



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Rifadin

Avvio della procedura di referral della sospensione orale e
sciroppo per motivi di sicurezza

Autore: Eleonora Francesca Manenti

Revisore: Matteo Fornai

Luglio 2026

Il 25 giugno 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha avviato una procedura di *referral* relativa a Rifadin 20 mg/ml sospensione orale e scioppo, una formulazione contenente rifampicina indicata nel trattamento della tubercolosi e di altre infezioni gravi. La revisione è stata avviata in seguito a preoccupazioni riguardanti la presenza dell'eccipiente dietanolammina (DEA), una sostanza classificata dall'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) come possibile cancerogeno per l'uomo sulla base di evidenze sperimentali ottenute in modelli animali.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

La rifampicina è un antibiotico semisintetico appartenente alla classe delle rifamicine, dotato di attività battericida principalmente nei confronti dei micobatteri e di alcuni batteri Gram-positivi e Gram-negativi. È indicata nel trattamento della tubercolosi e della lebbra, nonché di altre infezioni sostenute da microrganismi sensibili [1]. Il suo meccanismo d'azione consiste nell'inibizione selettiva dell'RNA polimerasi DNA-dipendente batterica, con conseguente blocco della trascrizione dell'RNA e della sintesi proteica. La rifampicina mantiene attività battericida sia nei confronti dei micobatteri in fase replicativa sia verso popolazioni bacillari a ridotta attività metabolica e presenta una significativa attività intracellulare, caratteristica fondamentale nel trattamento delle infezioni sostenute da *Mycobacterium tuberculosis* [2].

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Mycobacterium tuberculosis è un bacillo aerobio obbligato a crescita lenta responsabile della tubercolosi, malattia trasmessa per via aerea. Dopo l'inalazione, il microrganismo raggiunge gli alveoli polmonari, dove viene fagocitato dai macrofagi alveolari. La capacità di sopravvivenza intracellulare induce la formazione di granulomi, che limitano la diffusione dell'infezione ma ne consentono la persistenza in forma latente, con possibile riattivazione in condizioni di immunodepressione [3]. Analogamente, *Mycobacterium leprae*, agente eziologico della lebbra, è un micobatterio a crescita lenta caratterizzato da un tropismo tissutale distinto, con prevalente interessamento cutaneo e nervoso. Nella forma tubercoloide si osserva la formazione di granulomi con bassa carica batterica, mentre nella forma lepromatosa prevale un'elevata carica bacillare [4]. La rifampicina rappresenta uno dei farmaci cardine nel trattamento di entrambe le patologie ed è disponibile nell'Unione Europea in diverse formulazioni, tra cui capsule, polvere per soluzione per infusione, granuli o sospensione orale oltre che associazioni fisse con isoniazide [1]. Il trattamento ha spesso una durata di diversi mesi, almeno sei, anche se dipende dal tipo e dalla gravità dell'infezione e dalla risposta del paziente.

La sospensione orale Rifadin 20 mg/ml trova particolare impiego nella popolazione pediatrica.

Motivazioni dell'avvio della procedura

L'efficacia della rifampicina nel trattamento della tubercolosi è ampiamente consolidata. L'attuale revisione dell'EMA non riguarda il principio attivo né le formulazioni solide o endovenose, ma esclusivamente la sospensione orale Rifadin 20 mg/ml. La procedura regolatoria è motivata dalla presenza dell'eccipiente dietanolammina (DEA), utilizzato come stabilizzante e correttore di pH [1]. La DEA è stata classificata dalla IARC come possibile cancerogeno per l'uomo (Gruppo 2B), sulla base di evidenze di carcinogenicità osservate in studi sperimentali su roditori esposti per lungo periodo a dosi molto elevate. Sebbene i dati disponibili sulla genotossicità non evidenzino un meccanismo diretto di danno al DNA, è stato proposto un meccanismo non genotossico, potenzialmente correlato ad alterazioni del metabolismo lipidico e alla deplezione di colina. In presenza di agenti

nitrosanti, quali nitriti e nitrati, e in ambiente acido gastrico, la DEA può, inoltre, contribuire alla formazione di N-nitrosodietanolammina (NDELA), composto dotato di attività genotossica [5].

Le stime di esposizione alla DEA mediante la sospensione orale (12–24 mg/die) risultano ampiamente superiori al *Permitted Daily Exposure* (PDE) orale stabilito (20 µg/die), configurando un potenziale rischio tossicologico non trascurabile. Alla luce delle valutazioni regolatorie europee, nel 2019 è stata richiesta la riformulazione dei medicinali contenenti DEA o la giustificazione della sua presenza.

In assenza di una formulazione alternativa per Rifadin sospensione orale e in considerazione del superamento dei limiti di sicurezza, l'EMA ha avviato, su richiesta dell'Agenzia olandese, una rivalutazione del rapporto beneficio–rischio del medicinale ai sensi dell'Articolo 31 della Direttiva 2001/83/CE. Durante la revisione, è raccomandato non interrompere la terapia senza supervisione medica, in considerazione del ruolo essenziale della rifampicina nel trattamento delle infezioni micobatteriche e di altre patologie gravi sostenute da microrganismi sensibili [1].

Biografia

1. EMA starts review of Rifadin oral suspension and syrup, a liquid formulation of the antibiotic rifampicin; 26 June 2026.
2. Riassunto delle caratteristiche del prodotto - Rifadin
3. Warner DF, Barczak AK, Gutierrez MG, et al. Mycobacterium tuberculosis biology, pathogenicity and interaction with the host. *Nat Rev Microbiol.* 2025;23(12):788-804. doi:10.1038/s41579-025-01201-x. PMID: 40588584.
4. Agudelo Higuera NI, et al. Leprosy. *Lancet.* 2026;407(10530):805-819. doi:10.1016/S0140-6736(25)01963-4. PMID: 41576982.
5. Opinion of the Safety Working Party regarding diethanolamine and coconut oil diethanolamine condensate as excipients; 14 June 2021.