate durante e dopo il trattamento con rifampicina.

### *Metadone:*

Il metadone è principalmente metabolizzato dal CYP2B6 e dal CYP3A4.

600 mg di rifampicina hanno ridotto la biodisponibilità orale del metadone dal 70% al 50%.

## ORMONI ED ALTRE TERAPIE ENDOCRINE

### *Contraccettivi sistemici ormonali inclusi estrogeni e progestinici:*

Il trattamento con rifampicina riduce l'esposizione sistemica di contraccettivi orali.

Alle pazienti che usano contraccettivi sistemici ormonali deve essere consigliato di passare a metodi anticoncezionali non ormonali durante la terapia con rifampicina.

### *Antiestrogeni (ad es. tamoxifene, toremifene):*

Tamoxifene e toremifene sono principalmente substrati del CYP3A4.

600 mg di rifampicina al giorno hanno ridotto l'esposizione sistemica (AUC) al tamoxifene dell'86% ed al toremifene dell'87%.

### *Corticosteroidi:*

Numerosi casi presenti in letteratura descrivono una diminuzione degli effetti dei glucocorticoidi quando è prescritta contemporaneamente la rifampicina. La letteratura contiene segnalazioni di crisi surrenalica acuta o insufficienza surrenalica indotta dalla combinazione di rifampicina-isoniazide-etambutolo o rifampicina-isoniazide in pazienti con morbo di Addison. Nei pazienti che ricevono un trattamento concomitante con rifampicina, l'AUC del prednisolone è stata ridotta dal 48% al 66% e la clearance è aumentata dal 45% al 91%.

### *Levotiroxina:*

600 mg di rifampicina al giorno sono stati somministrati ad un paziente precedentemente trattato con levotiroxina. Circa due settimane dopo l'inizio della terapia con rifampicina, la concentrazione

dell'ormone tireostimolante (TSH) è aumentata del 202% rispetto alla concentrazione prima del trattamento. La concentrazione di TSH è ritornata alla normalità 9 giorni dopo l'interruzione di rifampicina.

## APPARATO GASTROINTESTINALE e METABOLISMO

### *5-HT3 antagonisti selettivi (ad es. ondansetron):*

Ondansetron è metabolizzato da molteplici enzimi CYP.

600 mg di rifampicina al giorno hanno ridotto l'esposizione (AUC) a ondansetron somministrato oralmente del 65% rispetto al placebo e l'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) del 38%.

La biodisponibilità orale di ondansetron è stata ridotta dal 60% al 40%.

### *Tiazolidindioni (ad es. rosiglitazone):*

Rosiglitazone è principalmente metabolizzato dal CYP2C8 e in misura minore dal CYP2C9.

600 mg di rifampicina al giorno hanno aumentato la clearance orale apparente del rosiglitazone di 3 volte, ridotto l'esposizione (AUC) del 65% e ridotto l'emivita di eliminazione da 3,9 a 1,5 ore.

### *Agenti ipoglicemizzanti orali (sulfaniluree):*

Le sulfaniluree sono principalmente substrati del CYP2C9.

600 mg di rifampicina al giorno hanno ridotto l'esposizione (AUC) di gliburide del 39% e di glipizide del 22%, e ridotto l'emivita di entrambi i farmaci. È probabile che l'effetto di abbassamento dei livelli di glucosio nel sangue della gliburide siano ridotti durante il trattamento concomitante con rifampicina.

## ANTINEOPLASTICI

### *Irinotecan:*

L'irinotecan è largamente metabolizzato da vari sistemi enzimatici, inclusi le carbossil-esterasi, l'UGT ed il CYP3A4.

450 mg al giorno di rifampicina sono stati somministrati a un paziente come parte di un regime antibiotico comprendente isoniazide (300 mg al giorno) e streptomina (0,5 mg al giorno im). Sebbene non sia stata osservata alcuna variazione dell'esposizione (AUC) all'irinotecan, l'esposizione (AUC) al metabolita attivo dell'irinotecan è diminuita del 20% ed al suo metabolita glucoronide del 58,8%, probabilmente tramite l'induzione del CYP3A4.

## IMMUNOSOPPRESSORI

### *Immunosoppressori (ad es. ciclosporina, tacrolimus):*

La ciclosporina e il tacrolimus sono substrati del CYP3A4 e del P-gp.

In sei volontari sani la biodisponibilità della ciclosporina è stata ridotta dal 33% al 9% con la somministrazione concomitante di 600 mg di rifampicina al giorno. In quattro pazienti con trapianto ai reni, la somministrazione concomitante di 600 mg di rifampicina al giorno ha ridotto l'esposizione (AUC) alla ciclosporina approssimativamente del 60%.

In sei volontari sani la biodisponibilità orale del tacrolimus è stata ridotta del 51% in seguito alla somministrazione concomitante di 600 mg di rifampicina al giorno tramite induzione del CYP3A4 e del P-gp.

## FARMACI ANTIPARASSITARI

### *Praziquantel:*

Praziquantel è largamente metabolizzato dagli enzimi CYP.

600 mg di rifampicina al giorno hanno ridotto le concentrazioni plasmatiche di praziquantel al di sotto dei livelli rilevabili in 7 su 10 soggetti trattati con dose singola di praziquantel; nei 3 soggetti con concentrazioni rilevabili, l'esposizione (AUC) a praziquantel è stata ridotta dell'85%.

Nello stesso studio, rifampicina ha ridotto le concentrazioni di praziquantel a dose multipla al di sotto dei livelli rilevabili in 5 su 10 soggetti; nei 5 soggetti con concentrazioni rilevabili, l'esposizione al praziquantel (AUC) è stata ridotta dell'80%.

*Chinino:*

Il chinino è prevalentemente metabolizzato dal CYP3A4.

600 mg di rifampicina al giorno hanno aumentato la clearance del chinino di 6.9 volte e ne hanno ridotto l'esposizione (AUC) e l'emivita.

## SISTEMA RESPIRATORIO

*Altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per uso sistemico, derivati xantini:*

*Teofillina*

Teofillina è un inibitore di indice clinico del CYP1A2.

600 mg di rifampicina al giorno hanno aumentato la clearance della teofillina del 40%, ridotto l'esposizione (AUC) alla teofillina del 27% e ridotto l'emivita di eliminazione del 30%.

### Effetto di altri medicinali su Rifadin

La contemporanea assunzione di antiacidi può ridurre l'assorbimento di Rifadin. La somministrazione quotidiana di Rifadin deve essere fatta almeno 1 ora prima dell'assunzione di antiacidi.

### Interazioni di altri medicinali con Rifadin

Con la concomitante somministrazione di atovaquone e rifampicina sono state osservate concentrazioni ridotte di atovaquone ed aumentate di rifampicina.

La somministrazione simultanea di acido para-aminosalicilico (P.A.S.) in formulazioni contenenti come eccipiente la bentonite, e rifampicina può indurre una riduzione dei livelli ematici di quest'ultima. I due farmaci devono essere somministrati con un intervallo di almeno 8 ore.

### Interferenza con test diagnostici e di laboratorio

È stato dimostrato che livelli terapeutici di Rifadin inibiscono i test microbiologici standard per il dosaggio dei folati e della Vitamina B12. Perciò si devono utilizzare test alternativi. È stato inoltre osservato un aumento transitorio dei livelli sierici di bilirubina (vedere paragrafo 4.4). Rifadin può ridurre l'escrezione biliare dei mezzi di contrasto utilizzati per la visualizzazione della colecisti, per via di una competizione per l'escrezione biliare. Perciò tali test devono essere effettuati prima dell'assunzione della dose mattutina di Rifadin.

Utilizzando la metodica KIMS (Kinetic Interaction of Microparticles in Solution) sono stati riportati reattività crociata e falsi positivi nei test urinari per la determinazione degli oppiacei eseguiti in pazienti in terapia con rifampicina. La gascromatografia e la spettrometria di massa, utilizzate come test di conferma, sono in grado di distinguere la rifampicina dagli oppiacei.

## **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

### Gravidanza

Non sono disponibili studi ben controllati sull'impiego di rifampicina nelle donne durante la gravidanza.

Dosi elevate di rifampicina sono risultate teratogene nei roditori.

Anche se è stato riportato che Rifadin attraversa la placenta ed è presente nel sangue del cordone, l'effetto sul feto del farmaco, da solo o in associazione ad altri farmaci antitubercolari, non è conosciuto.

Quando la rifampicina viene somministrata nelle ultime settimane di gravidanza può causare emorragie post-natali nella madre e nel neonato per le quali può essere necessario l'impiego di vitamina K.

Perciò nelle donne in gravidanza o in età fertile l'antibiotico dovrebbe essere usato solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

#### Allattamento

La rifampicina è escreta nel latte materno per cui l'antibiotico deve essere usato durante l'allattamento solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il bambino.

#### Fertilità

Non vi sono dati sull'effetto a lungo termine sulla fertilità umana.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Rifadin può causare effetti indesiderati che possono diminuire la capacità di svolgere alcune attività (vedi paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati della possibilità che questi effetti indesiderati possono verificarsi e che, in tal caso, dovrebbero considerare di non guidare od utilizzare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Le seguenti reazioni avverse sono classificate per classe sistemica organica e per frequenza usando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### Infezioni ed infestazioni

*Non nota:* colite pseudomembranosa, influenza.

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

*Comune:* trombocitopenia con o senza porpora, di solito associata alla terapia intermittente ma reversibile se la terapia viene sospesa prontamente alla comparsa di porpora.

*Non comune:* leucopenia.

*Non nota:* coagulazione intravascolare disseminata, eosinofilia, agranulocitosi, anemia emolitica, disturbi della coagulazione vitamina K-dipendenti.

#### Disturbi del sistema immunitario

*Non nota:* reazione anafilattica.

#### Patologie endocrine

*Non nota:* insufficienza surrenalica in pazienti con compromissione della funzionalità surrenalica.

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

*Non nota:* appetito ridotto.

#### Disturbi psichiatrici

*Non nota:* disturbi psicotici.

#### Patologie del sistema nervoso

*Comune:* cefalea, capogiro.

*Non nota:* emorragia cerebrale ed eventi fatali sono stati riportati in seguito ad uso continuato o reintroduzione del farmaco dopo la comparsa di porpora.

#### Patologie dell'occhio

*Non nota:* alterazione del colore delle lacrime.

#### Patologie vascolari

*Non nota:* shock, vampate, vasculite, sanguinamento

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

*Non nota:* dispnea, sibili, alterazione del colore dell'espettorato, malattia polmonare interstiziale (inclusa polmonite).

#### Patologie gastrointestinali

*Comune:* nausea, vomito

*Non comune:* diarrea

*Non nota:* disturbi gastrointestinali, fastidio addominale, alterazione del colore del dente (che può essere permanente).

#### Patologie epatobiliari

*Non nota:* epatite, iperbilirubinemia, colestasi (vedere paragrafo 4.4).

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

*Non nota:* eritema multiforme, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4), reazioni cutanee, prurito, eruzione cutanea pruriginosa, orticaria, dermatite allergica, pemfigo, alterazione del colore del sudore.

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

*Non nota:* debolezza muscolare, miopatia, dolore osseo.

#### Patologie renali e urinarie

*Non nota:* danno renale acuto generalmente causato da necrosi tubulare renale o nefrite tubulo-interstiziale, cromaturia.

#### Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali

*Non nota:* emorragia post-partum, emorragia materno-fetale.

### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

*Non nota:* disturbi mestruali.

### Patologie congenite, familiari e genetiche

*Non nota:* porfiria.

### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

*Comune:* reazione paradossa al farmaco (la ricorrenza o la comparsa di nuovi sintomi di tubercolosi, segni fisici e radiologici, in un paziente che aveva precedentemente mostrato un miglioramento con un appropriato trattamento antitubercolare è chiamata reazione paradossa, che viene diagnosticata dopo aver escluso la scarsa compliance del paziente al trattamento, la resistenza al farmaco, effetti collaterali della terapia antitubercolare, infezioni batteriche/micotiche secondarie).\*

*Molto comune:* piressia, brividi.

*Non nota:* edema.

\*Incidenza della reazione paradossa: la frequenza più bassa è segnalata come 9,2% (53/573) (dati tra ottobre 2007 e marzo 2010) e la frequenza più alta come 25% (19/76) (dati tra il 2000 e il 2010).

### Esami diagnostici

*Comune:* aumento della bilirubina nel sangue, aumento della aspartato aminotransferasi, aumento della alanina aminotransferasi.

*Non nota:* pressione arteriosa diminuita, aumento della creatinina nel sangue, aumento degli enzimi epatici.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Entro breve tempo dalla somministrazione acuta possono comparire nausea, vomito, dolore addominale, prurito, cefalea e aumento della letargia; in caso di grave epatopatia si può avere perdita di coscienza. Si possono verificare aumenti transitori degli enzimi epatici e/o della bilirubina. Si manifesta una colorazione bruno-rossastra o arancione della cute, urine, sudore, saliva, lacrime e feci, la cui intensità è proporzionale alla dose assunta. Nei pazienti pediatrici è stato riportato anche edema facciale o periorbitale. In alcuni casi fatali sono state riportate ipotensione, tachicardia sinusale, aritmie ventricolari, convulsioni ed arresto cardiaco.

Non è nota la dose minima letale o tossica acuta. Comunque, sono stati riportati casi di sovradosaggio acuto non letale in adulti che avevano assunto 9-12 g di rifampicina. Sovradosaggi acuti letali sono stati osservati in adulti in seguito all'assunzione di dosi comprese tra i 14 ed i 60 g. In alcuni casi, sia letali che non letali, era presente un'anamnesi di consumo o abuso di alcool.

Sono stati riportati sovradosaggi non letali in pazienti pediatrici di età da 1 a 4 anni trattati con dosi di 100 mg/kg (1 o 2 dosi).

### Trattamento

Si devono adottare misure di supporto intensivo ed i sintomi devono essere trattati man mano che si verificano. Poiché probabilmente sono presenti nausea e vomito la lavanda gastrica è da preferire all'induzione di emesi. Dopo svuotamento del contenuto gastrico l'instillazione di carbone attivo nello stomaco può aiutare l'assorbimento del farmaco residuo nel tratto gastroenterico. Può rendersi necessaria la somministrazione di terapia antiemetica in caso di grave nausea e vomito. Una diuresi attiva (con controllo dell'assunzione e dell'eliminazione) promuoverà l'escrezione del farmaco. In alcuni pazienti può essere utile l'emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antimicobatterici, antibiotici; Codice ATC: J04AB02.

Rifadin inibisce l'attività della RNA-polimerasi DNA-dipendente nelle cellule sensibili. Più specificatamente interagisce con la RNA-polimerasi batterica ma non inibisce l'enzima nei mammiferi.

Rifadin è particolarmente attiva contro microorganismi extracellulari in rapida crescita ma possiede anche attività antibatterica intracellulare contro *M. tuberculosis* a crescita lenta e intermittente.

**E** attiva in vitro anche contro *Mycobacterium avium Complex*, *M. kansasii* e *M. leprae*.

Rifadin è attivo in vitro contro una gamma di microorganismi gram-positivi e gram-negativi. I microorganismi sensibili includono *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus spp*, *Staphylococcus epidermidis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Brucella spp.* e *Streptococcus pyogenes*. Gli stafilococchi sia che producano penicillinasi e sia che non producano penicillinasi e quelli resistenti ai beta-lattamici sono sensibili al Rifadin.

Resistenza crociata con rifampicina è stata dimostrata solo con altre rifamicine.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Rifadin per via orale viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale. I livelli plasmatici al picco nell'adulto e nel bambino variano ampiamente da persona a persona. Il picco della concentrazione sierica di circa 10 mcg/ml si verifica da 2 a 4 ore dopo l'assunzione orale, a stomaco vuoto, di una dose di 10 mg/kg peso corporeo. L'assorbimento di Rifadin è ridotto dalla presenza di cibo.

Dopo somministrazione endovenosa di dosi di 300 e 600 mg in infusione di 30 minuti a maschi volontari sani (n=12), si sono ottenute concentrazioni plasmatiche al picco di 9,0 e 17,5 mcg/ml rispettivamente. Il tasso plasmatico medio in questi volontari è rimasto rintracciabile per 8 e 12 ore rispettivamente.

La farmacocinetica (orale e endovenosa) nei bambini è simile a quella negli adulti.



Nei soggetti normali l'emivita biologica nel siero di Rifadin è di circa 3 ore dopo somministrazione di 600 mg ed aumenta a 5,1 ore con una dose di 900 mg. Con somministrazioni ripetute l'emivita diminuisce e raggiunge valori medi di circa 2 - 3 ore.

Ad un dosaggio di 600 mg/die l'emivita risulta simile nei pazienti con insufficienza renale e perciò non sono necessari aggiustamenti del dosaggio.

#### Distribuzione

Rifadin viene ampiamente distribuito nell'organismo. È presente a concentrazioni efficaci in molti organi e liquidi incluso il fluido cerebrospinale.

Rifadin si lega alle proteine plasmatiche per 80%. La maggior parte della quota non legata è in forma non ionizzata e perciò si diffonde facilmente ai tessuti.

#### Eliminazione

Dopo l'assorbimento Rifadin (orale o e.v.) viene rapidamente eliminato nella bile e si instaura un circolo enteroepatico. Durante questa fase Rifadin viene progressivamente deacetilato così che quasi tutta la quota nella bile è acetilata nelle 6 ore. Questo metabolita mantiene attività antibatterica.

Il riassorbimento intestinale è ridotto dall'acetilazione e l'eliminazione dunque facilitata. Circa il 30% della dose viene escreto nelle urine di cui la metà circa in forma immodificata.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Cancerogenesi

Non vi sono dati nell'uomo sul potenziale a lungo termine di cancerogenesi. Vi è stata segnalazione di alcuni casi di peggioramento di carcinomi polmonari presenti nell'uomo, ma non è stata stabilita una relazione causale con il farmaco. È stato osservato un aumento nell'incidenza di epatomi in topi femmine (di un tipo particolarmente sensibile allo sviluppo spontaneo di epatomi) con la somministrazione di Rifadin a dosi da 2 a 10 volte la dose media per l'uomo per 60 settimane, seguite da un periodo di osservazione di 46 settimane. Non vi è stata dimostrazione di cancerogenesi nei maschi di topo della stessa razza o nei ratti in condizioni sperimentali simili.

Rifadin è stato segnalato possedere potenziale immunosoppressivo nel coniglio, topo, ratto, cavia, linfociti umani in vitro e nell'uomo.

È stata dimostrata attività antitumorale del Rifadin in vitro.

#### Mutagenesi

Non vi sono dati nell'uomo sul potenziale a lungo termine per la mutagenesi. Non vi sono state evidenze di mutagenesi nei batteri, *Drosophila melanogaster* o nel topo. È stato notato un aumento della rottura dei cromatidi quando colture di cellule ematiche umane sono state trattate con Rifadin. In vitro è stato osservato un aumento della frequenza delle aberrazioni cromosomiche nei linfociti ottenuti da pazienti trattati con associazioni di Rifadin, isoniazide e pirazinamide e associazioni di streptomina, Rifadin, isoniazide e pirazinamide.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

### Rifadin capsule rigide

Amido di mais, magnesio stearato, gelatina, eritrosina (E127), indigotina (E132), titanio diossido (E171).

### Rifadin compresse rivestite

Sodio laurilsolfato, cellulosa microcristallina, lattosio, calcio stearato, carmellosa sodica, amido di mais, gomma arabica, povidone, saccarosio, talco, magnesio carbonato leggero, titanio diossido, caolino pesante, silice colloidale anidra, lacca di alluminio e eritrosina (E127) 17%, magnesio stearato, gelatina.

### Rifadin sciroppo

Agar-agar; saccarosio, potassio sorbato, saccarina, metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato, sodio metabisolfito, polisorbato 80, essenza di lampone, dietanolammina, acqua depurata.

### Rifadin polvere e solvente per soluzione per infusione

Il flaconcino polvere contiene: sodio formaldeide solfossilato, sodio idrossido.

La fiala solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili.

## **6.2 Incompatibilità**

È stata osservata incompatibilità fisica (formazione di precipitati) con la somministrazione simulata Y-site di diltiazem in soluzione non diluita (5 mg/ml) e diluita (1 mg/ml in normale salina) e rifampicina (6 mg/ml in normale salina). Rifadin soluzione per infusione non deve essere diluito in soluzione di bicarbonato al 5% o lattato di sodio 1/6 mol perché può dar luogo a precipitati.

Per la diluizione della soluzione ricostituita si consiglia l'uso di destrosio 5% o salina normale. Non si consiglia l'uso di altre soluzioni per infusione.

## **6.3 Periodo di validità**

RIFADIN 150 mg capsule rigide:	3 anni
RIFADIN 300 mg capsule rigide:	3 anni
RIFADIN 450 mg compresse rivestite:	3 anni
RIFADIN 600 mg/10 ml polvere e solvente per soluzione per infusione:	3 anni
RIFADIN 20 mg/ml sciroppo:	3 anni

### Rifadin 600 mg/10 ml polvere e solvente per soluzione per infusione

La stabilità chimico fisica in uso della soluzione ricostituita (vedere paragrafo 4.2) è stata dimostrata fino a 30 ore a temperatura ambiente e luce naturale.

La stabilità chimico fisica in uso della soluzione ricostituita e diluita in glucosio 5% soluzione per infusione (vedere paragrafo 4.2) è stata dimostrata fino a 8 ore a temperatura ambiente e luce naturale.

La stabilità chimico fisica in uso della soluzione ricostituita e diluita in sodio cloruro 0,9% soluzione per infusione (vedere paragrafo 4.2) è stata dimostrata fino a 6 ore a temperatura ambiente e luce naturale.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

##### Rifadin capsule rigide, compresse rivestite e sciroppo

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

##### Rifadin 600 mg/10 ml polvere e solvente per soluzione per infusione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito/diluito, vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

##### Scatola contenente capsule in blister

“150 mg capsule rigide” - 8 capsule.

“300 mg capsule rigide” - 8 capsule.

##### Scatola contenente compresse in blister

“450 mg compresse rivestite” - 8 compresse.

##### Scatola contenente sciroppo

Flacone da 60 ml con bicchiere dosatore graduato.

##### Scatola contenente polvere e solvente per soluzione per infusione

1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente da 10 ml.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi S.r.l. – Viale L. Bodio, 37/B – 20158 Milano

### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Rifadin 150 mg capsule rigide, 8 capsule	AIC n. 021110200
Rifadin 300 mg capsule rigide, 8 capsule	AIC n. 021110034
Rifadin 450 mg compresse rivestite, 8 compresse	AIC n. 021110097
Rifadin 20 mg/ml sciroppo, Flacone da 60 ml	AIC n. 021110059
Rifadin 600 mg/10 ml polvere e solvente per soluzione per infusione, 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente da 10 ml	AIC n. 021110135

### **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Rifadin 150 mg e 300 mg capsule rigide, 8 capsule

Data della prima autorizzazione: 2 Luglio 1968

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

Rifadin 450 mg compresse rivestite, 8 compresse

Data della prima autorizzazione: 20 Novembre 1978

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

Rifadin 20 mg/ml sciroppo, Flacone da 60 ml

Data della prima autorizzazione: 1 Giugno 1970

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

Rifadin 600 mg/10 ml polvere e solvente per soluzione per infusione,

1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente da 10 ml

Data della prima autorizzazione: 20 Novembre 1978

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**