

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rifater 50 mg/120 mg/300 mg obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena obložena tableta vsebuje 50 mg izoniazida, 120 mg rifampicina in 300 mg pirazinamida.

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena obložena tableta vsebuje 105 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložene tablete

Tablete so svetlo rožnate barve, gladke, svetleče, okrogle in obložene s sladkorjem.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rifater je indicirano za zdravljenje pljučne tuberkuloze.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uporaba zdravila Rifater je priporočljiva v uvodni intenzivni fazi kratkotrajnega zdravljenja pljučne tuberkuloze. Med to fazo, ki traja 2 meseca, je zdravilo Rifater treba uporabljati redno, vsak dan. V istem časovnem obdobju je priporočena sočasna uporaba etambutola ali intramuskularnega streptomocina.

Ena tableta zdravila Rifater vsebuje izoniazid (INH), pirazinamid (Z) in rifampicin (RAMP) v takšnem razmerju, da je mogoče odmerek 9–12 mg/kg RAMP, 4–5 mg/kg INH in 23–30 mg/kg Z doseči s 3 tabletami na dan pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 40 kg, 4 tabletami pri bolnikih, ki tehtajo 40–49 kg, 5 tabletami pri bolnikih, ki tehtajo 50–64 kg, in 6 tabletami pri bolnikih, ki tehtajo 65 kg ali več.

Zdravilo Rifater je treba uporabiti v enkratnem odmerku, po možnosti na prazen želodec in vsaj 30 minut pred jedjo ali pa 2 uri po jedi, da se zagotovi hitra in popolna absorpcija.

Ko je uvodna intenzivna faza končana, je zdravljenje mogoče nadaljevati s kombinacijo rifampicina in izoniazida (zdravilo Rifinah); tudi to je treba uporabljati vsak dan.

Če je ta shema uporabljena pravilno, je 100 odstotno učinkovita in recidivov je zelo malo, če sploh kaj. Klinične ugotovitve kažejo, da se ti na splošno pojavijo v prvih 6 mesecih po prenehanju zdravljenja in z bacili, ki so povsem občutljivi za uporabljena zdravila, tako da zdravil za nadaljnje zdravljenje ni treba

spreminjati. Ugotovljeno je, da je shema popolnoma učinkovita, tudi če je prisotna populacija bacilov, odporna proti izoniazidu, streptomycinu ali obema.

Posebne populacije:

Uporaba pri starejših: pri teh bolnikih je potrebna previdnost zaradi možne zmanjšane izločevalne sposobnosti ledvic in jeter.

Pediatrična populacija: razmerje treh učinkovin v zdravilu Rifater utegne biti neprimerno za otroke (otroci npr. ponavadi dobivajo večje odmerke (v mg/kg) INH kot odrasli). Zdravilo Rifater se sme uporabiti le v posebnih primerih in po skrbnem upoštevanju odmerka vsake sestavine v mg/kg.

Uporaba zdravila Rifater pri pediatričnih bolnikih zato ni priporočljiva.

Sočasno jemanje piridoksina (vitamina B₆) je priporočljivo pri starejših, podhranjenih bolnikih, pri bolnikih, ki so podvrženi nevropatiji (npr. diabetiki) in mladostnikih.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Rifater je kontraindicirano

- pri preobčutljivosti na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- pri bolnikih z ikterusom,
- pri sočasni uporabi sakvinavirja/ritonavirja (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnostni ukrepi za uporabo zdravila Rifater so enaki tistim, ki veljajo, kadar je potrebna tritirna individualna uporaba rifampicina, izoniazida in pirazinamida. Vse tri učinkovine v zdravilu Rifater so povezane z disfunkcijo jeter.

Zdravilo Rifater je treba uporabljati pod nadzorom pulmologa ali drugega ustrezno usposobljenega zdravnika.

Pri vseh bolnikih s tuberkulozo je treba pred zdravljenjem preiskati delovanje jeter.

Pri odraslih, ki za zdravljenje tuberkuloze dobivajo zdravilo Rifater, mora zdravnik izhodiščno opraviti določitev jetrnih encimov, bilirubina, kreatinina v serumu, število trombocitov in preiskavo celotne krvne slike.

Bolnike je treba med zdravljenjem pregledati vsaj enkrat na mesec in jih posebej povprašati po simptomih, povezanih z neželenimi učinki. Vse bolnike z nepravilnostmi je treba spremljati; spremljanje vključuje tudi laboratorijske preiskave, če je to potrebno.

Ker je hepatitis zaradi izoniazida pogostejši pri starejših od 35 let, je treba v tej starostni skupini izhodiščno določiti raven transaminaz in nato njihovo raven med zdravljenjem meriti vsaj enkrat na mesec. Med drugimi dejavniki, povezanimi z večjim tveganjem hepatitisa, so vsakodnevno uživanje alkohola, kronična bolezen jeter in intravenska uporaba drog; tveganje je večje tudi pri črnkah in ženskah španskega porekla.

Če pri bolniku ni znakov predhodne bolezni jeter in ima pred začetkom zdravljenja normalno delovanje jeter, je treba preiskave delovanja jeter ponoviti le, če se pojavijo zvišana telesna temperatura, bruhanje, ikterus ali kakšno drugo poslabšanje bolnikovega stanja.

Rifampicin

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter smejo rifampicin dobiti le v nujnih primerih in še tedaj previdno in pod strogim zdravniškim nadzorom. Pri teh bolnikih je treba pred zdravljenjem in nato na dva do štiri tedne med zdravljenjem natančno nadzorovati delovanje jeter, zlasti serumsko alanin aminotransferazo (ALT) in serumsko aspartat aminotransferazo (AST).

Če se pojavijo znaki okvare jetrnih celic, je treba uporabo rifampicina prekiniti. Pretehtati je treba potrebo po drugih oblikah protituberkuloznega zdravljenja in drugačni shemi. Nujno je treba dobiti nasvet specialista za zdravljenje tuberkuloze. Če se po normalizaciji delovanja jeter znova vpelje rifampicin, je treba delovanje jeter nadzirati vsak dan.

Pri zdravljenju z rifampicinom so poročali o blagi do hudi holestazi. Bolnikom je potrebno naročiti, naj nemudoma obvestijo svojega zdravnika, če se jim pojavijo simptomi kot so srbenje, šibkost, izguba apetita, navzea, bruhanje, abdominalna bolečina, rumeno obarvanje očesnih beločnic ali kože ali temen urin. Če je holestaza potrjena, je treba zdravljenje z zdravilom Rifater prekiniti.

Pri nekaterih bolnikih se v prvih dneh zdravljenja pojavi hiperbilirubinemija, ki je posledica kompeticije za jetrno izločanje med rifampicinom in bilirubinom. Posamično zmerno zvišanje ravni bilirubina in/ali transaminaz samo po sebi ni indikacija za prekinitev zdravljenja; odločiti se je treba po ponovitvi preiskav in ob spremljanju trendov teh ravni, ki jih je treba upoštevati v povezavi z bolnikovim kliničnim stanjem.

Zaradi možne imunološke reakcije vključno z anafilaksijo (glejte poglavje 4.8) po intermitentnem zdravljenju z rifampicinom (manj kot 2- ali 3-krat na teden) je treba bolnike natančno nadzorovati. Posvariti jih je treba pred prekinjanjem odmernih shem, ker se lahko pojavijo te reakcije.

Rifampicin inducira encime in s tem lahko poveča presnovo endogenih substratov, med drugim tudi nadledvičnih hormonov, ščitničnih hormonov in vitamina D. Posamezna poročila so z uporabo rifampicina povezovala poslabšanje porfirije, kot posledico indukcije sintetaze delta-aminolevulinske kisline.

Rifampicin lahko povzroči (rumeno, oranžno, rdeče, rjavo) obarvanje zob, urina, znoja, sputuma in solz; bolnika je treba na to vnaprej opozoriti. Pojavi se lahko trajno obarvanje mehkih kontaktnih leč.

Rifampicin je dobro znan in močan induktor encimov, ki presnavljajo zdravila, in prenašalcev, zato lahko zmanjša ali poveča izpostavljenost sočasno uporabljanim zdravilom in njihovo varnost in učinkovitost (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, naj ne jemljejo nobenih drugih zdravil brez posveta z zdravnikom.

Rifampicin lahko povzroči od vitamina K odvisno koagulopatijo in hude krvavitve (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Bolnike s prisotnim specifičnim tveganjem za krvavitev, je potrebno nadzirati glede pojavnosti koagulopatije. Ko je to primerno (pomanjkanje vitamina K, hipoprotrombinemija) je potrebno razmisliti o nadomestni terapiji z vitaminom K.

Hude bulozne kožne reakcije:

Med uporabo rifampicina so poročali o primerih hudih buloznih kožnih reakcij, na primer Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) in akutne generalizirane eksantematozne pustuloze (AGEP). Če se pojavijo znaki AGEP, SJS ali TEN, je treba zdravljenje z rifampicinom nemudoma končati.

Intersticijska pljučna bolezen (IPB)/pnevmonitis:

Pri bolnikih, ki so za zdravljenje tuberkuloze prejeli rifampicin, so poročali o primerih IPB ali pnevmonitisa (glejte poglavje 4.8). IPB/pnevmonitis je bolezen, ki je lahko smrtna. Vse bolnike z akutnim nastankom in/ali nepojasnenim poslabšanjem pljučnih simptomov (dispneja, ki jo spremlja suh kašelj) in zvišano telesno temperaturo je treba skrbno pregledati za potrditev diagnoze IPB/pnevmonitisa. Če je postavljena diagnoza IPB/pnevmonitisa, je treba rifampicin v primeru hudih manifestacij (respiratorna odpoved in akutni respiratorni distresni sindrom) trajno prenehati uporabljati ter uvesti ustrezno zdravljenje, kot je potrebno.

Izoniazid

Uporabo izoniazida je potrebno skrbno nadzorovati pri bolnikih s kronično boleznijo jeter ali hudo okvaro ledvic.

Po večmesečnem zdravljenju z izoniazidom se lahko pojavi in razvije hujša oblika hepatitisa, včasih tudi s smrtnim izidom. Tveganje za razvoj hepatitisa je povezano s starostjo, zato je priporočljivo pri bolnikih biti pozoren na prodromske simptome, ki kažejo na hepatitis. Takšni simptomi so: utrujenost, slabotnost, občutek slabosti, anoreksija, navzea ali bruhanje. V primeru, da se pojavijo simptomi ali znaki, ki kažejo na okvaro s hepatitisom, je potrebno nemudoma ukiniti zdravljenje z izoniazidom. V takšnih primerih so poročali, da nadaljevanje zdravljenja z zdravilom povzroči hudo poškodbo jeter.

Pri zdravljenju z izoniazidom je potrebno poskrbeti za starejše ali podhranjene bolnike, ki potrebujejo nadomestek piridoksina (vitamina B₆).

Pri uporabi izoniazida so poročali o pojavu hudih kožnih reakcij kot sta Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN), včasih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Bolniki morajo biti pozorni na morebiten pojav znakov in simptomov kožnih reakcij. Če se razvijejo znaki ali simptomi SJS ali TEN (npr. progresiven kožni izpuščaj, pogosto z mehurji ali lezijami sluznice) je treba bolnika takoj napotiti k zdravniku. Izoniazid je potrebno trajno ukiniti, če ni moč določiti alternativne etiologije za nastale znake in simptome.

Pirazinamid

Pri bolnikih z anamnezo protina je treba zdravilo Rifater uporabljati previdno. Če se pojavi hiperurikemija, ki jo spremlja akutni urični artritis, je treba bolnika prevesti na shemo brez pirazinamida (npr. zdravilo Rifinah 150/100 ali 300/150).

Pri bolnikih s hemoptizo je treba upoštevati, da lahko pirazinamid neugodno vpliva na čas strjevanja krvi ali integriteto žil.

Rifampicin, izoniazid in pirazinamid samostojno ali v kombinaciji

Med terapijo s protituberkuloznimi zdravili so opazili hude sistemske preobčutljivostne reakcije, včasih smrtne, kot je z zdravilom povzročeni sindrom z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) (glejte poglavje 4.8)

Pomembno je omeniti, da so lahko prisotni zgodnji znaki preobčutljivosti, kot je zvišana telesna temperatura, limfadenopatija ali kot so biološke motnje (vključno z eozinofilijo in okvaro jeter), tudi brez izrazitega izpuščaja. Če ti znaki ali simptomi vztrajajo, je treba bolnika napotiti k zdravniku.

Zdravilo Rifater je potrebno ukiniti, če ni moč določiti alternativne etiologije za nastale znake ali simptome.

Paradokсна reakcija na zdravilo

Po začetnem izboljšanju tuberkuloze med zdravljenjem z zdravilom Rifater se simptomi lahko znova poslabšajo. Pri prizadetih bolnikih so odkrili klinično ali radiološko poslabšanje obstoječih tuberkuloznih lezij ali nastanek novih lezij. Takšne reakcije so opažali v prvih nekaj tednih ali mesecih po začetku zdravljenja tuberkuloze. Kulture so običajno negativne in takšne reakcije po navadi ne pomenijo, da zdravljenje ni uspešno.

Vzrok za to paradokšno reakcijo še ni pojasnjen, a domneven možen vzrok je pretirana imunska reakcija. V primeru suma na paradokšno reakcijo je treba uvesti simptomatsko zdravljenje za obvladovanje pretirane imunske reakcije, če je to potrebno. Poleg tega je priporočljivo nadaljevati uporabo načrtovanega kombiniranega zdravljenja proti tuberkulozi.

Bolnikom je treba naročiti, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim simptomi poslabšajo. Simptomi, ki se pojavijo, so po navadi specifični za prizadeta tkiva. Med možnimi splošnimi simptomi so kašelj, zvišana telesna temperatura, utrujenost, zadihanost, glavobol, izguba apetita, hujšanje ali šibkost (glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi

Zdravilo Rifater vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Rifampicin in izoniazid:

Citokrom P-450 encimska interakcija:

Rifampicin inducira, izoniazid pa inhibira delovanje encimov citokroma P-450. V splošnem je vpliv kompetitivnega učinka rifampicina in izoniazida na metabolizem zdravila, ki se biotransformira po tej poti neznan. Potrebna je previdnost pri predpisovanju zdravila Rifater z zdravili, ki se metabolizirajo z encimi citokroma P-450. Za zdravila, ki jih metabolizirajo ti encimi, utegne biti potrebna prilagoditev njihovega odmerka ob začetku ali koncu terapije z zdravilom Rifater za vzdrževanje optimalne terapevtske ravni v krvi.

Posledica sočasne uporabe sakvinavirja/ritonavirja je povečana možnost hepatotoksičnosti. Sočasna uporaba zdravila Rifater s sakvinavirjem/ritonavirjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Rifampicin:

- Farmakodinamične interakcije

Ob sočasni uporabi rifampicina s halotanom ali izoniazidom je povečana možnost hepatotoksičnosti. Sočasni uporabi rifampicina in halotana se je treba izogniti. Bolnike, ki jemljejo rifampicin in izoniazid, je potrebno skrbno nadzorovati zaradi hepatotoksičnosti.

Izogibati se je potrebno sočasni uporabi rifampicina z drugimi antibiotiki, ki povzročajo od vitamina K odvisno koagulopatijo kot je cefazolin (ali drugi cefalosporini z N-metil-tiotetrazol stransko verigo). To lahko vodi do hudih motenj v koagulaciji, ki so lahko tudi smrtne (še posebej ob uporabi visokih odmerkov) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Sočasna uporaba paracetamola in rifampicina lahko poveča tveganje za hepatotoksičnost.

- Vpliv rifampicina na druga zdravila

Indukcija encimov, ki presnavljajo zdravila, in prenašalcev

Zdravilo Rifater je dobro znan in močan induktor encimov, ki presnavljajo zdravila, in prenašalcev. Med encimi in prenašalci, za katere so poročali, da nanje vpliva zdravilo Rifater, so encimi citokroma P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 in 3A4, UDP-glukuroniltransferaze (UGT), sulfotransferaze, karboksilesteraze in prenašalci, vključno s P-gp (P-glikoproteinom) in MRP2 (proteinom 2, povezanim z odpornostjo proti več zdravilom). Večina zdravil so substrati ene ali več teh encimskih ali prenašalskih poti in zdravilo Rifater lahko sočasno inducira te poti. Zato lahko zdravilo Rifater pospeši presnovo in zmanjša aktivnost nekaterih sočasno uporabljenih zdravil ali poveča aktivnost sočasno uporabljenih predzdravil (če je potrebna presnovna aktivacija)

in povzroča klinično pomembna medsebojna delovanja s številnimi zdravili iz številnih skupin zdravil (preglednica 1). Za ohranitev optimalne terapevtske koncentracije teh zdravil v krvi je lahko potrebna prilagoditev njihovega odmerjanja po začetku ali koncu sočasne uporabe zdravilo Rifater.

Spodnja preglednica podaja primere indukcije rifampicina ob izpostavljenosti določenih encimov, ki metabolizirajo zdravila in transportne substrate zdravil.

Preglednica 1 Vpliv sočasne uporabe rifampicina na zdravila ali skupine zdravil

| Zdravilo ali skupina zdravil | Vpliv | Klinične opombe |
|---|--|--|
| Protiretrovirusna zdravila (npr. zidovudin, sakvinavir, indinavir, efavirenz) | ↓ izpostavljenost protiretrovirusnim zdravilom | <p>Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je z indukcijo glukuronidacijske in aminacijske presnovne poti zidovudina zmanjšal izpostavljenost (AUC) zidovudinu za 47 % pri bolnikih, okuženih s HIV.</p> <p>Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je zmanjšal izpostavljenost (AUC) sakvinavirju, in sicer pri zdravih prostovoljcih za 70 % in pri bolnikih, okuženih s HIV, za 47 %, najverjetneje z indukcijo poti CYP3A4 in morda poti P-gp.</p> <p>Sočasna uporaba zdravila Rifater s sakvinavirjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je pri zdravih prostovoljcih za 60 % zmanjšal izpostavljenost (AUC) efavirenu, v prvi vrsti z indukcijo 8-hidroksilacijske poti efavirena, posredovane s CYP2B6.</p> |

| | | |
|---|--|--|
| Protivirusna zdravila proti hepatitisu C (npr. daklatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir) | ↓ izpostavljenost protivirusnim zdravilom proti hepatitisu C | <p>Protivirusna zdravila proti hepatitisu C se odstranijo z različnimi encimi, ki presnavljajo zdravila, in prenašalci, dovzetnimi za indukcijo z večkratnimi odmerki rifampicina.</p> <p>Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je v primerjavi s kontrolnimi preiskovanci zmanjšal izpostavljenost (AUC) daklatasvirju za 79 %, simeprevirju za 48 %, sofosbuvirju za 77 % in telaprevirju za 92 %.</p> <p>Potrebno se je izogibati sočasnemu zdravljenju s protivirusnimi zdravili proti hepatitisu C in rifampicinu.</p> |
| Sistemske hormonske kontraceptive, vključno z estrogeni in progesterini | ↓ izpostavljenost kontraceptivom | <p>Zdravljenje z rifampicinom zmanjša sistemsko izpostavljenost peroralnim kontraceptivom.</p> <p>Bolnicam, ki uporabljajo hormonske kontraceptive s sistemskim delovanjem, je treba svetovati, naj jih med zdravljenjem z rifampicinom nadomestijo z nehormonskimi kontracepcijskimi metodami.</p> |
| Enalapril | ↓ izpostavljenost aktivnemu presnovku enalapriola | Potrebna je prilagoditev odmerka, če je pri bolniku indicirano takšno stanje. |
| Antiepileptiki (npr. fenitoin) | ↓ izpostavljenost fenitoinu | <p>Fenitoin se v glavnem presnovi s CYP2C9/2C19.</p> <p>Rifampicin v odmerku 450 mg na dan je podvojil očistek fenitoina in je skrajšal njegov razpolovni čas za približno 50 %.</p> |
| Antiaritmiki (npr. dizopiramid, meksiletin, kinidin, propafenon, tokainid) | ↓ izpostavljenost antiaritmikom | Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je zmanjšal izpostavljenost (AUC) meksiletinu za 41 %, kinidinu za približno 80 %, propafenonu za 87 % in tokainidu za 25 %. |
| Antiestrogeni (npr. tamoksifen, toremifenu) | ↓ izpostavljenost tamoksifenu in toremifenu | <p>Tamoksifen in toremifenu sta pretežno substrata CYP3A4.</p> <p>Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je pri zdravih moških prostovoljcih zmanjšal sistemsko izpostavljenost (AUC) tamoksifenu za 86 % in toremifenu za 87 %.</p> |
| Antipsihotiki (npr. haloperidol) | ↓ izpostavljenost haloperidolu | Sočasna uporaba rifampicina je pri bolnikih s shizofrenijo, ki so prejeli haloperidol, zmanjšala najnižjo koncentracijo haloperidola do 70 %. |

| | | |
|---|---|--|
| Peroralni antikoagulansi (npr. varfarin) | ↓ izpostavljenost varfarinu | S-varfarin je klinični indeksni substrat za CYP2C9. Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je zmanjšal izpostavljenost (AUC) S-varfarinu za 74 %. |
| Antimikotiki (npr. flukonazol, itraconazol, ketokonazol) | ↓ izpostavljenost antimikotikom | Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je zmanjšal izpostavljenost (AUC) flukonazolu za približno 23 %, itraconazolu za 88 % in ketokonazolu za približno 80 %. |
| Barbiturati | ↓ izpostavljenost barbituratom | Dokazano je, da rifampicin pri zdravih prostovoljcih in pri bolnikih za 2- do 3-krat poveča presnovni očistek heksobarbitala in bistveno skrajša njegov razpolovni čas. |
| Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta | ↓ izpostavljenost antagonistom adrenergičnih receptorjev beta | Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je zmanjšal izpostavljenost (AUC) metoprololu za 33 % in je povečal očistek propranolola za 169 %. |
| Benzodiazepini (npr. diazepam) | ↓ izpostavljenost diazepamu | Rifampicin je v odmerku 600 mg podaljšal očistek diazepamu za 60 % in v odmerku 1200 mg na dan za 98 %. |
| Benzodiazepinom sorodna zdravila (npr. zolpiklon, zolpidem) | ↓ izpostavljenost zolpiklonu in zolpidemu | Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je zmanjšal sistemsko izpostavljenost (AUC) zolpiklonu za 82 % in zolpidemu za 27 %. |
| Zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. diltiazem, nifedipin, verapamil) | ↓ izpostavljenost zaviralcem kalcijevih kanalčkov | Zaviralci kalcijevih kanalčkov so predvsem substrati CYP3A4. Rifampicin, uporabljen v enem samem peroralnem odmerku 1200 mg 8 ur pred uporabo enega samega peroralnega odmerka 10 mg nifedipina je zmanjšal izpostavljenost (AUC) nifedipinu za 64 %. Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je zmanjšal izpostavljenost (AUC) verapamilu za 93 %. |
| Klopidogrel | ↑ izpostavljenost aktivnemu presnovku | Rifampicin močno inducira CYP2C19, zaradi česar se povečata koncentracija aktivnega presnovka klopidogrela in inhibicija trombocitov; to še zlasti lahko poveča tveganje za krvavitve. Zaradi previdnosti naj rifampicina in klopidogrela ne bi uporabljali sočasno. |
| Kloramfenikol | ↓ izpostavljenost kloramfenikolu | Pri dveh otrocih, ki sta sočasno intravensko prejemale kloramfenikol in rifampin, se je največja koncentracija kloramfenikola v serumu pri enem zmanjšala za 85,5 % in pri drugem za 63,8 % |

| | | |
|-------------------------|---|---|
| Klaritromicin | ↓ izpostavljenost klaritromicinu | Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je izrazito zmanjšal koncentracijo klaritromicina v plazmi in povečal koncentracijo njegovih presnovkov. |
| Kortikosteroidi | ↓ izpostavljenost kortikosteroidom | V literaturi so opisani številni primeri zmanjšane učinka glukokortikoidov med sočasno uporabo rifampicina. Opisani so tudi primeri akutne adrenalne krize ali insuficience nadledvičnih žlez, ki jih je pri bolnikih z Addisonovo boleznijo povzročila kombinacija rifampicin-izoniazid-etambutol ali rifampicin-izonizid. Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli rifampicin, se je AUC prednizolona zmanjšala za 48 % do 66 %, njegov očistek pa se je povečal za 45 % do 91 %. |
| Kardiotonični glikozidi | ↓ izpostavljenost kardiotoničnim glikozidom | Digoksin je klinični indeksni substrat za aktivnost P-gp. Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je zmanjšal biološko uporabnost peroralnega digoksina za 30 % in je povečal vsebnost P-gp v črevesu za 3,5-krat; to je v medsebojni odvisnosti z AUC po peroralnem digoksinu. Objavljenih je bilo več poročil o medsebojnem delovanju digitoksina in rifampicina. Med protituberkuloznim zdravljenjem s kombinacijo rifampicin-izoniazid-etambutol ali z rifampicinom samim so opazili zmanjšano koncentracijo digitoksina v serumu; koncentracija digitoksina v serumu se je v prvem primeru zmanjšala za 53 % in v drugem za 54 %. |
| Klofibrat | ↓ izpostavljenost klofibratu | Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je bistveno zmanjšal plazemsko koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja glavnega presnovka klofibrata, klorfenoksiizobutanojske kisline (CPIB - chlorophenoxyisobutyric acid), s 50 µg/ml na 33 µg/ml. Med zdravljenjem z rifampicinom se je razpolovni čas CPIB v plazmi pri posameznih preiskovancih sicer skrajšal, vendar sprememba ni bila značilna. |

| | | |
|---|---|--|
| Dapson | ↓ izpostavljenost dapsonu | ↑ izpostavljenost hidroksilaminskemu presnovku, odgovornemu za neželene učinke, ki vključujejo methemoglobinemijo, hemolitično anemijo, agranulocitozo in hemolizo. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka dapsona in spremljanje hematoloških neželenih učinkov. |
| Doksiciklin | ↓ izpostavljenost doksiciklinu | V skupini hospitaliziranih bolnikov je rifampicin (10 mg/kg na dan) zmanjšal izpostavljenost (AUC) doksiciklinu za približno 50 %. |
| Fluorokinoloni | ↓ izpostavljenost flukorokinolonom | Rifampicin v odmerku 900 mg na dan je zmerno zmanjšal AUC perfloksacina za približno 35 %. Ugotovljeno je, da je rifampicin v odmerkih od 450 mg do 600 mg na dan zmanjšal izpostavljenost (AUC) moksifloksacinu za približno 30 %. |
| Peroralni antidiabetiki (sulfonilsečnine) | ↓ izpostavljenost sulfonilsečninam | Sulfonilsečnine so primarni substrati CYP2C9. Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je zmanjšal izpostavljenost (AUC) gliburidu za 39 % in glipizidu za 22 % in je skrajšal razpolovni čas obeh zdravil. Verjetno sočasno zdravljenje z rifampinom zmanjša učinek gliburida na znižanje glukoze v krvi. |
| Imunosupresivna zdravila (npr. ciklosporin, takrolimus) | ↓ izpostavljenost ciklosporinu, takrolimusu | Ciklosporin in takrolimus sta substrata CYP3A4 in P-gp. Pri 6 zdravih prostovoljcih se je biološka uporabnost peroralnega ciklosporina med sočasno uporabo 600 mg rifampicina na dan zmanjšala s 33 % na 9 %. Pri 4 bolnikih s presajeno ledvico je sočasna uporaba 600 mg rifampicina na dan zmanjšala izpostavljenost (AUC) ciklosporinu za približno 60 %. Pri 6 zdravih prostovoljcih se je biološka uporabnost takrolimusa med sočasno uporabo 600 mg rifampicina na dan zmanjšala za 51 %, in sicer zaradi indukcije CYP3A4 in P-gp. |

| | | |
|-----------------------|--|---|
| Irinotekan | ↓ izpostavljenost aktivnemu presnovku irinotekana | <p>Irinotekan se izdatno presnovi z različnimi encimskimi sistemi, vključno s karboksilesterazami, UGT in CYP3A4.</p> <p>Rifampicin 450 mg/dan so bolniku dajali v okviru antibiotičnega zdravljenja, ki je vključevalo izoniazid (300 mg/dan) in streptomycin (0,5 g/dan i.m.). Izpostavljenost (AUC) irinotekanu se sicer ni spremenila, toda izpostavljenost (AUC) aktivnemu presnovku irinotekana se je zmanjšala za 20 % in njegov glukuronidni presnovek se je zmanjšal za 58,8 %, morda zaradi indukcije CYP3A4.</p> |
| Levotiroksin | ↓ izpostavljenost levotiroksinu | <p>Rifampicin v odmerku 600 mg so dajali bolniku, ki je bil predhodno zdravljen z levotiroksinom. Približno 2 tedna po uvedbi rifampicina se je koncentracija tiroideo-stimulirajočega hormona (TSH) povečala za 202 % v primerjavi s koncentracijo pred zdravljenjem. Koncentracija TSH se je normalizirala 9 dni po prenehanju uporabe rifampina.</p> |
| Losartan | ↓ izpostavljenost losartanu in aktivnemu presnovku | <p>Losartan se s CYP2C9 in CYP3A4 presnovi v aktivni presnovek E3174, ki ima večje antihipertenzivno delovanje kot matična spojina.</p> <p>Rifampin v odmerku 600 mg na dan je zmanjšal izpostavljenost (AUC) losartanu za 35 % in izpostavljenost E3174 za 40 %. Peroralni očistek losartana se je povečal za 44 %. Razpolovni čas obeh spojin se je skrajšal za 50 %.</p> |
| Narkotični analgetiki | ↓ izpostavljenost narkotičnim analgetikom | <p>Različne študije in poročila o posameznih primerih so pregledali medsebojno delovanje med rifampicinom in morfinom/oksikodonom.</p> <p>Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je zmanjšal povprečno AUC intravenskega oksikodona za 53 % in peroralnega oksikodona za 86 %, povprečna biološka uporabnost peroralnega oksikodona pa se je zmanjšala za 70 %. Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je zmanjšal C_{max} morfina za 41 % in njegovo AUC za 28 %. Med in po zdravljenju z rifampicinom je treba spremljati analgetični učinek morfina in odmerke morfina prilagoditi.</p> |
| Metadon | ↓ izpostavljenost metadonu | <p>Metadon se pretežno presnovi s CYP2B6 in CYP3A4.</p> <p>Rifampin v odmerku 600 mg na dan je zmanjšal peroralno biološko uporabnost metadona s 70 % na 50 %.</p> |

| | | |
|---|---------------------------------|--|
| Prazikvantel | ↓ izpostavljenost prazikvantelu | <p>Prazikvantel se izdatno presnovi z encimi CYP.</p> <p>Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je zmanjšal koncentracijo prazikvantela v plazmi pod zaznavno koncentracijo pri 7 od 10 preiskovancev, ki so prejeli enkratni odmerek prazikvantela; pri 3 preiskovancih, ki so imeli zaznavno koncentracijo, se je izpostavljenost (AUC) prazikvantelu zmanjšala za 85 %.</p> <p>V isti študiji je rifampicin zmanjšal koncentracijo več odmerkov prazikvantela pod zaznavno koncentracijo pri 5 od 10 preiskovancev; pri tistih 5, ki so imeli zaznavno koncentracijo, pa se je izpostavljenost prazikvantelu zmanjšala za 80 %.</p> |
| Kinin | ↓ izpostavljenost kininu | <p>Kinin se v glavnem presnovi s CYP3A4.</p> <p>Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je povečal očistek kinina za 6,9-krat ter je zmanjšal izpostavljenost (AUC) kininu in je skrajšal njegov razpolovni čas.</p> |
| Selektivni antagonisti receptorjev 5-HT ₃ (npr. ondansetron) | ↓ izpostavljenost ondansetronu | <p>Ondansetron se presnovi z več encimi CYP.</p> <p>Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je v primerjavi s placebom pri zdravih prostovoljcih zmanjšal izpostavljenost (AUC) peroralno uporabljenemu ondansetronu za 65 % in skrajšal njegov eliminacijski razpolovni čas ($t_{1/2}$) za 38 %. Rifampicin je zmanjšal AUC intravensko uporabljenemu ondansetronu za 48 % in skrajšal njegov eliminacijski razpolovni čas za 46 %.</p> <p>Peroralna biološka uporabnost ondansetrona se je zmanjšala za 60 % do 40 %.</p> |
| Statini, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. simvastatin) | ↓ izpostavljenost simvastatinu | <p>Simvastatin je klinični indeksni substrat za CYP3A4.</p> <p>Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je v primerjavi s placebom zmanjšal izpostavljenost (AUC) simvastatinu za 87 %. Ker rifampicin ni vplival na eliminacijski razpolovni čas simvastatina, to medsebojno delovanje verjetno pojasni indukcija s CYP3A4 posredovane presnove prvega prehoda simvastatina v črevesu in jetrih.</p> |
| Telitromicin | ↓ izpostavljenost telitromicinu | <p>Telitromicin se presnovi predvsem s CYP3A4.</p> <p>Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je zmanjšal C_{max} telitromicina za 79% in izpostavljenost (AUC) za 86 %.</p> |

| | | |
|---|---------------------------------|---|
| Teofilin | ↓ izpostavljenost teofilinu | Teofilin je klinični indeksni substrat za CYP1A2. Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je povečal očistek teofilina za 40 %, zmanjšal izpostavljenost (AUC) teofilinu za 27 % in skrajšal njegov eliminacijski razpolovni čas za 30 %. |
| Tiazolidindioni (npr. rosiglitazon) | ↓ izpostavljenost rosiglitazonu | Rosiglitazon se v prvi vrsti presnovi s CYP2C8 in v manjši meri s CYP2C9. Rifampicin v odmerku 600 mg na dan je povečal navidezni peroralni očistek rosiglitazona za 3-krat, zmanjšal izpostavljenost (AUC) rosiglitazonu za 65 % in skrajšal njegov eliminacijski razpolovni čas s 3,9 na 1,5 ure. |
| Triciklični antidepresivi (npr. nortriptilin) | ↓ izpostavljenost nortriptilinu | Med uporabo 600 mg rifampicina na dan v okviru zdravljenja tuberkuloze, ki je vključevalo tudi 300 mg izoniazida na dan, 500 mg pirazinamida 3-krat na dan in 25 mg piridoksina, je bilo treba za doseganje terapevtske koncentracije nortriptilina nortriptilin uporabiti v večjih odmerkih od pričakovanih. Po prenehanju uporabe rifampicina je bolnik postal zaspan in koncentracija nortriptilina v serumu se je strmo (3-kratno) povečala v toksično območje. |

↓ zmanjšanje

- Vpliv drugih zdravil na rifampicin

Sočasna uporaba antacidov lahko zmanjša absorpcijo rifampicina. Dnevne odmerke rifampicina je potrebno vzeti vsaj eno uro pred zaužitjem antacidov.

- Druge interakcije z rifampicinom

Poročali so o znižanih koncentracijah atovakona in zvišanih koncentracijah rifampicina ob sočasni uporabi dveh zdravil.

Če terapevtska shema obsega para-aminosalicilno kislino in rifampicin, mora med uporabo ene in drugega miniti najmanj osem ur, da je zagotovljena zadovoljiva koncentracija v krvi.

Dokazano je, da rifampicin v terapevtskih koncentracijah zavira standardne mikrobiološke preizkuse za serumski folat in vitamin B₁₂. Uporabiti je treba drugačne metode določanja.

Poročali so tudi o prehodnem zvišanju bilirubina v serumu. Zaradi kompeticije pri žolčnem izločanju, lahko zdravilo Rifater poslabša izločanje kontrastnega sredstva, ki se uporablja za slikovne preiskave žolčnika, zato je te preiskave treba opraviti pred jutranjim odmerkom rifampicina.

Izoniazid:

Izoniazid lahko zmanjša metabolizem izločanja fenitoina in karbamazepina.

Odmerek antiepileptika je treba ustrezno prilagoditi.

Z anestetikom se poveča možnost hepatotoksičnih učinkov.

Ostale interakcije:

Para-aminosalicilna kislina lahko zviša plazemske koncentracije in razpolovni čas eliminacije izoniazida zaradi kompeticije za acetilirajoče encime.

Pirazinamid:

Pirazinamid nasprotuje učinkom probenecida in sulfpirazona.

Interakcije s hrano:

Izoniazid vpliva na zaviranje mono amino-oxidaze, zato se lahko pojavijo interakcije pri hrani, ki vsebuje tiramin (sir, vino). Pri hrani, ki vsebuje histamin (npr. črtasti tun, tuna, druge tropske ribe), je možno tudi zaviranje diamin oksidaze, zato lahko pride do poslabšanega odziva (npr. glavobola, znojenja, palpitacij, vročinskih oblivov, hipotenzije). Bolniki, ki uporabljajo zdravilo Rifater, naj se izogibajo hrane, ki vsebuje tiramin in histamin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Z zdravilom Rifater pri nosečnicah ni dobro kontroliranih raziskav. Zdravilo Rifater se pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi sme uporabiti le, če možna korist za mater upravičuje potencialno tveganje za plod.

Dokazano je, da je rifampicin v velikih odmerkih teratogen za glodalce.

Opisano je, da rifampicin prehaja placentno pregrado in se pojavi v popkovnični krvi, toda učinek rifampicina – samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili proti tuberkulozi – na človeški plod ni znan.

Zdravljenje z rifampicinom zmanjša sistemsko izpostavljenost peroralnim kontraceptivom. Bolnicam, ki uporabljajo hormonske kontraceptive s sistemskim delovanjem, je treba svetovati, naj jih med zdravljenjem z rifampicinom nadomestijo z nehormonskimi kontracepcijskimi metodami (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Rifater, uporabljeno v zadnjih nekaj tednih nosečnosti, lahko pri materi in otroku povzroči poporodne krvavitve; za njihovo zdravljenje je lahko indiciran vitamin K₁.

Dojenje

Rifampicin, izoniazid in pirazinamid se izločajo v materinem mleku. Zdravilo Rifater se sme pri doječih materah uporabiti le, če možna korist za bolnico upravičuje možno tveganje za dojenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

V poglavju 4.8 so neželeni učinki navedeni po organskih sistemih, znotraj organskih sistemov pa po pogostnosti. Definicije pogostnosti neželenih učinkov so:

| | |
|---|--|
| Zelo pogosti ($\geq 1/10$) | Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) |
| Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) | Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) |
| Zelo redki ($< 1/10.000$) | |
| neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) | |

Rifampicin:

Infekcijske in parazitske bolezni

Neznana pogostnost: psevdomembranski kolitis, influenza (gripi podobna bolezen).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: trombocitopenija, s purpuro ali brez nje; ponavadi je povezana z intermitentnim zdravljenjem, a je reverzibilna, če se zdravilo neha uporabljati, takoj ko se pojavi purpura.

Občasni: levkopenija.

Neznana pogostnost: diseminirana intravaskularna koagulacija, eozinofilija, agranulocitoza, hemolitična anemija, od vitamina K odvisne motnje koagulacije.

Bolezni imunskega sistema

Neznana pogostnost: anafilaktična reakcija.

Bolezni endokrinega sistema

Neznana pogostnost: opazili so nadledvično insuficienco pri bolnikih z okvarjenim delovanjem nadledvičnih žlez.

Presnovne in prehranske motnje

Neznana pogostnost: zmanjšan apetit.

Psihiatrične motnje

Neznana pogostnost: psihoza.

Bolezni živčevja:

Pogosti: glavobol, omotica.

Neznana pogostnost: opisane so možganske krvavitve in smrt, ko so z uporabo rifampicina po pojavu purpore nadaljevali ali znova začeli.

Očesne bolezni:

Neznana pogostnost: obarvanje solz.

Žilne bolezni:

Neznana pogostnost: šok, pordelost, vaskulitis, krvavitve.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Neznana pogostnost: dispneja, piskanje, obarvanje sline, intersticijska pljučna bolezen (IPB) (vključno s pnevmonitisom).

Bolezni prebavil:

Pogosti: navzea, bruhanje.

Občasni: driska.

Neznana pogostnost: prebavne motnje, nelagodje v trebuhu obarvanje zob (lahko nepovratno).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana pogostnost: hepatitis, hiperbilirubinemija, holestaza (glejte poglavje 4.4).

Bolezni kože in podkožja

Neznana pogostnost: multiformen eritem, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, z zdravilom povzročen sindrom z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), kožne reakcije, srbečica, srbenje z izpuščajem, koprivnica, alergijski dermatitis, pemfigoidna reakcija, obarvanost znoja.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana pogostnost: mišična šibkost, miopatija, bolečina v kosteh.

Bolezni sečil

Neznana pogostnost: akutna ledvična odpoved, ponavadi zaradi ledvične tubulne nekroze ali akutnega intersticijskega nefritisa, kromaturija.

Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju

Neznana pogostnost: poporodna hemoragija, fetalno maternalna hemoragija.

Motnje reprodukcije in dojk

Neznana pogostnost: motnje menstruacijskega ciklusa.

Prirojene in dedne genetske okvare:

Neznana pogostnost: porfirija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: zvišana telesna temperatura, mrzlica.

Pogosti: paradokсна reakcija na zdravilo ("Paradokсна reakcija" imenujemo ponovitev ali pojav novih simptomov tuberkuloze, kliničnih in radioloških znakov pri bolniku, ki se mu je stanje prej ob ustreznem protituberkuloznem zdravljenju izboljšalo. Diagnosticiramo jo po izključitvi bolnikovega neupoštevanja navodil (slabe compliance) pri zdravljenju, odpornosti proti zdravilom, neželenih učinkov protituberkuloznega zdravljenja, sekundarne bakterijske/glivične okužbe).*

Neznana pogostnost: edem.

Preiskave

Pogosti: zvišan nivo krvnega bilirubina, zvišan nivo aspartatne aminotransferaze, zvišan nivo alaninske aminotransferaze.

Neznana pogostnost: znižanje krvnega tlaka, zvišan nivo kreatinina v krvi, zvišan nivo jetrnih encimov.

Izoniazid:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: trombocitopenija, anemija.

Neznana pogostnost: eozinofilija, agranulocitoza

Bolezni imunskega sistema:

Neznana pogostnost: anafilaktične reakcije.

Bolezni endokrinega sistema

Neznana pogostnost: ginekomastija.

Presnovne in prehranske motnje

Neznana pogostnost: pelagra.

Bolezni živčevja

Občasni: konvulzije (glejte poglavje 4.9).

Neznana pogostnost: polinevritis, ki se kaže kot parestezija, mišična šibkost, izguba tetivnih refleksov itn., toksična encefalopatija, optični nevritis in atrofija, poslabšanje spomina in toksična psihoza.

Upoštevati je treba možnost, da se bolnikom z epilepsijo poveča pogostnost napadov.

Žilne bolezni

Neznana pogostnost: vaskulitis.

Bolezni prebavil

Občasni: navzea, bruhanje.

Neznana pogostnost: nelagodje v epigastriju, pankreatitis.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: hepatitis.

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaji.

Redki: toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi.

Neznana pogostnost: akne, Stevens-Johnsonov sindrom, eksfoliativni dermatitis, pemfigus.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana pogostnost: sindrom, ki se odraža kot sistemski eritematozni lupus.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: paradokсна reakcija na zdravilo*

Neznana pogostnost: zvišana telesna temperatura.

Pirazinamid:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana pogostnost: sideroplastna anemija, trombocitopenija z ali brez purpore.

Presnovne in prehranske motnje

Neznana pogostnost: aktivni protin (opisano je, da pirazinamid zmanjša izločanje uratov), anoreksija.

Bolezni prebavil

Neznana pogostnost: navzea, bruhanje ter poslabšanje peptične razjede.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana pogostnost: hepatitis. Jetrna reakcija je najpogostejša neželena reakcija in variira od asimptomatske nepravilnosti delovanja jetrnih celic, ki jih odkrijejo samo laboratorijske preiskave delovanja jeter, prek blagega sindroma z zvišano telesno temperaturo, splošnim slabim počutjem in občutljivostjo jeter, do resnejših reakcij, kakršne so klinični ikterus in redki primeri akutne rumene atrofije in smrti.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki: angioedem.

Neznana pogostnost: z zdravilom povzročen sindrom z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), urtikarija, eritem, srbenje, izpuščaj in fotosenzitivna reakcija.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana pogostnost: artralgijska.

Bolezni sečil

Neznana pogostnost: disurija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: Paradokсна reakcija na zdravilo*

Neznana pogostnost: splošno slabo počutje, zvišana telesna temperatura.

* Pojavnost paradokсне reakcije na zdravilo: Manjša pogostnost, o kateri so poročali, je 9,2 % (53/573) (podatki med oktobrom 2007 in marcem 2010), večja pa 25 % (19/76) (podatki med letoma 2000 in 2010).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0) 8 2000 500

Faks: +386 (0) 8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Rifampicin

Navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, srbečica, glavobol in povečana letargija se lahko pojavijo kmalu po enkratnem zaužitju zdravila; nezavest se lahko pojavi pri hudi bolezni jeter. Prehodno se lahko pojavijo povečane vrednosti encimov in/ali bilirubina. Pojavi se rjavkasto-rdeče ali oranžno obarvanje kože, urina, znoja, sline, solz in blata; izrazitost obarvanja je sorazmerna zaužitim količinam. V nekaterih smrtnih primerih so poročali o hipotenziji, sinusni tahikardiji, ventrikularnih aritmijah, konvulzijah in zastoju srca.

Minimalni akutni smrtni ali toksični odmerek ni ugotovljen. Pri odraslih so poročali, da je akutni odmerek brez smrtnega izida od 9 do 12 g rifampicina. Akutno preveliko odmerjanje s smrtnim izidom je pri odraslih opisano z odmerki od 14 do 60 g. V nekaterih primerih s smrtnim izidom in brez njega je bila vključena uporaba alkohola ali anamneza zlorabe alkohola.

Izoniazid

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja izoniazida se pojavijo v 30 minutah do 3 urah po zaužitju. Med zgodnjimi znaki so navzea, bruhanje, omotica, nerazločno govorjenje, zamegljen vid in vidne halucinacije (vključno s svetlimi barvami in čudnimi vzorci). Pri izrazitem prevelikem odmerjanju je treba pričakovati dihalno stisko in depresijo osrednjega živčevja, ki hitro napreduje od stuporja do globoke kome, in hudih, težko obvladljivih konvulzij. Značilni laboratorijski izvidi so huda metabolična acidoza, acetonurija in hiperglikemija.

Če obstaja sum na akutno preveliko odmerjanje zdravila Rifater – tudi pri asimptomatskih bolnikih – pride v poštev intravensko dajanje piridoksina (vitamina B₆). Bolniki, pri katerih konvulzij ni mogoče obvladati s piridoksinom (vitaminom B₆), morajo dobiti antiepileptike. Za obvladanje metabolične acidoze je treba uporabiti natrijev bikarbonat. V refraktarnih primerih je priporočljiva hemodializa; če ta ni na voljo, je mogoče uporabiti peritonealno dializo skupaj s forsirano diurezo.

Pirazinamid

Informacij o prevelikem odmerjanju pirazinamida je malo. V primeru prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo toksični učinki na jetrih in hiperurikemija.

Ukrepanje:

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila Rifater je treba čimprej izprati želodec. Po izpraznitvi želodčne vsebine lahko vnos aktivnega oglja v želodec pomaga adsorbirati preostanek zdravila v prebavilih. Za obvladanje hude navzee in bruhanja so lahko potrebni antiemetiki. Intenzivni podporni ukrepi, ki jih je treba uvesti, vključujejo prehodnost dihalnih poti in zdravljenje posameznih simptomov, ko se pojavijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Kombinacije zdravil z delovanjem na bakterijo *Mycobacterium tuberculosis*.
Oznaka ATC: J04AM02

Rifampicin, izoniazid in pirazinamid so vsi aktivna baktericidna protituberkulozna zdravila. Rifampicin in izoniazid sta posebej dejavna proti hitro rastočim zunajceličnim organizmom. Pirazinamid je dejaven proti znotrajceličnim organizmom, zlasti v kislem okolju v makrofagih. Tudi rifampicin in izoniazid v celicah delujeta baktericidno. Rifampicin deluje proti počasi in intermitentno rastočim *M. tuberculosis*. Vsa tri zdravila, rifampicin, izoniazid in pirazinamid, torej delujejo proti trem različnim bakterijskim populacijam.

Rifampicin v občutljivih celicah zavira delovanje od DNA odvisne RNA-polimeraze. Natančneje: vpliva na bakterijsko RNA-polimerazo, ne zavira pa encima sesalcev. Navzkrižna odpornost proti rifampicinu je bila dokazana samo po razvoju odpornosti proti drugim rifampicinom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Rifampicin

Absorpcija: Rifampicin se zlahka absorbira iz želodca in dvanajstnika. Največjo koncentracijo v serumu, ki je reda velikosti 10 mikrogramov/ml, doseže okrog 2 do 4 ure po odmerku 10 mg/kg telesne teže na prazen želodec. Absorpcija rifampicina se zmanjša, če je zdravilo zaužito s hrano.

Porazdelitev: Rifampicin se široko razporedi po vsem telesu. V učinkovitih koncentracijah je prisoten v številnih organih in telesnih tekočinah, vključno s cerebrospinalnim likvorjem. Rifampicin je približno 80-odstotno vezan na beljakovine. Večina nevezane frakcije je neionizirane in tako prosto difundira v tkiva.

Biotransformacija in izločanje: Pri zdravih preiskovancih je povprečni biološki razpolovni čas rifampicina v serumu po odmerku 600 mg okrog 3 ure, po odmerku 900 mg pa 5,1 ure. Po ponavljajoči se uporabi se razpolovni čas skrajšuje in doseže povprečno vrednost približno 2 do 3 ure. Razpolovni čas rifampicina se lahko skrajša med sočasno uporabo izoniazida.

Po absorpciji se rifampicin hitro izloči v žolču in sledi enterohepatično kroženje. Med tem dogajanjem je rifampicin podvržen napredujoči deacetilaciji, tako da je v približno 6 urah skoraj vse zdravilo v žolču v tej obliki. Ta presnovek ohrani skoraj vse protibakterijsko delovanje. Deacetilacija zmanjša črevesno reabsorpcijo in olajša izločanje. Do 30 % odmerka se izloči v urinu, približno polovico tega kot nespremenjeno zdravilo.

Izoniazid

Absorpcija: Po peroralni uporabi doseže izoniazid največjo koncentracijo v krvi v 1 do 2 urah; ta koncentracija v 6 urah upade na 50 % ali manj.

Porazdelitev: Izoniazid zlahka difundira v organe in izločke (slina, sputum in blato). Zdravilo prehaja tudi skozi placentno pregrado in v mleko, in sicer v koncentracijah, primerljivih tistim v plazmi.

Biotransformacija: Presnova izoniazida poteka predvsem z acetilacijo in dehidrazinacijo. Hitrost acetilacije je določena genetsko. Približno 50 % črncev in Evropejcev je "počasnih inaktivatorjev", večina Azijcev pa je "hitrih inaktivatorjev".

Izločanje: Od 50 do 70 % odmerka izoniazida se izloči v urinu v 24 urah.

Med jemanjem velikih odmerkov izoniazida so pri odraslih včasih opazili pomanjkanje piridoksina (B₆), verjetno zaradi kompeticije zdravila s piridoksalfosfatom encima apotriptofanaze.

Pirazinamid

Absorpcija: Pirazinamid se iz prebavil dobro absorbira. Največjo koncentracijo v plazmi doseže v 2 urah.

Porazdelitev: Po absorpciji se pirazinamid hitro porazdeli po telesu.

Biotransformacija: Pirazinamid se hidrolizira v pirazinojsko kislino in se nato presnovi v 5-hidroksipirazinojsko kislino.

Izločanje: Glavna pot izločanja je glomerulna filtracija. V kislem pH je baktericiden in v celicah deluje protibakterijsko proti *M. tuberculosis*.

Farmakokinetične raziskave pri zdravih prostovoljcih so pokazale, da je biološka uporabnost treh sestavin zdravila Rifater, uporabljenih hkrati v individualnih odmernih oblikah, primerljiva njihovi biološki uporabnosti, če so uporabljene kot zdravilo Rifater.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost

Rifampicin

Podatkov o dolgoročnem kancerogenem potencialu pri človeku ni. Pri človeku je bilo opisanih nekaj primerov pospešene rasti karcinoma pljuč, a vzročna povezanost z učinkovino ni bila ugotovljena. Pri mišjih samicah vrste, ki je posebno dovzetna za spontan nastanek hepatomov, so 60 tednov uporabljali rifampicin v odmerkih, ki so bili od 2- do 10-krat tolikšni, kot je povprečni dnevni odmerek za človeka; med 46-tedenskim opazovanjem, ki je temu sledilo, so ugotovili večjo incidenco hepatomov. Pri podobnih poskusnih pogojih kancerogenosti niso ugotovili ne pri mišjih samcih iste vrste, ne pri miših drugih vrst in ne pri podganah.

Imunosupresiven potencial rifampicina so ugotovili pri kuncih, miših, podganah, budrah, človeških limfocitih *in vitro* ter pri človeku.

In vitro so ugotovili tudi protitumorsko delovanje rifampicina.

Izoniazid

Opisano je, da izoniazid pri številnih vrstah miši izzove tumorje pljuč.

Pirazinamid

Pirazinamid ni bil kancerogen pri podganah in mišjih samcih, pri mišjih samicah pa zaradi premajhnega števila preživelih kontrolnih živali o tem ni bilo mogoče sklepati.

Mutagenost

Zdravilo Rifater

Podatkov o dolgoročnem mutagenem potencialu zdravila Rifater pri človeku ni. Pri bakterijah, *Drosophila melanogaster* ali miših niso ugotovili znakov mutagenosti rifampicina. Pri obdelavi celičnih kultur polne krvi z rifampicinom so poročali o številnejših prelomih kromatid. Pri limfocitih bolnikov, ki so dobivali kombinacije rifampicina, izoniazida in pirazinamida in kombinacije streptomocina, rifampicina, izoniazida in pirazinamida so *in vitro* opazili pogostejše kromosomske aberacije.

Pirazinamid

Pirazinamid ni bil mutagen v Amesovem bakterijskem testu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

povidon,

natrijev karmelozat,
natrijev lavrilsulfat,
kalcijev stearat.

Obloga tablete:

saharoza,
arabski gumi,
smukec,
magnezijev subkarbonat, lahki,
kaolin, težki
titanov dioksid (E171),
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni,
aluminijev oksid, hidratirani,
železov oksid (E172).

polirni voski:
parafin, trdi,
karnauba vosek,
kolofonija.
vosek, beli

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz aluminijaste/PVDC folije in PVC/PVDC folije

Velikost pakiranja: 100 obloženih tablet (5 x 20 obloženih tablet v pretisnem omotu).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/98/01350/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12.01.1998

Datum zadnjega podaljšanja: 13.07.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 6. 2023