

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rifater 50 mg/120 mg/300 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita contiene 50 mg di isoniazide, 120 mg di rifampicina e 300 mg di pirazinamide.

Eccipiente con effetti noti: saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rifater è indicato nella fase intensiva iniziale del trattamento abbreviato della tubercolosi polmonare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Rifater deve essere somministrato con continuità quotidiana durante la fase intensiva iniziale del trattamento abbreviato della tubercolosi polmonare, che ha generalmente la durata di due mesi. Se ritenuto utile, è possibile somministrare contemporaneamente altri antitubercolari, quali la streptomina per via intramuscolare o l'etambutolo. Una volta completata la fase iniziale, il trattamento può essere continuato con la combinazione rifampicina-isoniazide, sempre con regime giornaliero e per almeno 4 mesi. Questo regime della durata totale di 6 mesi, se correttamente attuato, è efficace e presenta una frequenza molto bassa di ricadute. L'esperienza clinica indica che queste si verificano generalmente entro i primi 6 mesi dopo la conclusione del suddetto periodo di trattamento, con bacilli che sono ancora sensibili ai farmaci impiegati, per cui normalmente non sono necessari cambiamenti nello schema terapeutico da utilizzare.

Posologia

Adulti: una compressa rivestita di Rifater contiene rifampicina, isoniazide e pirazinamide in proporzioni tali che la posologia ottimale può essere conseguita nel modo seguente:

<i>Peso del soggetto (kg)</i>	<i>Numero di compresse rivestite</i>
< 40	3
40 - 49	4
50 - 64	5
> 65	6

La posologia indicata corrisponde alle seguenti dosi medie di principi attivi in mg/kg:

rifampicina: 9 - 12 mg/kg

isoniazide: 4 - 5 mg/kg
pirazinamide: 23 - 30 mg/kg

In pratica ciò equivale in media ad una compressa rivestita ogni 10 kg di peso. Le compresse rivestite vanno somministrate in dose singola giornaliera una o due ore prima del pasto.

Popolazione pediatrica

Le dosi fisse dei tre farmaci nel Rifater possono non essere appropriate per i bambini nelle diverse età, per cui Rifater non è adatto all'uso nei pazienti al di sotto dei 12 anni.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi (rifampicina, isoniazide, pirazinamide) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- In caso di ittero.
- L'uso di Rifater è controindicato quando utilizzato in concomitanza con l'associazione saquinavir/ritonavir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Rifater è un'associazione di tre farmaci ciascuno dei quali è stato associato a disfunzioni epatiche.

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 Rifater 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.

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.

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 necrolisi 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 rash cutaneo progressivo 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.

Pirazinamide

Rifater deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con precedenti di gotta. Se si dovesse verificare iperuricemia accompagnata da artrite gottosa acuta, al paziente deve essere somministrato un regime terapeutico privo di pirazinamide.

La possibilità da parte della pirazinamide di interferire sul tempo di sanguinamento e sulla integrità vascolare deve essere tenuta presente in pazienti con emottisi.

Colite pseudomembranosa si è verificata con quasi tutti gli antibiotici a largo spettro; di conseguenza è importante considerare tale diagnosi in pazienti che presentano diarrea in corso di terapia con antibiotici. Tali forme di colite possono essere da lievi a molto gravi. Nelle forme moderate o gravi devono essere adottate appropriate misure terapeutiche.

Rifampicina / Isoniazide / Pirazinamide

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, linfoadenopatia o anomalie biologiche (comprese eosinofilia, anomalie del fegato) possono essere presenti anche se il rash cutaneo 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 Rifater deve essere interrotto.

Rifater 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.

Precauzioni

Gli adulti trattati con Rifater 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 in donne di razza nera o ispanoamericana.

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'espettorato 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, con predisposizione alla neuropatia (ad esempio diabetici) ed adolescenti devono essere trattati con cautela e possono necessitare di somministrazione di piridossina (vitamina B6) durante la terapia con isoniazide.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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 di-amino-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 Rifater devono evitare cibi contenenti tiramina e istamina.

Interazioni Farmacodinamiche

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

Rifampicina/isoniazide

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 Rifater insieme a farmaci metabolizzati dal citocromo P450. All'inizio del trattamento con Rifater 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.

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 perfloxacina di circa il 35%. Da 450 mg a 600mg di rifampicina al giorno hanno mostrato ridurre l'esposizione (AUC) alla moxifloxacina 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:

In un'indagine clinica con un cocktail di medicinali, 600 mg di rifampicina al giorno, hanno aumentato il metabolismo del dapsona tramite l'induzione dei CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A4.

ANTIPILETTICI

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:

Rifater 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 glucuronide 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). La rifampicina 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 Rifater.

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

Non sono disponibili studi ben controllati sull'uso di Rifater in gravidanza.

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.

Se somministrata durante le ultime settimane di gravidanza rifampicina può causare emorragie post-natali nella madre e nel neonato e quindi può rendersi necessario un trattamento con 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).

Rifater

Rifater 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 di Rifater sulla fertilità umana.

Allattamento

Rifampicina, isoniazide e pirazinamide passano nel latte materno. Perciò Rifater 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

Rifater 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).

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, capogiri.

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.

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, rash pruriginoso, 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

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

Disturbi del sistema immunitario: reazioni anafilattiche.

Patologie endocrine: ginecomastia.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: pellagra.

Patologie del sistema nervoso: 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 gastrointestinali: pancreatite (frequenza “non nota”), nausea, vomito, disturbi epigastrici.

Patologie epatobiliari: epatite (frequenza “non nota”), anche grave e a volte letale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: rash, 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 muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: sindrome simil-lupus eritematoso sistemico

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: febbre.

Patologie vascolari: vasculite (frequenza “non nota”).

Pirazinamide

Patologie del sistema emolinfopoietico: anemia sideroblastica, trombocitopenia con o senza porpora.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: gotta attiva (pirazinamide riduce l’escrezione degli urati), anoressia.

Patologie gastrointestinali: nausea, vomito e peggioramento di ulcera peptica.

Patologie epatobiliari: epatite. La reazione epatica è l’evento avverso più frequente e varia da una anomalia asintomatica della funzionalità epatica (diagnosticata attraverso valutazione dei parametri di laboratorio) a una lieve sindrome con febbre, malessere e indolenzimento al fegato, fino a reazioni più gravi quali ittero clinico e rari casi di atrofia acuta e morte.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4), orticaria, prurito, eritema, rash. Molto raramente sono stati riportati casi di angioedema.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: artralgia.

Patologie renali ed urinarie: disuria.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: malessere, febbre.

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

Vi sono dati limitati circa l’esperienza con rifampicina, isoniazide e pirazinamide in associazione.

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 pediatrici 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.

Pirazinamide

Vi sono pochi dati circa il sovradosaggio con pirazinamide. Si possono verificare tossicità epatica e iperuricemia.

Trattamento

Rifater

In caso di sovradosaggio con Rifater 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.

Isoniazide

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 il trattamento della tubercolosi; codice ATC: J04AM05

Attività antibatterica.

Rifampicina, isoniazide e pirazinamide sono tutti farmaci battericidi attivi sui micobatteri ed in particolare sul *Mycobacterium tuberculosis*. La rifampicina e l'isoniazide sono attivi in particolare contro i microrganismi a rapida crescita extracellulare. La pirazinamide è attiva contro i microrganismi intracellulari, soprattutto nell'ambiente a pH acido dei macrofagi. La rifampicina e l'isoniazide hanno anche attività battericida intracellulare. La rifampicina possiede attività per i *M. tuberculosis* a crescita lenta e intermittente. Pertanto, i tre agenti - rifampicina, isoniazide e pirazinamide - esplicano attività contro popolazioni di *M. tuberculosis* comprendenti cellule in diversa fase di sviluppo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Rifampicina

La rifampicina viene rapidamente assorbita dallo stomaco e dal duodeno. Il picco delle concentrazioni ematiche, dell'ordine di 10 mcg/ml, si raggiunge dopo 2 - 4 ore dalla somministrazione di una dose di 10 mg/kg a stomaco vuoto. In soggetti normali l'emivita biologica della rifampicina nel siero è in media di circa 3 ore dopo una dose di 600 mg e aumenta a 5,1 ore dopo una dose di 900 mg. Con somministrazioni ripetute l'emivita si riduce e raggiunge il valore medio di circa 2 - 3 ore. Questo comportamento non differisce nei pazienti con insufficienza renale e, conseguentemente, non si richiede un aggiustamento dei dosaggi. L'emivita della rifampicina può essere accorciata dalla contemporanea somministrazione di isoniazide.

Dopo che è stata assorbita, la rifampicina è rapidamente eliminata nella bile e si inserisce nel circolo enteroepatico. Durante questo processo, la rifampicina subisce una progressiva deacetilazione, di modo che quasi tutto il farmaco presente nella bile assume questa forma nel volgere di 6 ore.

Questo metabolita conserva di fatto una completa attività antibatterica. Il riassorbimento intestinale viene ridotto dalla deacetilazione e quindi la eliminazione è facilitata. Fino al 30% della dose è escreta con le urine e circa la metà di questa percentuale è eliminata in forma immodificata. L'assorbimento della rifampicina è ridotto quando il farmaco viene ingerito con il cibo. La rifampicina si ridistribuisce rapidamente nell'organismo. Essa è presente in concentrazione efficace in molti organi e liquidi del corpo, incluso il liquido cerebrospinale. La rifampicina è per l'80% legata alle proteine. La maggior parte della frazione libera non è ionizzata e quindi diffonde liberamente nei tessuti.

Isoniazide

La isoniazide agisce contro i bacilli tubercolari in crescita attiva. Dopo somministrazione orale si raggiunge entro 1 - 2 ore il picco di livelli ematici che si riduce al 50% o meno entro 6 ore. Essa diffonde rapidamente nell'organismo e negli escreti (saliva, escreato e feci). Il farmaco inoltre passa attraverso la barriera placentare e nel latte in concentrazioni paragonabili a quelle del plasma. Il 50 - 70% della dose è escreto nelle urine entro 24 ore.

La isoniazide viene metabolizzata soprattutto attraverso la acetilazione e la deidrazinazione. Una deficienza di piridossina (vitamina B₆) viene qualche volta osservata negli adulti in seguito all'assunzione di alte dosi di isoniazide, probabilmente dovuta alla competizione esercitata da questa con il piridoxalfosfato per l'enzima apotriptofanasi.

Pirazinamide

La pirazinamide è ben assorbita dal tratto gastrointestinale e rapidamente distribuita nell'organismo, con il picco dei livelli plasmatici entro 2 ore. Essa viene idrolizzata ad acido pirazinoico e quindi metabolizzata ad acido 5-idrossipirazinoico. La filtrazione glomerulare è la via primaria di escrezione. Essa è battericida in ambiente a pH acido.

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.

Pirazinamide

Pirazinamide non è stata cancerogena nel ratto e nel topo maschio e non è stato possibile trarre conclusioni nei topi femmina dato il numero limitato di esemplari di controllo sopravvissuti.

Mutagenesi

Rifater

Non vi sono dati nell'uomo di Rifater 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.

Pirazinamide

Pirazinamide non è stata mutagena nel test batterico di Ames.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carmellosa sodica a bassa sostituzione, sodio laurilsolfato, calcio stearato, saccarosio, gomma arabica, talco, magnesio carbonato, caolino, titanio diossido, povidone, silice colloidale anidra, alluminio ossido idrato, ferro ossido, cera carnauba, cera bianca, colofonia, paraffina solida.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Rifater compresse rivestite:

Scatola da 40 compresse rivestite in blister.

Scatola da 100 compresse rivestite in blister.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed 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. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 026981011 “50 mg/120 mg/300 mg compresse rivestite”, 40 compresse

A.I.C. n. 026981023 “50 mg/120 mg/300 mg compresse rivestite”, 100 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 Novembre 1989

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco