

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rifinah 150 mg /100 mg compresse rivestite

Rifinah 300 mg/ 150 mg compresse rivestite

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rifinah 150 mg/ 100 mg compresse rivestite

Una compressa rivestita contiene 150 mg di rifampicina e 100 mg di isoniazide.

*Eccipienti con effetti noti:* saccarosio

Rifinah 300 mg/ 150 mg compresse rivestite

Una compressa rivestita contiene 300 mg di rifampicina e 150 mg di isoniazide.

*Eccipienti con effetti noti:* saccarosio e giallo tramonto

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Tubercolosi polmonare ed extrapolmonare sostenuta da germi sensibili alla associazione. Nel caso di persistenza di colture positive, dovranno essere predisposti nuovi test di sensibilità al fine di individuare tempestivamente la presenza di ceppi resistenti. Il prodotto non va somministrato a scopo profilattico.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

*Adulti*

Rifinah 150 mg/ 100 mg: 3 - 4 compresse al giorno (pari a 450-600 mg di rifampicina e 300-400 mg di isoniazide).

Rifinah 300 mg/ 150 mg: 2 compresse al giorno (pari a 600 mg di rifampicina e 300 mg di isoniazide).

*Popolazione pediatrica*

Rifinah non è raccomandato per uso pediatrico poiché la proporzione di rifampicina ed isoniazide contenuta in Rifinah rende difficile la somministrazione di un dosaggio adatto ai bambini.

#### Modo di somministrazione

Si suggerisce la somministrazione della dose giornaliera in una sola volta almeno 30 minuti prima dei pasti o 2 ore dopo i pasti.

Si raccomanda la somministrazione concomitante di piridossina (vitamina B6) nei pazienti anziani, malnutriti, con predisposizione alla neuropatia (ad es. pazienti diabetici) e negli adolescenti.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Rifinah è controindicato in caso di ittero.

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

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

#### Avvertenze

Rifinah è un'associazione di due farmaci ciascuno dei quali è stato associato a disfunzioni epatiche.

#### Reazione paradossa al farmaco

In corso di terapia con Rifinah, 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).

#### Rifampicina

Nei pazienti con compromessa funzionalità epatica la rifampicina deve essere somministrata 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 rifampicina 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 Rifinah deve essere interrotto.

In alcuni casi si può verificare iperbilirubinemia all'inizio della terapia, come conseguenza di una competizione tra rifampicina e bilirubina sui processi di escrezione degli epatociti. Un isolato, moderato aumento della bilirubina e/o delle transaminasi non costituisce di per sé 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. 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.

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

Sono stati segnalati casi di malattia polmonare interstiziale (ILD) o polmonite in pazienti in terapia con rifampicina 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 rifampicina deve essere interrotto definitivamente e deve essere iniziato un trattamento appropriato secondo necessità.

#### *Isoniazide*

L'uso di isoniazide deve essere attentamente monitorato nei pazienti con patologie epatiche croniche o grave disfunzione renale.

Si può verificare epatite grave, a volte letale, associata alla terapia con isoniazide che si può sviluppare anche dopo molti mesi dall'inizio della terapia. Il rischio di sviluppare epatite è correlato all'età. I pazienti devono perciò essere seguiti in base ai sintomi prodromici dell'epatite, quali affaticamento, debolezza, malessere, anoressia, nausea o vomito. Se dovessero comparire questi sintomi o segni indicativi di danno epatico l'isoniazide deve essere sospesa velocemente in quanto è stato riportato che l'uso continuato del farmaco in questi pazienti può causare un danno epatico più grave.

Con l'uso di isoniazide sono stati riportati casi di reazioni cutanee gravi inclusa sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrosi epidermica tossica (NET), alcuni con esito fatale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi di tali reazioni e devono essere strettamente monitorati. Se si sviluppano segni o sintomi di SJS o NET (ad esempio eruzione cutanea progressiva spesso con bolle o lesioni della mucosa), 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 isoniazide deve essere interrotto.

#### *Rifampicina / Isoniazide*

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 Rifinah 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.

**Rifinah contiene saccarosio:** 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.

**Rifinah compresse da 300 mg/150 mg contiene giallo tramonto** che può causare reazioni allergiche.

#### Precauzioni

Gli adulti trattati con Rifinah 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.

Poiché vi è una frequenza di epatite associata ad isoniazide più elevata nei pazienti al di sopra dei 35 anni, un controllo delle transaminasi deve essere effettuato all'inizio della terapia ed in seguito ogni mese nei pazienti in questa fascia d'età. Altri fattori associati ad un aumentato rischio di epatite comprendono consumo di alcool, patologie epatiche croniche, uso di sostanze per via endovenosa e donne di razza nera o ispanoamericane.

#### *Rifampicina*

La rifampicina 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 l'esacerbazione di porfiria con la somministrazione di rifampicina, come risultato dell'induzione della sintesi dell'acido delta amino levulinico.

La rifampicina 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.

La rifampicina 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.

#### *Isoniazide*

I pazienti anziani o malnutriti devono essere trattati con cautela e possono necessitare di somministrazione di vitamina B6 durante la terapia con isoniazide.

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

#### *Cibo*

Poiché isoniazide possiede una limitata attività di inibizione delle monoamino-ossidasi, si può verificare interazione con cibi contenenti tiramina (formaggio, vino rosso). Può essere inibita anche la diamino-ossidasi causando una risposta eccessiva (per es. cefalea, sudorazione, palpitazioni, flushing, ipotensione) ai cibi che contengono istamina (per es. tonno, pesci tropicali). I pazienti in terapia con Rifinah devono evitare cibi contenenti tiramina e istamina.

#### Interazioni Farmacodinamiche

##### *Rifinah*

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

##### Interazioni con enzimi del citocromo P-450

Rifampicina causa induzione ed isoniazide inibizione di taluni enzimi del citocromo P-450. Non è conosciuto l'impatto di questi effetti in competizione di rifampicina e isoniazide sul metabolismo dei farmaci che vengono biotrasformati da questi enzimi. Pertanto, è necessaria cautela con la somministrazione di Rifinah insieme a farmaci metabolizzati dal citocromo P-450. All'inizio del trattamento con Rifinah o alla sua sospensione può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio dei farmaci metabolizzati da questi enzimi, per mantenerne concentrazioni plasmatiche terapeuticamente ottimali.

##### *Rifampicina*

Con la concomitante somministrazione di alotano o isoniazide viene aumentata la potenziale epatotossicità. Pertanto, l'uso concomitante di rifampicina e alotano deve essere evitato. I pazienti in terapia con rifampicina 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 rifampicina su altri medicinali

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

La rifampicina è un potente e ben caratterizzato induttore degli enzimi farmaco-metabolizzanti e dei trasportatori. Gli enzimi e i trasportatori che risultano essere influenzati dalla rifampicina 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 dalla rifampicina. Pertanto, la rifampicina 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 clinicamente importanti con molti farmaci e molte classi di farmaci. All'inizio del trattamento con rifampicina 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 propanololo 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:

Rifinah 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 C<sub>max</sub> 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 i.m.). 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 sulla rifampicina

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

### Interazioni di altri medicinali con rifampicina

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

*Isoniazide*

È stato riportato che isoniazide inibisce il metabolismo di carbamazepina e fenitoina.

Altre interazioni: l'acido para-aminosalicilico può aumentare la concentrazione plasmatica e l'emivita di eliminazione di isoniazide per competizione con gli enzimi acetilanti.

*Interferenza con test diagnostici e di laboratorio*

È stato dimostrato che livelli terapeutici di rifampicina 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). Rifinah 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 dovrebbero essere effettuati prima dell'assunzione della dose mattutina di Rifinah.

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 e allattamento**

##### Gravidanza

Non sono disponibili studi ben controllati sull'uso di Rifinah nelle donne in gravidanza.

##### *Rifampicina*

Rifampicina si è dimostrata teratogena nei roditori a dosi elevate.

Anche se la rifampicina attraversa la placenta ed è presente nel sangue del cordone ombelicale, non è conosciuto il suo effetto sul feto, sia da sola sia in associazione ad altri farmaci antitubercolari.

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.

##### *Isoniazide*

È stato segnalato che nel ratto e nel coniglio isoniazide può esercitare un effetto sullo sviluppo cardiaco dell'embrione se somministrata per via orale durante la gravidanza, anche se non sono state rilevate anomalie congenite negli studi condotti sulla riproduzione nei mammiferi (topo, ratto, coniglio).

##### *Rifinah*

Rifinah deve perciò essere usato nelle donne in gravidanza o in età fertile solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

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

##### Allattamento

Rifampicina e isoniazide passano nel latte materno. Perciò Rifinah deve essere usato durante l'allattamento solo se il potenziale beneficio supera il rischio per il neonato.

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

Rifinah 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).

#### 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).\*

\*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).

#### *Rifampicina*

##### 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

*Molto comune:* piressia, brividi.

*Non nota:* edema.

#### 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.

*Isoniazide*

*Reazioni di ipersensibilità:* febbre, reazioni anafilattiche.

*Patologie endocrine:* ginecomastia.

*Patologie del sistema nervoso centrale:* polinevrite che si presenta con parestesie, debolezza muscolare, perdita dei riflessi tendinei, ecc. L'incidenza è più elevata nei pazienti a bassa acetilazione ("slow acetylators"). Altri effetti neurotossici che sono rari al dosaggio normale comprendono convulsioni (vedere paragrafo 4.9), encefalopatia tossica, neurite e atrofia ottica, disturbi della memoria e psicosi tossica.

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:* eruzione cutanea, acne, dermatite esfoliativa, pemfigo, sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (NET) (vedere paragrafo 4.4) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (frequenza "rara") (vedere paragrafo 4.4).

*Patologie del sistema emolinfopoietico:* eosinofilia, agranulocitosi, trombocitopenia, anemia.

*Patologie gastrointestinali:* pancreatite (frequenza "non nota"), nausea, vomito, disturbi epigastrici.

*Patologie epatobiliari:* epatite (frequenza "non comune"), anche grave e a volte letale.

*Patologie vascolari:* vasculite (frequenza "non nota").

Altre: pellagra, sindrome simil-lupus eritematoso sistemico.

### **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**

Esperienza nell'uomo: vi sono dati limitati circa l'associazione di isoniazide e rifampicina.

### Sintomi

#### *Rifampicina*

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 e 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 pediatriche di età da 1 a 4 anni trattati con dosi di 100 mg/kg (1 o 2 dosi).

### *Isoniazide*

Un sovradosaggio con isoniazide produce segni e sintomi entro 30 minuti – 3 ore dalla somministrazione. Le manifestazioni precoci comprendono nausea, vomito, capogiri, disturbi nel parlare, visione offuscata ed allucinazioni visive (compresi colori vivaci e forme strane). Con un elevato sovradosaggio ci si possono aspettare disturbi respiratori e depressione del SNC, che progredisce rapidamente da uno stato di torpore al coma profondo, comprese convulsioni gravi e intrattabili. Tipici risultati delle indagini di laboratorio sono grave acidosi metabolica, acetonuria e iperglicemia.

### Trattamento

In caso di sovradosaggio con Rifinah una lavanda gastrica deve essere effettuata il più precocemente possibile. Dopo svuotamento del contenuto gastrico l'instillazione di carbone attivo nello stomaco può aiutare l'assorbimento del farmaco residuo nel tratto gastrointestinale. Può rendersi necessaria la somministrazione di terapia antiemetica in caso di grave nausea e vomito.

Si devono instaurare misure di supporto inclusa la pervietà delle vie aeree e trattamento dei sintomi man mano che si verificano. Se si sospetta un sovradosaggio acuto si deve considerare la somministrazione di piridossina (vitamina B6) per via endovenosa anche nei pazienti asintomatici. Nei pazienti con convulsioni non controllate da piridossina si deve praticare una terapia anticonvulsivante. Per il controllo dell'acidosi metabolica somministrare sodio bicarbonato. Nei casi refrattari è consigliabile l'emodialisi; se questa non è possibile si può utilizzare dialisi peritoneale con diuresi forzata.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antimicobatterici, associazioni di farmaci per la terapia della tubercolosi; Codice A.T.C.: J04AM02

Rifampicina e isoniazide sono farmaci antitubercolari battericidi. Rifampicina e isoniazide sono particolarmente attivi contro microorganismi extracellulari a rapida crescita e possiedono attività battericida intracellulare.

Rifampicina inibisce l'attività della RNA polimerasi DNA dipendente nelle cellule sensibili. Più specificatamente interagisce con RNA batterico, ma non interferisce con l'enzima nei mammiferi.

Resistenza crociata con rifampicina è stata dimostrata solo con altre rifamicine. La rifampicina possiede attività contro *M. tuberculosis* a crescita lenta e intermittente.

Isoniazide agisce contro i bacilli tubercolari in crescita attiva.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi di farmacocinetica in volontari normali hanno dimostrato che i due farmaci componenti Rifinah possiedono biodisponibilità comparabile se somministrati insieme rispetto alla somministrazione come agente singolo.

### *Rifampicina*

La rifampicina per via orale viene rapidamente assorbita 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 rifampicina è ridotto dalla presenza di cibo.

Nei soggetti normali l'emivita biologica nel siero di rifampicina 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.

Dopo l'assorbimento la rifampicina (orale o e.v.) viene rapidamente eliminata nella bile e si instaura un circolo enteroepatico. Durante questa fase la rifampicina viene progressivamente deacetilata 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. Rifampicina viene ampiamente distribuita nell'organismo. È presente a concentrazioni efficaci in molti organi e liquidi compreso il liquido cerebrospinale.

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

### *Isoniazide*

Dopo somministrazione orale, isoniazide raggiunge il picco ematico entro 1 o 2 ore e diminuisce al 50% o meno entro 6 ore. L'assunzione di isoniazide con il cibo può ridurre l'assorbimento. Si diffonde rapidamente in tutti i liquidi corporei (cervellospinale, pleurico ed ascitico), nei tessuti, organi e secrezioni (saliva, espettorato e feci). Il farmaco attraversa la barriera placentare e viene secreto nel latte materno a concentrazioni simili a quelle nel plasma. Dal 50% al 70% della dose somministrata viene escreto nelle urine nelle 24 ore.

L'isoniazide viene metabolizzata principalmente attraverso deacetilazione e deidrazinazione. Il tasso di deacetilazione è determinato geneticamente. Circa il 50% delle persone di colore e degli Europei sono definiti come "inattivatori lenti", mentre la maggior parte degli Asiatici sono "inattivatori rapidi".

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

### Cancerogenesi

#### *Rifampicina*

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 rifampicina 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.

La rifampicina è stata segnalata possedere potenziale immunosoppressivo nel coniglio, topo, ratto, cavia, linfociti umani in vitro e nell'uomo.

È stata dimostrata attività antitumorale della rifampicina in vitro.

#### *Isoniazide*

Isoniazide è stata riportata indurre tumori polmonari in vari tipi di topo.

#### Mutagenesi

Non vi sono dati nell'uomo di Rifinah sul potenziale a lungo termine per la mutagenesi. Non vi sono state evidenze di mutagenesi di rifampicina 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 rifampicina. È stato osservato in vitro un aumento della frequenza delle aberrazioni cromosomiche nei linfociti ottenuti da pazienti trattati con associazioni di rifampicina, isoniazide e pirazinamide e associazioni di streptomina, rifampicina, isoniazide e pirazinamide.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Rifinah 150 mg/ 100 mg compresse rivestite:*

Sodio laurilsolfato, calcio stearato, carmellosa sodica, cellulosa microcristallina, gelatina, saccarosio, talco, magnesio carbonato, titanio diossido (E171), caolino, lacca di alluminio e eritrosina (E127), magnesio stearato, gomma arabica, silice colloidale anidra, povidone.

#### *Rifinah 300 mg/ 150 mg compresse rivestite:*

Sodio laurilsolfato, calcio stearato, carmellosa sodica, cellulosa microcristallina, gelatina, saccarosio, talco, magnesio carbonato, titanio diossido (E171), caolino, lacca di alluminio e giallo tramonto (E110), magnesio stearato, gomma arabica, silice colloidale anidra, povidone.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

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

### Rifinah 300 mg/150 mg compresse rivestite

Scatola da 8 compresse rivestite in blister.

Scatola da 24 compresse rivestite in blister.

### Rifinah 300 mg/150 mg compresse rivestite

Scatola da 8 compresse rivestite in blister.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Rifinah 300 mg/150 mg compresse rivestite, 8 compresse      A.I.C. 025377021

Rifinah 300 mg/150 mg compresse rivestite, 24 compresse      A.I.C. 025377033

Rifinah 150 mg/100 mg compresse rivestite, 8 compresse      A.I.C. 025377019

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

### Rifinah 300 mg/150 mg compresse rivestite

Data della prima autorizzazione: 1 Agosto 1984

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

### Rifinah 150 mg/100 mg compresse rivestite

Data della prima autorizzazione: 1 Agosto 1984

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

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