

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sinerdol 150 mg capsule

Sinerdol 300 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Sinerdol 150 mg capsule

Fiecare capsulă conține rifampicină 150 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 25 mg, Amarant (E 123), p-hidroxibenzoat de metil (E 218), p-hidroxibenzoat de propil (E216).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct.6.1.

Sinerdol 300 mg capsule

Fiecare capsulă conține rifampicină 300 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 50 mg, Amarant (E 123), p-hidroxibenzoat de metil (E 218), p-hidroxibenzoat de propil (E 216).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct.6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Sinerdol 150 mg capsule

Capsule mărimea 2, cu capac de culoare roșu opac, cu corpul de culoare: albastru opac, conținând o pulbere de culoare roșie cărămizie.

Sinerdol 300 mg capsule

Capsule mărimea 1, cu capac de culoare roșu opac, cu corpul de culoare: roșu opac, conținând o pulbere de culoare roșie cărămizie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tuberculoză: în combinație cu alte medicamente tuberculostatice, în tratamentul tuturor formelor de tuberculoză. Sinerdol este activ împotriva majorității tulpinilor atipice de *Mycobacterium tuberculosis*.

Lepră: în combinație cu cel puțin un medicament antilepros, în tratamentul formei multibacilare sau paucibacilare a leprei pentru a efectua conversia statusului infecțios la un status non-infecțios.

Alte infecții: în tratamentul brucelezei, legionelozei și a infecțiilor stafilococice grave.

Pentru a preveni apariția tulpinilor rezistente, Sinerdol trebuie utilizat în asociere cu un alt antibiotic indicat în aceste infecții.

Profilaxia meningitei meningococice: pentru sterilizarea purtătorilor asimptomatici de *N. meningitidis* pentru eliminarea meningococilor din nazofaringe.

Tratamentul purtătorilor asimptomatici de *H. influenzae* sau pentru profilaxie la contactii copii cu vârsta mai mare sau egală cu 4 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tuberculoză:

Adulți:

Doza zilnică recomandată este 8-12 mg/kgc.

Doza zilnică uzuală: la pacienții cu greutatea corporală sub 50 kg: 450 mg; la pacienții peste 50 kg: 600 mg.

Copii:

Doza zilnică recomandată este 10-20 mg/kgc. Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 600 mg.

Lepră:

O dată pe lună, 600 mg rifampicină. Se poate utiliza și un tratament alternativ, zilnic. Doza unică zilnică recomandată este de 10 mg/kgc.

Doza zilnică uzuală: la pacienții cu greutate corporală sub 50 kg: 450 mg; la pacienții peste 50 kg: 600 mg.

În tratamentul leprei, rifampicina se va utiliza întotdeauna în asociere cu cel puțin încă un medicament antilepros.

Bruceloză, legioneloză sau infecții stafilococice grave:

Adulți: Doza zilnică recomandată este 600-1200 mg, administrate în 2-4 doze divizate, în asociere cu alt antibiotic pentru a preveni rezistența bacteriană.

Profilaxia meningitei meningococice:

Adulți: 600 mg de două ori pe zi timp de 2 zile.

Copii (1-12 ani): 10 mg/kgc de două ori pe zi, timp de 2 zile.

Copii (3 luni-1 an): 5 mg/kgc de două ori pe zi timp de 2 zile.

Profilaxia infecției cu *Haemophilus influenzae*:

Adulți și copii: La pacienții selectați, doza recomandată este de 20 mg/kgc/zi, în priză unică, fără a depăși 600 mg/zi la copil, timp de 4 zile

Nou-născuți: 10 mg/kgc/zi timp de 4 zile.

Insuficiență hepatică:

Nu se va depăși doza zilnică de 8 mg/kgc de rifampicină.

Utilizarea la vârstnici:

La pacienții vârstnici, excreția renală de rifampicină este scăzută proporțional cu scăderea fiziologică a funcției renale. Datorită creșterii compensatorii a excreției hepatice, timpul de înjumătățire final al rifampicinei la vârstnici este similar celui de la pacienții tineri. Totuși, rifampicina se va administra cu precauție persoanelor vârstnice, mai ales dacă există semne evidente de insuficiență hepatică.

Mod de administrare

La copiii sub 6 ani se recomandă administrarea de rifampicină cu forme farmaceutice adecvate vârstei.

Sinerdol se va administra oral, cu o cantitate suficientă de lichid. Doza zilnică de rifampicină se va calcula în funcție de greutatea corporală a pacientului. Rifampicina se va administra preferabil cu cel puțin 30 de minute înainte de masă sau la 2 ore după masă, pentru a se asigura absorbția rapidă și completă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la rifampicină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Afecțiuni hepatice asociate cu icter,

Tratament cu inhibitori de proteaze (de ex. amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir) sau delavirdină (Vezi și cap. 4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sinerdol se va administra sub strictă supraveghere medicală de specialitate.

Sinerdol se va administra la pacienții cu insuficiență hepatică, numai în caz de absolută necesitate și sub strictă supraveghere medicală. Se vor administra doze reduse de rifampicină și se va monitoriza atent funcția hepatică (în special TGP și TGO), săptămânal în primele 2 săptămâni de tratament (în special în caz de asociere cu izoniazida) și apoi la două săptămâni. Dacă apar semne de afectare hepatocelulară, se va întrerupe imediat administrarea rifampicinei.

Bolile hepatice preexistente, alcoolismul, vârsta înaintată sau sub 2 ani și malnutriția, necesită precauție la inițierea tratamentului cu rifampicină, mai ales atunci când aceasta este asociată cu izoniazida. Dacă pacientul nu are nici o dovadă a bolii hepatice pre-existente și o funcție normală hepatică pre - tratament, se vor efectua teste ale funcției hepatice numai dacă apar: febră, vărsături, icter sau deteriorarea stării pacientului.

Pacientul va fi evaluat cel puțin lunar în timpul tratamentului.

La unii pacienți, în primele zile de tratament poate apărea hiperbilirubinemia, din cauza competiției dintre rifampicină și bilirubină în excreția hepatică.

Rifampicina poate influența unele rezultate de laborator: testul Combs; determinarea acidului folic și a vitaminei B12; analiza de urină bazată pe reacții colorimetrice sau spectrofotometrice; valorile concentrației serice ale acidului uric, bilirubinei, transaminazelor.

Rifampicina are proprietăți de inducție enzimatică care pot accelera metabolismul substraturilor endogene, inclusiv hormoni ai glandei suprarenale, hormoni tiroidieni și vitamina D. Rapoarte izolate au asociat exacerbarea porfiriei odată cu administrarea de rifampicină.

Rifampicina colorează în roșu urina, saliva, lacrimile, sputa și transpirația, iar pacienții trebuie avertizați asupra acestei posibilități. Lentilele de contact se pot, de asemenea, colora în roșu.

Administrarea intermitentă (mai puțin de 2-3 ori pe săptămână) favorizează creșterea riscului de reacții imuno-alergice.

Metodele contraceptive hormonale sistemice trebuie înlocuite cu metode non-hormonale în timpul tratamentului cu rifampicină. (Vezi și pct. 4.5. Interacțiuni cu alte medicamente, alte interacțiuni).

Deoarece medicamentul conține lactoză monohidrat, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Deoarece Sinerdol conține Amarant (E123), poate provoca reacții alergice.

Sinerdol conține p-hidroxibenzoat de metil (E218) și p-hidroxibenzoat de propil (E216). De aceea poate provoca reacții alergice (chiar întârziate).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este contraindicată administrarea concomitentă de rifampicină cu inhibitori de proteaze: amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, deoarece rifampicina intensifică metabolismul hepatic al acestora și ca urmare le reduce concentrațiile plasmatice și eficacitatea.

Rifampicina este un inductor al enzimelor microzomale hepatice, putând să favorizeze metabolizarea și să scadă concentrațiile plasmatice pentru o serie de alte medicamente: anticonvulsivante, antiaritmice, antifungice, beta-blocante, blocante de calciu, glucocorticoizi, sulfamide antidiabetice, anticoagulante orale, digoxin, combinații estroprogestative, antiestrogeni (de ex. tamoxifen, toremifen), antipsihotice (de ex. haloperidol), antidepresive triciclice (de ex. amitriptilină), anxiolitice și hipnotice (de ex. diazepam), barbiturice, antibiotice (de ex. cloramfenicol, claritromicină, doxiciclină, fluorochinolone), medicamente antivirale (de ex. saquinavir, indinavir, zidovudină), ciclofosfamidă, medicamente imunosupresive (de ex. ciclosporină, tacrolimus), analgezice (de ex. metadonă), teofilină, clofibrat, irinotecan, hormoni tiroidieni, losartan, praziquantel, chinină, riluzol, antagoniști selectivi de receptori 5-HT (de ex. ondansetron), statine metabolizate prin CYP 3 A4 (de ex. simvastatină), citotoxice (de ex. imatinib), diuretice (de ex. eplerenonă).

Asocierea acestor medicamente cu rifampicina necesită ajustarea dozelor.

Rifampicina crește hepatotoxicitatea izoniazidei, prescrierea concomitentă a acestor medicamente necesitând precauție, în special la pacienții cu afectare hepatică, vârstnici sau cu malnutriție. Se vor evita băuturile alcoolice în timpul tratamentului cu rifampicină, deoarece această combinație crește riscul apariției unor probleme hepatice grave. Utilizarea concomitentă a rifampicinei și a ketoconazolului determină scăderea concentrației serice a ambelor medicamente. Utilizarea concomitentă a rifampicinei și a enalaprilului determină scăderea concentrației de enalaprilat, metabolitul activ al enalaprilului. Se vor ajusta dozele în condițiile în care starea clinică a pacientului indică acest lucru. Folosirea concomitentă de halotan și rifampicină trebuie evitată, datorită riscului crescut de hepatotoxicitate. Administrarea concomitentă cu antiacidele poate reduce absorbția rifampicinei. Doza zilnică de rifampicină se va administra cu cel puțin o oră înainte de ingestia de antiacide. Dacă acidul p-aminosalicilic și rifampicina sunt ambele incluse în regimul de tratament, acestea ar trebui să fie administrate la interval de nu mai puțin de opt ore pentru a se asigura nivelurile sanguine satisfăcătoare.

Rifampicina poate interfera cu determinările microbiologice standard ale acidului folic și vitaminei B12. Rifampicina poate întârzia excreția biliară a substanțelor de contrast radiologice utilizate pentru opacifierea veziculei biliare. Rifampicina provoacă o inhibare competitivă temporară a eliminării bromo-sulfoftaleinei. Pentru a evita rezultate patologice inexacte, trebuie efectuat testul cu bromosulfoftaleina, dimineața înainte de administrarea rifampicinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

La animale, administrarea de doze foarte mari de rifampicină în primul trimestru de sarcină poate avea efecte teratogene. În lipsa unor studii clinice controlate, în timpul sarcinii nu se va administra rifampicină decât în caz de strictă necesitate, în absența unei alternative terapeutice. Administrarea rifampicinei în ultimul trimestru de sarcină crește riscul hemoragiei postnatale la mamă și nou-născut.

Alăptarea

Rifampicina se excretă în laptele matern și în consecință se va întrerupe alăptarea în cazul administrării rifampicinei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sinerdol nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și limfatice

- cu frecvență necunoscută: anemie hemolitică trombocitopenie cu sau fără purpură (mai ales în cazul tratamentului intermitent), dar e reversibilă la întreruperea administrării medicamentului. Dacă administrarea de rifampicină a continuat, a fost raportată apariția hemoragiei cerebrale.
- rar: coagulare intravasculară diseminată (CID)
- foarte rar: eozinofilie, leucopenie, agranulocitoză.

Tulburări ale sistemului imunitar:

- frecvent: înroșirea feței și mâncărime cu sau fără erupții cutanate tranzitorii;
- mai puțin frecvent: urticarie;

-rar: dermatită exfoliativă, reacție pemfigoidă, eritem polimorf inclusiv sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell și vasculită.

-cu frecvență necunoscută: în cursul regimului de administrare intermitentă poate să apară un sindrom pseudo-gripal cu febră, frisoane, mialgii, cefalee, vertij; apare cu o frecvență variabilă, de obicei între a 3-a și a 6-a lună de tratament, la circa 50 % din pacienți. Mai pot să apară: wheezing, scăderea tensiunii arteriale, șoc, anafilaxie, anemie acută hemolitică, insuficiență renală acută, în special prin necroză tubulară acută sau nefrită acută interstițială.

Tulburări endocrine:

-rar: insuficiență adrenală

Tulburări ale sistemului nervos:

-rar: psihoză.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

-cu frecvență necunoscută: edeme

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului subcutanat:

-cu frecvență necunoscută: oboseală musculară, miopatie.

Tulburări gastro-intestinale:

-cu frecvență necunoscută: anorexie, greață, vomă, disconfort abdominal, diaree. A fost raportată și apariția colitei pseudomembranoase în urma administrării de rifampicină.

Tulburări hepato-biliare:

-cu frecvență necunoscută: hepatită și afectarea testelor funcționale hepatice (vezi și cap. 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare)

Tulburări ale aparatului genital și sânului:

- cu frecvență necunoscută: au fost raportate tulburări ocazionale ale ciclului menstrual al femeilor care au primit tratament tuberculostatic pe termen lung care conținea rifampicină.

Investigații diagnostice:

-cu frecvență necunoscută: rifampicina colorează în roșu urina, sputa, transpirația, lacrimile și saliva.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptomatologie: greață, vărsături, dureri abdominale, prurit, cefalee, somnolență, pierderea conștienței (în special în caz de afectare hepatică severă). Poate apare creșterea tranzitorie a valorilor concentrației plasmatice a enzimelor hepatice și bilirubinei, precum și hepatomegalie. Se poate întâlni “sindromul omului roșu”: colorația brun-roșcat sau orange a pielii, lacrimilor, transpirației. S-a raportat hipotensiune și tulburări de ritm, în unele cazuri severe. La copii pot să apară edeme faciale sau periorbitale.

Doza minimă letală acută sau toxică nu este bine stabilită . Cu toate acestea, supradoze acute non-letale la adulți au fost raportate la valori variind între 9-12 g rifampicină. Supradoze acute letale la adulți au fost raportate la valori variind între 14-60 g. Ingestia de alcool sau un istoric de abuz de alcool au fost implicate în unele dintre aceste rapoarte .

S-a raportat supradozaj non-letal la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 4 ani care au primit una până la două doze de rifampicină de 100 mg / kgc..

Abordare terapeutică: se va realiza în condiții de terapie intensivă și constă în lavaj gastric însoțit de instilația gastrică a unei suspensii de cărbune activ, pentru absorbția urmelor de medicament de la nivelul tractului gastro-intestinal. Dacă se constată apariția de vărsături și greață incoercibile, se recomandă medicație antiemetică. Concomitent vor fi aplicate măsuri generale pentru menținerea funcțiilor vitale; diureză forțată, hemodializă. Se va lua în considerație posibilitatea ca și alte medicamente asociate cu rifampicina să fi fost ingerate în doză excesivă, ceea ce impune măsuri specifice suplimentare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antimicobacteriacee, medicamente pentru tratamentul tuberculozei, antibiotice, codul ATC: J04AB02.

Mecanism de acțiune: Rifampicina este un antibiotic de semisinteză, cu acțiune bactericidă. Acționează prin inhibarea ARN polimerazei ADN dependentă, enzimă ce sintetizează ARN-ul mesager bacterian. Acționează asupra microorganismelor extracelulare, cu creștere rapidă, dar și asupra celor intracelulare. Rifampicina acționează împotriva *Mycobacterium tuberculosis* cu creștere lentă și intermitentă. *In vitro*, rifampicina este activă față de micobacterii, chlamidii și unii germeni Gram-pozitiv și Gram-negativ: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus sp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Brucella sp.*, *Streptococcus pyogenes*.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

Rifampicina, este rapid și aproape complet absorbită din tractul gastrointestinal. După administrarea unei doze orale de 600 mg rifampicină la adult, respectiv 10 mg/kg la copil, concentrația plasmatică maximă, atinsă în 1-4 ore, este în medie 9 μg/ml (cu variații între 6 - 32 μg/ml). Absorbția rifampicinei poate fi diminuată sau întârziată, dacă este administrată cu alimente sau cu aminosalicilați (PAS).

Distribuție:

Rifampicina are distribuție largă în țesuturile și fluidele organismului, inclusiv în lichidul cefalo-rahidian; traversează bariera placentară și se regăsește în laptele matern. Aproximativ 80% din rifampicină este legată de proteinele plasmatică, dar cea mai mare parte a fracției nelegate nu este ionizată și se distribuie liber în țesuturi. Volumul de distribuție al rifampicinei este de 1,6 l/kg la adult și 1,1 l/kg la copil.

Metabolizare:

Rifampicina este metabolizată în principal, în dezacetilrifampicina, metabolit activ. Prin efectul său de inducție enzimatică la nivelul ficatului, rifampicina accelerează propriul său metabolism.

Eliminare:

Timpul de înjumătățire este de 1,5 – 5 ore, variabil în funcție de doză și de modul de administrare. Timpul de înjumătățire este crescut în disfuncțiile hepatice și obstrucțiile biliare, dar nu diferă la pacienții cu disfuncție renală, în cazul dozelor sub 600 mg/zi.

După ce trece prin ficat, rifampicina se elimină prin bilă și se reabsoarbe parțial din intestin, intrând în circuitul enterohepatic. În timpul acestui proces, rifampicina este metabolizată prin dezacetilare progresivă, astfel încât în aproximativ 6 ore întreaga cantitate se regăsește în bilă sub forma metabolitului activ. Aproximativ 30% din doză este excretată în urină, circa jumătate în formă neschimbată.

Farmacocinetica grupelor speciale de populație:

În prezența insuficienței renale severe, rifampicina este eliminată în totalitate prin bilă.

Concentrațiile plasmatică la vârstnici sunt comparabile cu cele de la adulți.

La pacienții a căror funcție renală este alterată, rifampicina nu se acumulează când dozele sunt mai mici de 600 mg. La doze mari excreția poate fi întârziată datorită saturării mecanismului de excreție biliară.

Este necesară deci reducerea dozelor.

În cazul insuficienței hepatice, concentrațiile plasmatice și T1/2, cresc ușor. O ajustare a dozelor este necesară în cazul insuficienței hepatice severe.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sinerdol 150 mg capsule

Conținutul capsulei:

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Capacul capsulei:

Dioxid de titan (E 171)

Roșu Allura (E 129)

Amarant (E 123)

p-hidroxi benzoat de metil (E 218)

p-hidroxi benzoat de propil (E 216).

Gelatină

Corpul capsulei

Dioxid de titan (E171)

Albastru strălucitor (E133)

p-hidroxi benzoat de metil (E 218)

p-hidroxi benzoat de propil (E 216).

Gelatină

Sinerdol 300 mg capsule

Conținutul capsulei:

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Capacul capsulei:

Dioxid de titan (E 171)

Roșu Allura (E 129)

Amarant (E 123)

p-hidroxi benzoat de metil (E 218)

p-hidroxi benzoat de propil (E 216)

Gelatină

Corpul capsulei

Dioxid de titan (E171)

Roșu Allura (E 129)

Amarant (E 123)

p-hidroxi benzoat de metil (E 218)

p-hidroxi benzoat de propil (E 216).

Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Sinerdol 150 mg capsule
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a 10 capsule.
Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Sinerdol 300 mg capsule
Cutie cu un blister din PVC/Al a 10 capsule.
Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA
Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9186/2016/01-02
9187/2016/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2016

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .