

Neregistrovaný léčivý přípravek

Použití je povoleno Ministerstvem zdravotnictví podle § 8, odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, rozhodnutím MZDR 8715/2025-3/OLZP ze dne 30. května 2025.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid 75 mg/50 mg/150 mg dispergovatelné tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje 75 mg rifampicinu, 50 mg isoniazidu a 150 mg pyrazinamidu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje 3,13 mg aspartamu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Cihlově červené, skvrnité, kulaté, bikonvexní tablety s půlicí rýhou na jedné straně a hladkým povrchem na straně druhé.

Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety ani k rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid je indikován u dětí s tělesnou hmotností nižší než 25 kg k počáteční léčbě nezávažné formy tuberkulózy (TBC) způsobené bakteriemi *Mycobacterium tuberculosis* citlivými na léky.

Nezávažná TBC je TBC periferních lymfatických uzlin; TBC intratorakálních lymfatických uzlin bez obstrukce dýchacích cest; nekomplikovaný TBC pleurální výpotek nebo paucibacilární, nekavitární onemocnění omezené na jeden plicní lalok a bez miliárního obrazu.

Přípravek Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid je u kojenců a dětí s tělesnou hmotností nižší než 25 kg rovněž indikován v kombinaci s jinými léčivými přípravky k počáteční léčbě tuberkulózy způsobené bakterií *M. tuberculosis* citlivou na léčiva, která nesplňuje kritéria nezávažné formy tuberkulózy.

Léčebné režimy se mají řídit nejnovějšími doporučeními WHO k léčbě, doplněnými o další doporučení národních autorit.

Tento léčivý přípravek je určen k použití u dětí. Pro zajištění úplného přístupu ke všem relevantním informacím jsou však dále uvedeny také bezpečnostní informace pro dospělé, týkající se např. onemocnění jater, těhotenství a kojení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené dávky pro počáteční (intenzivní fázi) léčby u dětí s tělesnou hmotností nižší než 25 kg:

Tělesná hmotnost pacienta	Dávka
4 kg až méně než 8 kg	1 tableta jednou denně
8 kg až méně než 12 kg	2 tablety jednou denně
12 kg až méně než 16 kg	3 tablety jednou denně
16 kg až méně než 25 kg	4 tablety jednou denně
25 kg a více	Doporučené dávky pro dospělé

Počáteční léčba (intenzivní fáze) přípravkem Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid obvykle trvá po dobu 2 měsíců, po níž obvykle následuje léčba isoniazidem a rifampicinem (pokračovací fáze). Délka léčby závisí na zvoleném režimu.

Přípravek Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid se nemá používat k přerušovaným léčebným režimům.

Léčba může vyžadovat úpravu dávek, aby byl zohledněn vliv věku a možné toxicity u malých dětí.

Pokud je třeba vysadit jednu z léčivých látek tohoto přípravku nebo snížit její dávku, je třeba použít přípravky obsahující pouze jednu léčivou látku (isoniazid, pyrazinamid a rifampicin).

Suplementaci pyridoxinem (vitamin B6) lze zvážit zejména u podvyživených osob, dětí a osob s HIV (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že u pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 50 ml/min) může být nutná úprava dávky), doporučuje se používat přípravky obsahující isoniazid, pyrazinamid a rifampicin samostatně (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Omezené údaje naznačují, že farmakokinetika isoniazidu a rifampicinu je u pacientů s poruchou funkce jater změněna. Pacienti s poruchou funkce jater mají být proto pečlivě sledováni, zda se u nich neprojeví známky toxicity. Přípravek Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid se nesmí používat u pacientů s akutním jaterním onemocněním v anamnéze (viz bod 4.3).

Děti, dospívající a pacienti s tělesnou hmotností 25 kg a více

Pro tyto pacienty je vhodnější používat přípravky obsahující vyšší dávky isoniazidu, pyrazinamidu a rifampicinu.

Starší pacienti

Není nutný žádný zvláštní dávkovací režim, je však třeba vzít v úvahu poruchu funkce jater nebo ledvin. Užitečná může být suplementace pyridoxinem (vitamin B6).

Přerušení léčby

Pokud je léčba přípravkem Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid z jakéhokoli důvodu přerušena, nebo došlo k nedodržení léčebného režimu, nemá být tento přípravek použit k obnovení léčby. Při obnovení léčby musí být isoniazid, pyrazinamid a rifampicin podávány odděleně, protože rifampicin musí být znovu zaveden v nižší dávce. Ohledně obnovení léčby antituberkulotiky je třeba následovat oficiální pokyny.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid se má podávat v jedné denní dávce nalačno (nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle). Absorpce může být snížena, pokud se přípravek užívá s jídlem, např. ke zlepšení gastrointestinální tolerance.

Tablety mají být před podáním dávky dispergovány v pitné vodě. Jedna tableta má být dispergována v 10 ml vody.

Návod k použití

1. Do malé a čisté nádoby se má nabrat potřebné množství pitné vody a přidat potřebný počet tablet.
2. Nádobou je třeba jemně kroužit, dokud nejsou tablety dispergovány, a poté se celá směs okamžitě podá pomocí stříkačky.
3. Nádoba má být vypláchnuta ještě menším množstvím vody, kterou má pacient vypít, aby bylo zajištěno užití celé dávky.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na rifamyciny, isoniazid, pyrazinamid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Akutní onemocnění jater
- Jaterní onemocnění způsobené rifampicinem nebo isoniazidem v anamnéze
- Porfýrie
- Dnavá artritida nebo hyperurikemie
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min), viz bod 4.4.
- Současné podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid s inhibitory HIV proteázy, elvitegravirem/kobicistatem, nevirapinem, rilpivirinem, etravirinem, doravirinem, biktgravirem, emtricitabinem/tenofovir-alafenamidem, artemisininem a jeho deriváty nebo přímo působícími antiviroty k léčbě chronické hepatitidy C nebo s vorikonazolem (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Pokud je znám acetylační fenotyp pacienta, pacienti s extrémně rychlou nebo extrémně pomalou schopností acetylace mají dostávat tři složky odděleně, aby se usnadnila úprava dávky isoniazidu.

Ve výjimečných případech může rifampicin vyvolat závažné hypersenzitivní reakce, jako je trombocytopenie, purpura, hemolytická anémie, dušnost a astmatické záchvaty, šok nebo selhání ledvin. Pokud se objeví závažné akutní hypersenzitivní reakce, je třeba léčbu přípravkem Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid okamžitě ukončit. Pacienti, u kterých se takové reakce objeví, již nikdy nesmí být rifampicinem léčeni.

Léčba přípravkem Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid má být rovněž ukončena, pokud se objeví další příznaky hypersenzitivity, jako jsou horečka nebo kožní reakce. Z bezpečnostních důvodů nemá léčba rifampicinem pokračovat ani být obnovena.

Opatření pro použití

Opatření pro použití přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid jsou stejná jako opatření pro podávání rifampicinu, isoniazidu a pyrazinamidu samostatně.

Pacientům je třeba doporučit, aby nepřerušovali léčbu s výjimkou případů, kdy jim to doporučí lékař (např. probíhající klinické zhodnocení, pokud se objeví poruchy zraku).

Porucha funkce jater, podvýživa, alkoholismus

Rifampicin, isoniazid a pyrazinamid jsou metabolizovány v játrech. Běžně se objevují zvýšené hladiny aminotransferáz nad horní hranici normy (ULN). Jaterní dysfunkce, která se může objevit v několika prvních týdnech léčby, se obvykle spontánně upraví do normálního rozmezí bez přerušení léčby, a to obvykle do tří měsíců od počátku léčby.

U rifampicinu je sice běžné mírné zvýšení hodnot jaterních enzymů, ale klinický ikterus nebo známky hepatitidy jsou vzácné. Klinický obraz cholestázy se zvýšenou alkalickou fosfatázou naznačuje u pacientů užívajících zároveň isoniazid i rifampicin, že příčinou je rifampicin, zatímco zvýšení hladin aminotransferáz může být způsobeno isoniazidem, rifampicinem, nebo pyrazinamidem, nebo kombinací těchto tří látek.

Pacienti s poruchou funkce jater mají být léčeni s opatrností a pod přísným lékařským dohledem.

U těchto pacientů je třeba před zahájením léčby pečlivě zkontrolovat jaterní funkce, zejména sérové hladiny aminotransferáz (ALT a AST), a v průběhu léčby opakovat kontrolu jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Pokud se objeví známky hepatocelulárního poškození, má být léčba přípravkem Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid ukončena.

Mírné zvýšení hladin bilirubinu a/nebo aminotransferáz není samo o sobě indikací k přerušení léčby; rozhodnutí má být učiněno po opakování testů jaterních funkcí, zaznamenání trendů hladin a jejich zvážení v souvislosti s klinickým stavem pacienta.

Přerušení léčby isoniazidem se doporučuje v případě klinického ikteru nebo hladin aminotransferáz přesahujících trojnásobek ULN. Fixní kombinace léčivých látek v přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid má být nahrazena samotným rifampicinem, isoniazidem a pyrazinamidem, aby byla umožněna léčba i za těchto klinických okolností.

Doporučuje se vysadit rifampicin a pyrazinamid, pokud se jaterní funkce nevrátí k normálu nebo aminotransferáz y překročí pětinašobek ULN. Fixní kombinace léčivých látek v přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid má být nahrazena jednotlivými složkami přípravku, aby byla umožněna léčba i za těchto klinických okolností.

Používání isoniazidu je třeba pečlivě sledovat u pacientů s chronickým onemocněním jater. Může se vyskytnout závažná a někdy i fatální hepatitida způsobená isoniazidem, která se může rozvinout i po několikaměsíční léčbě. Hepatotoxicity spojená s léčbou isoniazidem (předpokládá se, že je způsobena metabolitem diacetylhydrazinem) je u pacientů do 20 let věku vzácná, ale s rostoucím věkem je častější a postihuje až 3 % pacientů starších 50 let. Incidenci závažné hepatotoxicity lze minimalizovat pečlivým sledováním jaterních funkcí. Pacienti mají být sledováni z hlediska prodromálních příznaků hepatitidy, jako je únava, slabost, malátnost, anorexie, nauzea nebo zvracení. Pokud se tyto příznaky objeví nebo pokud jsou zjištěny známky jaterního poškození, léčba má být okamžitě přerušena. Pokračování v užívání přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid u těchto pacientů může způsobit závažnější formu poškození jater.

Přípravek Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid není vhodný pro pacienty s chronickým onemocněním jater nebo pro chronické alkoholiky a podvyživené pacienty, pokud je třeba upravit dávkování rifampicinu, isoniazidu a pyrazinamidu zvlášť.

U podvyživených nebo starších pacientů může být užitečná suplementace pyridoxinem (vitamin B6), protože isoniazid ve vysokých dávkách může vést k deficitu pyridoxinu. Suplementace pyridoxinem se doporučuje u podvyživených dětí a dospívajících, u těhotných žen a u osob infikovaných HIV, a to v dávce 0,5–1 mg/kg denně, která se v případě rozvoje periferní neuropatie zvyšuje na 2–5 mg/kg denně.

Porucha funkce ledvin

Při těžké poruše funkce ledvin může být eliminace isoniazidu a pyrazinamidu opožděna, což vede k vyšší systémové expozici a potenciálnímu zvýšení výskytu nežádoucích účinků. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–60 ml/min) se má přípravek Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid používat s opatrností.

Dna

Pyrazinamid má být používán s opatrností u pacientů s výskytem dny v anamnéze. Má být prováděno pravidelné monitorování hladiny kyseliny močové v séru. U dnové artritidy má být léčba přípravkem Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid ukončena.

Hematologie

Během dlouhodobé léčby a u pacientů s poruchou funkce jater je třeba sledovat kompletní krevní obraz. Pokud se objeví trombocytopenie nebo purpura, je třeba léčbu rifampicinem trvale ukončit. U pacientů s hemoptýzou je třeba mít na paměti možnost nežádoucího účinku pyrazinamidu na dobu srážlivosti krve nebo integritu cév.

Diabetes mellitus

Při podávání isoniazidu těmto pacientům byly hlášeny zvýšené problémy s kontrolou diabetu.

Epilepsie

Pacienti trpící konvulzivními poruchami musí být během léčby přípravkem Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid pod zvláštním dohledem, protože isoniazid má neurotoxické účinky.

Neuropatie

U osob s periferní nebo optickou neuritidou je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Je nutné pravidelné neurologické vyšetření, se zvláštní opatrností u pacientů se zneužíváním alkoholu v anamnéze. Užívání pyridoxinu (vitaminu B6) může zabránit nebo zmírnit neuropatii způsobenou léčbou isoniazidem, zejména u starších a podvyživených pacientů a u pacientů s HIV. Pyridoxin má být podáván v souladu s oficiálními pokyny.

Psychóza

U pacientů s psychózou v anamnéze mají být léčivé přípravky obsahující isoniazid užívány s opatrností.

Antikoncepce

Během léčby rifampicinem je třeba používat další nehormonální antikoncepční prostředky, aby se zabránilo možnosti otěhotnění (viz bod 4.5).

Alkohol

Během léčby přípravkem Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid se pacienti mají zdržet konzumace alkoholu.

Laboratorní testy

Před zahájením léčby a v pravidelných intervalech během léčby je třeba provést vyšetření kompletního krevního obrazu, jaterní testy (ALT, AST), testy funkce ledvin a monitorování kyseliny močové v séru.

Zbarvení tělních tekutin

Přípravek Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid může způsobit červenooranžové zbarvení tělesných tekutin a/nebo tekutin, např. kůže, zubů, jazyka, moči, stolice, slin, sputa, slz, potu a mozkomíšního moku. To je způsobeno rifampicinem a nevyžaduje lékařskou intervenci. Kromě toho mohou být kontaktní čočky nebo zubní protézy trvale zbarveny do červenooranžova.

Souběžně podávané léky

Rifampicin je silným induktorem systému cytochromu P450 a může zvýšit metabolismus současně podávaných léčivých přípravků, což může vést k subterapeutickým plazmatickým koncentracím a nedostatečnému účinku. Léky, které jsou eliminovány jaterním metabolismem, mají být používány současně s přípravkem Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid pouze tehdy, pokud lze sledovat plazmatickou koncentraci nebo klinickou odpověď a nežádoucí účinky a adekvátně upravit jejich dávku (viz bod 4.5).

Rifampicin má enzymatické indukční vlastnosti, které mohou zvýšit metabolismus endogenních substrátů včetně hormonů nadledvin, hormonů štítné žlázy a vitaminu D. Ojedinelé zprávy spojují exacerbaci porfyrie s podáváním rifampicinu.

Pomocné látky

Přípravek Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid obsahuje malé množství aspartamu. Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií, což je vzácné genetické onemocnění, při

kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit. Nejsou k dispozici neklinické ani klinické údaje, na základě kterých by bylo možné hodnotit použití u kojenců ve věku do 12 týdnů.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Je důležité vzít v úvahu podíl pomocných látek ze všech léků, které pacient užívá.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid

Antacida snižují biologickou dostupnost rifampicinu a isoniazidu. Aby se zabránilo této interakci, přípravek Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid má být užíván nejméně 1 hodinu před podáním antacid. Kortikosteroidy mohou snižovat plazmatické hladiny isoniazidu tím, že zvyšují jeho metabolickou a/nebo renální clearance.

Vliv přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid na jiné léčivé přípravky

Rifampicin je velmi silným induktorem jaterního a střevního enzymového systému cytochromu P-450 (zejména podskupin CYP3A a CYP2C). Rifampicin pravděpodobně *urychluje eliminaci* současně podávaných léčiv, která podléhají biotransformaci těmito metabolickými cestami. Rifampicin také indukuje UDP-glukuronyltransferázu, další enzym zapojený do metabolismu několika léčiv. To může vést k subterapeutickým plazmatickým hladinám současně podávaných léčivých látek, což má za následek snížení nebo dokonce ztrátu účinku.

Tyto účinky dosahují maxima přibližně po 10 dnech léčby a postupně se vracejí k normálu za 2 nebo více týdnů po ukončení léčby. To je třeba vzít v úvahu při současném podávání jiných léků. K udržení optimálních terapeutických hladin v krvi může být při zahájení nebo ukončení souběžného podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid nutné upravit dávky léků metabolizovaných těmito enzymy.

In vitro **isoniazid** inhibuje CYP2C19 a CYP3A4. Může tedy *snížovat eliminaci* a zvyšovat koncentraci léčiv v krvi, která se eliminují převážně některou z těchto cest. Při podávání s rifampicinem, jako při použití přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid, však tyto účinky pravděpodobně převáží indukce jaterních enzymů způsobená rifampicinem. Čistý účinek na léky, které jsou rifampicinem a isoniazidem ovlivňovány opačným způsobem (např. fenytoin, warfarin a theofylin), je obtížné předvídat a může se v průběhu času měnit.

Současné užívání isoniazidu s jinými hepatotoxickými nebo neurotoxickými léčivými přípravky může zvýšit hepatotoxicitu a neurotoxicitu isoniazidu a je třeba se mu vyhnout.

Pyrazinamid může také potencovat hepatotoxicitu jiných současně podávaných léků. Použití s probenecidem a sulfinpyrazonem je třeba se přednostně vyvarovat vzhledem ke složitým farmakokinetickým a farmakodynamickým interakcím, které mohou ovlivnit oba léky. Pyrazinamid inhibuje vylučování urátů a také antagonizuje účinek alopurinolu a sulfinpyrazonu.

Především kvůli rifampicinu může přípravek Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid interagovat s velmi vysokým počtem dalších léčivých přípravků, a to zejména snížením expozice současně podávaných látek, snížením jejich účinnosti a zvýšením rizika terapeutického selhání. U mnoha důležitých léčivých přípravků nejsou k dispozici údaje o interakcích s rifampicinem. Může však dojít ke klinicky významnému snížení expozice léčiva.

Při předepisování jakéhokoli léku společně s přípravkem Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid je třeba zvážit možnost lékové interakce. Následující seznam lékových interakcí přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid není vyčerpávající, ale představuje výběr interakcí s

předpokládaným významem. Rozsah tabulky je z velké části založen na seznamu základních léčiv WHO.

Léčivo	Interakce	Doporučení týkající se současného podávání
ANTIINFECTIVA		
<i>Antiretrovirotika</i>		
<i>Nukleosidová analoga</i> Zidovudin / rifampicin	Zidovudin AUC ↓ 47 %	Klinický význam snížené expozice zidovudinu není znám. Úpravy dávkování zidovudinu v této situaci nebyly formálně vyhodnoceny.
Didanosin Emtricitabin Lamivudin	Žádná interakce se neočekává.	Úprava dávky není nutná.
Stavudin / isoniazid	Při používání isoniazidu u pacientů užívajících stavudin může být zvýšené riziko distální senzorické neuropatie.	Současné podávání se nedoporučuje.
Tenofovir-alafenamid / emtricitabin / rifampicin	Interakce nebyla zkoumána. Současné podávání rifampicinu, induktoru P-gp, může snížit plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a vzniku rezistence.	Současné podávání se nedoporučuje.
Tenofovir-disoproxil /rifampicin	Tenofovir AUC ↓ 13 %	Úprava dávky není nutná.
Abakavir / rifampicin	Empirické údaje chybí, ale rifampicin může snižovat expozici abakaviru indukcí glukuronidace.	Účinnost abakaviru má být při souběžné léčbě pečlivě sledována.
<i>Nenukleosidová analoga</i> Efavirenz / rifampicin	Efavirenz AUC ↓ 26 %	Při souběžné léčbě přípravkem Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid lze zvážit zvýšení dávky efavirenzu na 800 mg denně.
Nevirapin / rifampicin	Nevirapin: AUC ↓ 58 %	Současné užívání přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid a nevirapinu je kontraindikováno.
Etravirin / rifampicin	Rifampicin pravděpodobně významně snižuje expozici na etravirin.	Souběžná léčba přípravkem Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid a etravirinem je kontraindikována.
<i>Inhibitory proteázy</i> Atazanavir / rifampicin Darunavir Fosamprenavir Indinavir Lopinavir Ritonavir Tipranavir	Expozice inhibitorů proteázy je snížena na subterapeutickou úroveň v důsledku interakce s rifampicinem. Zvyšování dávek nebo potenciace ritonavirem bylo neúčinné nebo špatně tolerované s vysokou mírou hepatotoxicity.	Přípravek Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid nesmí být podáván současně s inhibitory proteázy k léčbě infekce virem HIV nebo hepatitidy C (viz bod 4.3).

Léčivo	Interakce	Doporučení týkající se současného podávání
<i>Ostatní</i> Raltegravir / rifampicin	Raltegravir AUC ↓ 40 %	Je třeba se vyhnout souběžné léčbě. Pokud je to nutné, zvažte zvýšení dávky raltegraviru na 600 mg dvakrát denně.
Dolutegravir / rifampicin	Dolutegravir AUC ↓ 54 %	Úprava dávky dolutegraviru na 50 mg dvakrát denně se doporučuje při současném podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid při absenci rezistence k třídě inhibitorů integrázy. V případě přítomnosti rezistence k třídě inhibitorů integrázy je třeba se této kombinaci vyhnout.
Elvitegravir / kobicistat / rifampicin	Současné podávání nebylo studováno. Rifampicin je silným induktorem metabolismu CYP450 a může způsobit významné snížení koncentrace elvitegraviru a kobicistatu v plazmě, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku.	Současné podávání je kontraindikováno.
Maravirok / rifampicin	Maravirok AUC ↓ 63 %	Je třeba se vyhnout souběžné léčbě. Pokud se to považuje za nezbytné, dávka maraviroku má být zvýšena na 600 mg dvakrát denně.
Antivirotika k léčbě hepatitidy C		
Daklatasvir Elbasvir/grazoprevir Glekaprevir/pibrentasvir Ledipasvir/sofosbuvir Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (s nebo bez dasabuviru) Simeprevir Sofosbuvir (s nebo bez velpatasviru, s nebo bez voxilapreviru) / rifampicin isoniazid	<u>Rifampicin:</u> Současné podávání nebylo studováno, ale v důsledku indukce CYP3A4 rifampicinem se očekává snížení koncentrací těchto antivirotik proti viru hepatitidy C, a tím se sníží jejich terapeutický účinek. <u>Isoniazid:</u> Současné podávání nebylo studováno. Pacienti se současným chronickým jaterním onemocněním mají být pečlivě sledováni. Těžká a někdy fatální hepatitida spojená s isoniazidem se může objevit i po mnoha měsících léčby.	Současné podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid s těmito antivirotiky je kontraindikováno (další podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku k léčbě infekce virem hepatitidy C).
Antimykotika		

Léčivo	Interakce	Doporučení týkající se současného podávání
Ketokonazol / rifampicin / isoniazid	Ketokonazol AUC ↓ 80 %	Současnému podávání je třeba se vyhnout. Pokud se to považuje za nezbytné, může být nutné zvýšit dávku ketokonazolu.
Flukonazol / rifampicin	Flukonazol AUC ↓ 23 %	Je třeba sledovat terapeutický účinek. Může být nutné zvýšení dávky flukonazolu.
Itrakonazol / rifampicin / isoniazid	Itrakonazol AUC ↓ 64–88 %	Současnému podávání je třeba se vyhnout.
Vorikonazol / rifampicin	Vorikonazol AUC ↓ 96 %	Současné podávání je kontraindikováno. V případě potřeby má být rifampicin nahrazen rifabutinem.
<i>Antibakteriální léčiva/antituberkulotika</i>		
Klarithromycin / rifampicin	Průměrná sérová koncentrace klarithromycinu ↓ 85 %. Hladiny 14-OH klarithromycinu se nemění.	Současnému podávání je třeba se vyhnout.
Chloramfenikol / rifampicin	Kazuistiky uvádějí 60–80% snížení expozice chloramfenikolu.	Současnému podávání je třeba se vyhnout.
Ciprofloxacin / rifampicin	Žádná významná interakce	Úprava dávky není nutná.
Dapson / rifampicin	Rifampicin zvyšuje clearance dapsonu a produkci hydroxylaminového metabolitu dapsonu, což může zvýšit riziko methemoglobinemie, hemolytické anémie, agranulocytózy a hemolýzy.	Současnému podávání je třeba se vyhnout.
Ethionamid / rifampicin		Rifampicin a ethionamid nemají být podávány současně kvůli zvýšenému riziku hepatotoxicity.
Doxycyklin / rifampicin	Doxycyklin AUC ↓ 50–60 %	Pokud je souběžná léčba považována za nezbytnou, dávka doxycyklinu má být zdvojnásobena.
Metronidazol / rifampicin	Metronidazol AUC i.v. ↓ 33 %	Klinický význam této interakce není znám. Úprava dávky se běžně nedoporučuje. Účinnost má být sledována.
Kyselina aminosalicyllová / isoniazid / rifampicin	Koncentrace isoniazidu ve tkáních může být zvýšena a je více pravděpodobné, že se objeví nežádoucí účinky.	Pokud jsou v léčebném režimu zahrnuty kyselina aminosalicyllová a rifampicin, mají být podávány s odstupem nejméně 8 hodin, aby se zajistila jejich dostatečná hladina v krvi.
Sulfamethoxazol / rifampicin	Sulfamethoxazol AUC ↓ 23 %	Interakce pravděpodobně není klinicky významná. Účinnost

Léčivo	Interakce	Doporučení týkající se současného podávání
		sulfamethoxazolu má být sledována.
Trimethoprim / rifampicin	Trimethoprim AUC ↓ 47 %	Může být vyžadováno zvýšení dávky trimethoprimu. Účinnost má být sledována.
Antimalarika		
Chlorochin / rifampicin		Empirické údaje nejsou k dispozici. Vzhledem k tomu, že chlorochin podléhá polymorfnímu jaternímu metabolismu, je pravděpodobné, že při současné léčbě rifampicinem budou jeho hladiny nižší. Současnému podávání je třeba se vyhnout.
Atovachon / rifampicin	Atovachon AUC ↓ 50 % Rifampicin AUC ↑ 30 %	Současnému podávání je třeba se vyhnout.
Meflochin / rifampicin	Meflochin AUC ↓ 68 %	Současnému podávání je třeba se vyhnout.
Amodiachin / rifampicin	Empirické údaje nejsou k dispozici. Vzhledem k tomu, že amodiachin podléhá jaternímu metabolismu, je pravděpodobné, že se clearance zvyšuje, pokud se podává současně s rifampicinem.	Současnému podávání je třeba se vyhnout.
Chinin / rifampicin	AUC chininu ↓ ≈ 80 %. To je spojeno s výrazně vyšší mírou rekurence.	Současnému podávání je třeba se vyhnout. Pokud je současné podávání nezbytné, je třeba zvážit zvýšení dávky chininu.
Lumefantrin / rifampicin	Lumefantrin AUC ↓ 68 %	Současnému podávání je třeba se vyhnout.
Artemisinin a jeho deriváty / rifampicin	Artemether AUC ↓ 89 % Dihydroarthemisinin AUC ↓ 85%	Současné podávání je kontraindikováno.
ANALGETIKA, ANTIPYRETIKA, NESTEROIDNÍ PROTIZÁNĚTLIVÁ LÉČIVA		
Morfin / rifampicin	Morfin AUC p.o. ↓ 30 %, ztráta analgetického účinku.	Je třeba se vyhnout souběžné léčbě. Pokud to bude považováno za nezbytné, má být sledována účinnost a možná bude nutné zvýšit dávku.
Kodein / rifampicin	Plazmatické hladiny morfinu, aktivního metabolitu kodeinu, jsou pravděpodobně výrazně sníženy.	Účinnost je třeba sledovat a v případě potřeby dávku kodeinu zvýšit.
Paracetamol / rifampicin / isoniazid	Rifampicin může zvýšit glukuronidaci paracetamolu a snížit jeho účinnost. Při současném podávání může existovat zvýšené	Současné podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid a paracetamolu je třeba se vyhnout.

Léčivo	Interakce	Doporučení týkající se současného podávání
	riziko hepatotoxicity, ale údaje nejsou jednoznačné. Současné užívání s isoniazidem může zvýšit hepatotoxicitu.	
Etorikoxib / rifampicin	Bylo zjištěno, že rifampicin při současném podávání způsobuje pokles koncentrací etorikoxibu v plazmě o 65 %.	Pacienti mají být sledováni kvůli možné ztrátě analgetického účinku, nicméně důkazy podporující zvýšení analgetické dávky chybí.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin / rifampicin / isoniazid	Očekává se, že rifampicin sníží sérové koncentrace karbamazepinu, zatímco isoniazid je může zvýšit. Při souběžné léčbě karbamazepinem se zvyšují neurologické nežádoucí účinky a riziko hepatotoxicity.	Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid a karbamazepinu.
Fenobarbital / rifampicin / isoniazid	Fenobarbital i rifampicin jsou silnými induktory jaterních enzymů a každý z nich může snižovat plazmatické koncentrace druhého léku. Souběžná léčba fenobarbitalem a isoniazidem může také zvýšit riziko hepatotoxicity.	Současné podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid a fenobarbitalu má být prováděno s opatrností, včetně sledování klinických účinků a pokud možno i plazmatických koncentrací léčiva.
Fenytoin / rifampicin / isoniazid	Fenytoin AUC i.v. ↓ 42 % Současná léčba fenytoinem a isoniazidem může vést ke zvýšenému riziku hepatotoxicity.	Je třeba se vyhnout souběžné léčbě fenytoinem a přípravkem Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid.
Kyselina valproová / rifampicin	Interakční studie chybí. Vzhledem k tomu, že kyselina valproová je eliminována jaterním metabolismem, včetně glukuronidace, je pravděpodobné, že při současném užívání dojde ke snížení plazmatických hladin kyseliny valproové.	Je třeba se vyhnout souběžné léčbě. Pokud se to považuje za nezbytné, je třeba pečlivě sledovat účinnost a pokud možno i plazmatické koncentrace kyseliny valproové.
Lamotrigin / rifampicin	Lamotrigin AUC ↓ 45 %	Je třeba se vyhnout souběžné léčbě. Pokud se to považuje za nezbytné, dávka lamotriginu má být podle potřeby zvýšena.
IMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin / rifampicin	Několik studií a kazuistik prokázalo podstatně zvýšenou clearance cyklosporinu při současném podávání s	Je třeba se vyhnout současnému podávání. Pokud se to považuje za nezbytné, je třeba sledovat

Léčivo	Interakce	Doporučení týkající se současného podávání
	rifampicinem.	plazmatické koncentrace cyklosporinu a podle toho upravit dávky (bylo vyžadováno 3–5násobné zvýšení dávky cyklosporinu).
Takrolimus / rifampicin Sirolimus Everolimus	Takrolimus AUC i.v. ↓ 35 %; AUC p.o ↓ 70 % Sirolimus AUC ↓ 82% Everolimus AUC ↓ 63 %	Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid a inhibitorů mTOR. Pokud je to považováno za nezbytné, je třeba monitorovat koncentraci a v případě potřeby dávku zvýšit.
KARDIOVASKULÁRNÍ LÉČIVA		
<i>Inhibitory ACE</i>		
Enalapril / rifampicin	Žádná interakce se neočekává.	Úprava dávky není nutná.
<i>Antiarytmika</i>		
Lidokain / rifampicin	Lidokain Cl (clearance) i.v. ↑ 15%	Úprava dávky není nutná.
Verapamil / rifampicin	Verapamil p.o Cl/F ↑ 32násobek. Při i.v. podávání verapamilu Cl ↑ 1,3násobek	Přípravek Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid a perorální formy verapamilu nemají být podávány společně. Pokud je verapamil podáván i.v., je třeba pečlivě sledovat terapeutický účinek; může být nutná úprava dávky.
<i>Antikoagulancia</i>		
Warfarin a jiná kumarinová antikoagulancia / rifampicin / isoniazid	Warfarin AUC ↓ 85 % Isoniazid může inhibovat jaterní metabolismus warfarinu.	Je potřeba sledovat a podle potřeby upravit dávku warfarinu a po ukončení léčby rifampicinem dávku warfarinu snížit.
<i>Beta-blokátory</i>		
Atenolol / rifampicin	Atenolol AUC ↓ 19 %	Úprava dávky není nutná.
<i>Blokátory kalciových kanálů</i>		
Amlodipin / rifampicin	Amlodipin je substrát CYP3A; při souběžné léčbě s rifampicinem se očekává nižší expozice amlodipinu a případně i dalších blokátorů kalciových kanálů.	Účinnost má být sledována.
<i>Srdeční glykosidy</i>		
Digoxin / rifampicin	AUC p.o ↓ 30 %	Při souběžném podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid s digoxinem je třeba sledovat účinnost a plazmatickou koncentraci

Léčivo	Interakce	Doporučení týkající se současného podávání
		digoxinu. Může být nutné zvýšení dávky.
Statiny		
Simvastatin / rifampicin	Simvastatin AUC ↓ 87 % Tenivastatin AUC ↓ 93 %	Současné podávání se nedoporučuje.
Atorvastatin / rifampicin	Atorvastatin AUC ↓ 80 %	Současné podávání se nedoporučuje.
GASTROINTESTINÁLNÍ LÉKY		
Ranitidin / rifampicin	Ranitidin AUC ↓ 52 %	Je třeba sledovat účinnost a v případě potřeby zvýšit dávku ranitidinu.
Antacida / isoniazid / rifampicin	Antacida mohou snížit biologickou dostupnost rifampicinu, isoniazidu a ethambutolu, v prvním případě až o třetinu. Hydroxid hlinitý snižuje absorpci isoniazidu.	Pokud je nutná souběžná léčba přípravkem Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid, mají být použity léky potlačující kyselost nebo antacida, které neobsahují hydroxid hlinitý. Přípravek Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid má být užíván nejméně 1 hodinu před antacidem.
PSYCHOLEPTIKA		
Anxiolytika a hypnotika		
Diazepam / rifampicin / isoniazid Midazolam Triazolam Alprazolam Nitrazepam	Diazepam AUC ↓ > 70 % Midazolam AUC ↓ 98 % Triazolam AUC ↓ 95 % Alprazolam AUC ↓ 88 % Snížení koncentrace nitrazepamu, zvýšení clearance.	Souběžná léčba se nedoporučuje. U závislých jedinců se může objevit syndrom z vysazení benzodiazepinů.
Zolpidem / rifampicin Zopiklon / rifampicin	Zolpidem AUC ↓ 73 % Zopiklon AUC ↓ 82 %	Současnému podávání je třeba se vyhnout.
Antipsychotika		
Chlorpromazin / rifampicin / isoniazid	Rifampicin může snížit expozici chlorpromazinu. Současné užívání chlorpromazinu s isoniazidem může také narušit metabolismus isoniazidu.	Současnému podávání je třeba se vyhnout. Pokud se to považuje za nezbytné, pacienti mají být pečlivě sledováni kvůli toxicitě isoniazidu.
Haloperidol / rifampicin Klozapin	Clearance haloperidolu je výrazně zvýšena rifampicinem; teoretické úvahy naznačují, že totéž platí i pro klozapin.	V případě souběžné léčby přípravkem Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid a haloperidolem nebo klozapinem, je třeba sledovat klinickou účinnost. Může být nutné zvýšení dávky.
Tricyklická antidepresiva		
Amitriptylin / rifampicin Nortriptylin	Kazuistiky (podpořené teoretickými úvahami) naznačují, že rifampicin výrazně zvyšuje clearance tricyklických antidepresiv.	Je třeba se vyhnout souběžné léčbě. V případě potřeby je třeba sledovat klinickou odpověď, nežádoucí účinky a

Léčivo	Interakce	Doporučení týkající se současného podávání
		pokud možno i plazmatické koncentrace.
HORMONY; OSTATNÍ ENDOKRINNÍ LÉČIVA A ANTIKONCEPCE		
Kortikosteroidy		
Prednisolon Jiné systémově podávané kortikosteroidy / rifampicin	Prednisolon AUC ↓ 66% Také u ostatních kortikosteroidů je pravděpodobné, že při současné léčbě rifampicinem bude expozice výrazně snížena.	Současnému podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid s kortikosteroidy je třeba se vyhnout. Pokud se to považuje za nezbytné, je nutné pečlivě sledovat klinický stav pacienta a podle potřeby upravit dávky kortikosteroidů.
Antidiabetika		
Glibenklamid / rifampicin Gliklazid Glimepirid Repaglinid	Glibenklamid AUC ↓ 39% Glimepirid AUC ↓ 34 % Repaglinid AUC ↓ 57 %	Je třeba pečlivě sledovat hladinu glukosy v krvi. Zvýšení dávky antidiabetik může být nutné.
Insulin	Neočekává se žádná interakce.	Úprava dávky není nutná.
Hormony štítné žlázy		
Levothyroxin / rifampicin	Z kazuistik vyplývá, že rifampicin může snižovat účinek levothyroxinu.	Mají být sledovány hladiny TSH.
Hormonální antikoncepce		
Ethinylestradiol / rifampicin / pyrazinamid	Ethinylestradiol AUC ↓ 66 %	Současné podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid může být spojeno se snížením účinnosti antikoncepce. Je doporučeno používat bariérové nebo jiné nehormonální metody antikoncepce.
Norethisteron / rifampicin	Norethisteron AUC ↓ 51 %	Současné podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid může být spojeno se snížením účinnosti antikoncepce. Je doporučeno používat bariérové nebo jiné nehormonální metody antikoncepce.
OSTATNÍ		
Disulfiram / isoniazid	Současné užívání disulfiramu s isoniazidem může zvýšit incidenci nežádoucích účinků na centrální nervový systém.	Během léčby přípravkem Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid může být nutné snížit dávku nebo přerušit podávání disulfiramu.
Enfluran / isoniazid	Isoniazid může zvyšovat tvorbu potenciálně nefrotoxického anorganického fluoridového metabolitu enfluranu.	Současné podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid s enfluranem je třeba se vyhnout.

Léčivo	Interakce	Doporučení týkající se současného podávání
Levodopa / isoniazid	Isoniazid může snižovat terapeutické účinky levodopy.	
Methadon / rifampicin	Methadon AUC ↓ 33–66 %	Pacienti mají být sledováni kvůli možným abstinenčním příznakům a dávka methadonu má být podle potřeby zvýšena (až na 2–3násobek).
Prazikvantel / rifampicin	Prazikvantel AUC ↓ 80–99 %	Souběžné léčbě přípravkem Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid je třeba se vyhnout.
Theofylin / isoniazid / rifampicin	Isoniazid může zvyšovat sérovou koncentraci theofylinu a také rifampicin ji může zvýšit. Účinky kombinace nejsou známy.	Může být nutná úprava dávky theofylinu.
Perorální vakcína proti břišnímu tyfu / pyrazinamid	Antibiotika mohou inaktivovat perorální vakcínu proti břišnímu tyfu.	Současnému podávání perorální vakcíny proti břišnímu tyfu a přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid je třeba se vyhnout.

Interakce s potravinami

Isoniazid je inhibitorem monoaminoxidázy (MAO) a diaminoxidázy (DAO), které mohou snižovat metabolismus tyraminu a histaminu a způsobit příznaky, jako jsou bolest hlavy, pocení, palpitace, návaly horka a hypotenze. Pacientům je proto třeba doporučit, aby nekonzumovali potraviny bohaté na tyramin a/nebo histamin, jako jsou uzeniny, některé sýry (např. zrající sýry), víno, pivo a některé ryby (např. tuňák, makrela, losos).

Interakce s diagnostickými testy

Rifampicin může zpomalit biliární vylučování kontrastní látky při rentgenovém vyšetření žlučníku. Mikrobiologické metody používané ke stanovení plazmatických koncentrací kyseliny listové a kyanokobalaminu (vitaminu B12) nelze během léčby rifampicinem použít, protože rifampicin konkuruje bilirubinu a BSP. Aby se předešlo falešně pozitivním reakcím, má být test BSP proveden ráno před podáním rifampicinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání rifampicinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie rifampicinu na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky isoniazidu nebo pyrazinamidu na plod. Užívání rifampicinu ve třetím trimestru bylo spojeno s postnatálním krvácením u matky a novorozence.

Přípravek Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud přínosy převažují nad riziky. Léčba TBC u těhotných žen je stejná jako u netěhotných žen. Vzhledem k tomu, že TBC matky zvyšuje riziko vertikálního přenosu HIV, musí být léčba TBC zahájena neprodleně, aby se přenosu zabránilo.

Pokud se přípravek Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid používá v posledních týdnech těhotenství, má matka a novorozenec dostávat vitamin K.

U těhotných dospívajících lze doporučit doplňkové podávání pyridoxinu (vitaminu B6), (viz bod 4.4).

Kojení

Rifampicin, isoniazid a pyrazinamid se vylučují do lidského mateřského mléka. Koncentrace v mateřském mléce jsou však tak nízké, se na kojení nelze spoléhat jako na adekvátní profylaxi nebo léčbu tuberkulózy kojených dětí. Žádné účinky na kojené novorozence/kojené děti se nepředpokládají.

Přípravek Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid lze v období kojení podávat.

Fertilita

Nejsou dispozici žádné údaje o účinku přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid na fertilitu u lidí. Studie na zvířatech naznačují, že současné podávání rifampicinu, isoniazidu a pyrazinamidu má vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid má malý až mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Při posuzování schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje je třeba mít na paměti klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid. Zejména neurotoxicita spojená s isoniazidem může zhoršit schopnost pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejvýznamnějšími nežádoucími účinky přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid způsobenými složkami fixní kombinace dávek, jsou hepatotoxicita, neurotoxicita a účinky na zrak.

Nejdůležitějšími nežádoucími účinky způsobenými *rifampicinem* jsou hepatotoxicita, zejména cholestatické reakce, a kožní reakce. Rifampicin může způsobit subklinickou nekonjugovanou hyperbilirubinemii nebo ikterus bez hepatocelulárního poškození, příležitostně však způsobuje hepatocelulární poškození. Může také potencovat hepatotoxicitu ostatních antituberkulotik.

Nejdůležitějšími nežádoucími účinky *isoniazidu* jsou periferní a centrální neurotoxické účinky a hepatotoxicita. Byla hlášena závažná a někdy fatální hepatitida způsobená léčbou isoniazidem. Většina případů se vyskytla během prvních tří měsíců léčby, ale hepatotoxicita se může objevit i po delší době léčby.

Nejdůležitějším nežádoucím účinkem *pyrazinamidu* je poškození jater, od asymptomatického zvýšení hladin sérových aminotransferáz až po symptomatickou jaterní dysfunkci, a ve vzácných případech se může jednat o fatální jaterní selhání.

Při použití trojkombinace isoniazid/pyrazinamid/rifampicin byly hlášeny různé kardiopulmonální nežádoucí účinky. Patří mezi ně pocit tísně na hrudi, kašel, difúzní bolest na hrudi, hemoptýza, angina pectoris, palpitace a pneumotorax.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V níže uvedených tabulkách jsou nežádoucí účinky uvedeny podle tříd orgánových systémů (SOC) a seřazeny podle frekvence výskytu. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Tabulka v této části se týká pouze dospělých pacientů. Jsou uvedeny tabulky pro jednotlivé složky fixní kombinace.

Nežádoucí účinky denní terapie rifampicinem

Poruchy nervového systému	
<i>Časté</i>	Únava, ospalost, bolest hlavy, závratě
<i>Vzácné</i>	Ataxie, svalová slabost, myopatie
Psychiatrické poruchy	
<i>Vzácné</i>	Zmatenost, psychóza
Gastrointestinální poruchy	
<i>Časté</i>	Anorexie, nauzea, bolest břicha, nadýmání
<i>Vzácné</i>	Zvracení, průjem, ojedinělé případy erozivní gastritidy a pseudomembranózní kolitidy, pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
<i>Časté</i>	Asymptomatické zvýšení hodnot jaterních enzymů
<i>Vzácné</i>	Hepatitida nebo ikterus, indukce porfyrie
Poruchy ledvin a močových cest	
<i>Vzácné</i>	Zvýšení hladiny močoviny v krvi a kyseliny močové v séru. Bylo hlášeno akutní selhání ledvin v důsledku hemoglobinurie, hematurie, intersticiální nefritidy, glomerulonefritidy a tubulární nekrózy.
Endokrinní poruchy	
<i>Není známo</i>	Adrenokortikální insuficience, vyvolání krize u pacientů s Addisonovou chorobou
Poruchy metabolismu a výživy	
<i>Není známo</i>	Snížená chuť k jídlu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
<i>Velmi časté</i>	Pyrexie, zimnice
<i>Časté</i>	Načervenalé zbarvení tělesných tekutin a sekretů, jako např. moč, sputum, slzy, stolice, sliny a pot; paradoxní léková reakce (výskyt nových příznaků tuberkulózy navzdory adherenci a nepřítomnosti rezistence).
<i>Není známo</i>	Kolaps, šok, otoky
Poruchy krve a lymfatického systému	
<i>Vzácné</i>	Přechodná leukopenie, eozinofilie, agranulocytóza. Trombocytopenie a trombocytopenická purpura se vyskytují častěji při intermitentní léčbě než při kontinuálním denním léčebném režimu, při kterém se vyskytují jen velmi vzácně. Při pokračujícím podávání rifampicinu po výskytu purpury bylo hlášeno krvácení do mozku a úmrtí. Hemolýza, hemolytická anémie
<i>Není známo</i>	Byla také hlášena diseminovaná intravaskulární koagulace.
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
<i>Časté</i>	Zrudnutí, svědění s vyrážkou nebo bez ní, kopřivka
<i>Vzácné</i>	Závažné kožní reakce, jako je Stevensův-Johnsonův syndrom a generalizované hypersenzitivní reakce, např. exfoliativní dermatitida, Lyellův syndrom a pemfigoidní reakce.
Poruchy imunitního systému	
<i>Není známo</i>	Anafylaxe
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
<i>Není známo</i>	Svalová slabost, myopatie, bolest kostí
Poruchy oka	
<i>Časté</i>	Zčervenání očí, trvalé zbarvení měkkých kontaktních čoček
<i>Vzácné</i>	Poruchy zraku, exsudativní konjunktivitida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
<i>Vzácné</i>	Poruchy menstruace (v extrémních případech amenorea)
Cévní poruchy	
<i>Není známo</i>	Šok, zčervenání, vaskulitida, krvácení
Vyšetření	

<i>Časté</i>	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alaninaminotransferázy
--------------	---

Přípravek Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid **se nemá** používat k přerušovaným léčebným režimům. U pacientů užívajících rifampicin jinak než denně nebo u těch, kteří obnovují léčbu po dočasném přerušení, se může objevit syndrom podobný chřipce, který je velmi pravděpodobně imunopatologického původu. Je charakterizován horečkou, zimnicí a případně bolestmi hlavy, závratěmi a bolestmi pohybového aparátu. Ve vzácných případech může být tento flu-like syndrom následován trombocytopenií, purpurou, dušností, astmatickými záchvaty, hemolytickou anémií, šokem a akutním selháním ledvin. Tyto závažné komplikace však mohou nastat i náhle, aniž by jim předcházely flu-like syndrom, a to hlavně při obnovení léčby po dočasném přerušení nebo při podávání rifampicinu pouze jednou týdně ve vysokých dávkách (≥ 25 mg/kg). Pokud je rifampicin podáván v nižších dávkách (600 mg) 2–3krát týdně, je syndrom méně častý, incidence je pak srovnatelná s incidencí pozorovanou při denní medikaci.

Nežádoucí účinky isoniazidu

Poruchy nervového systému	
<i>Velmi časté</i>	Periferní neuropatie, které obvykle předchází parestezie nohou a rukou. Frekvence závisí na dávce a na predispozičních stavech, jako je podvýživa, alkoholismus nebo diabetes mellitus. Byla hlášena u 3,5 až 17 % pacientů léčených isoniazidem. Současné podávání pyridoxinu toto riziko do značné míry snižuje (viz bod 4.4).
<i>Méně časté</i>	Záchvaty křečí, toxická encefalopatie
<i>Není známo</i>	Polyneuritida, projevující se svalovou slabostí, ztrátou šlachových reflexů Hyperreflexie může být problematická při dávkách 10 mg/kg.
Psychiatrické poruchy	
<i>Méně časté</i>	Porucha paměti, toxická psychóza
<i>Není známo</i>	Zvýšená nálada, psychotická porucha Ačkoli isoniazid obvykle působí zvýšení nálady, byly hlášeny duševní poruchy, od drobných změn osobnosti až po závažné duševní poruchy; ty obvykle ustupují po ukončení léčby.
Gastrointestinální poruchy	
<i>Není známo</i>	Nauzea, zvracení, anorexie, sucho v ústech, horní dyspeptický syndrom, zácpa, akutní pankreatitida.
Poruchy jater a žlučových cest	
<i>Velmi časté</i>	Přechodné zvýšení sérových aminotransferáz
<i>Méně časté</i>	Hepatitida
<i>Není známo</i>	Akutní selhání jater, poškození jater, ikterus Riziko těchto nežádoucích účinků se zvyšuje s věkem, zejména po 35. roce; může být závažné a někdy fatální s rozvojem nekrózy
Poruchy ledvin a močových cest	
<i>Není známo</i>	Dysurie
Poruchy metabolismu a výživy	
<i>Není známo</i>	Hyperglykemie, metabolická acidóza, pelagra, deficit pyridoxinu, deficit kyseliny nikotinové Deficit kyseliny nikotinové může souviset s deficitem pyridoxinu vyvolaným isoniazidem, který ovlivňuje přeměnu tryptofanu na kyselinu nikotinovou.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
<i>Není známo</i>	Pyrexie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
<i>Není známo</i>	Pneumonitida (alergická), intersticiální plicní procesy
Poruchy krve a lymfatického systému	
<i>Není známo</i>	Anémie (hemolytická, sideroblastická nebo aplastická), trombocytopenie, eozinofilie, agranulocytóza, lymfadenopatie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	

<i>Vzácné</i>	Toxická epidermální nekrolýza, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky
<i>Není známo</i>	Erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, pemfigus, vyrážka, akné
Poruchy imunitního systému	
<i>Není známo</i>	Anafylaktické reakce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pohybové tkáně	
<i>Není známo</i>	Artritida, systémový lupus erythematodes, lupus-like syndrom, revmatický syndrom
Poruchy oka	
<i>Není známo</i>	Atrofie nebo neuritida n.optici
Poruchy ucha a labyrintu	
<i>Není známo</i>	Hluchota, tinitus, vertigo Tyto účinky byly hlášeny u pacientů v terminálním stádiu renálního poškození
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
<i>Není známo</i>	Gynekomastie
Cévní poruchy	
<i>Není známo</i>	Vaskulitida
Vyšetření	
<i>Není známo</i>	Antinukleární protilátky
Různé	
	Mezi abstinenční příznaky, které se mohou objevit po ukončení léčby, patří bolest hlavy, insomnie, excesivní snění, podrážděnost a nervozita.

Nežádoucí účinky pyrazinamidu

Poruchy nervového systému	
<i>Není známo</i>	Bolest hlavy, závrať, nervozita, insomnie
Gastrointestinální poruchy	
<i>Časté</i>	Nauzea, zvracení
<i>Není známo</i>	Křeče v břiše, anorexie, zhoršení peptického vředu
Poruchy jater a žlučových cest	
<i>Velmi časté</i>	Zvýšená hladina sérových aminotransferáz
<i>Méně časté</i>	Ikterus
<i>Vzácné</i>	Selhání jater
Poruchy metabolismu a výživy	
<i>Velmi časté</i>	Hyperurikemie
<i>Velmi vzácné</i>	Pelagra, zhoršení porfyrie
Poruchy ledvin a močových cest	
<i>Není známo</i>	Intersticiální nefritida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
<i>Vzácné</i>	Vyrážka, fotosenzitivní reakce, kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
<i>Velmi časté</i>	Zrudnutí
<i>Není známo</i>	Malátnost, horečka, úbytek tělesné hmotnosti, alergické reakce
Poruchy krve a lymfatického systému	
<i>Není známo</i>	Sideroblastická anémie, trombocytopenie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
<i>Velmi časté</i>	Artralgie, myalgie
<i>Není známo</i>	Dnavá artritida
Cévní poruchy	
<i>Není známo</i>	Hypertenze

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Rifampicin

Velmi brzy po předávkování rifampicinem se může pravděpodobně objevit nauzea, zvracení, bolest břicha, pruritus, bolest hlavy a stupňující letargie; při závažném onemocnění jater může dojít k bezvědomí. Může se vyskytnout přechodné zvýšení hladin jaterních enzymů a/nebo bilirubinu. Může se objevit hnědočervené nebo oranžové zbarvení kůže, moči, potu, slin, slz a stolice, a jeho intenzita je úměrná požitému množství. U dětí byl rovněž hlášen edém obličeje nebo periorbitální edém. V některých fatálních případech byla hlášena hypotenze, sinusová tachykardie, ventrikulární arytmie, záchvaty křečí a srdeční zástava.

Minimální akutní letální nebo toxická dávka není přesně stanovena. Bylo však hlášeno nefatální akutní předávkování u dospělých dávkami v rozmezí 9 až 12 g rifampicinu. Fatální akutní předávkování u dospělých bylo hlášeno při dávkách v rozmezí 14 až 60 g. V některých hlášeních o fatálních i nefatálních předávkováních byl přítomen alkohol nebo alkoholismus v anamnéze.

Bylo hlášeno nefatální předávkování u pediatrických pacientů ve věku 1 až 4 roky dávkou 100 mg/kg v jedné až dvou dávkách.

Léčba

Mají být zavedena intenzivní podpůrná opatření a jednotlivé příznaky mají být léčeny, jakmile se objeví. Instalace suspenze z aktivního uhlí do žaludku krátce po předávkování může pomoci absorbovat zbývající léčivo z gastrointestinálního traktu. Ke zvládnutí silné nauzey a zvracení může být zapotřebí antiemetikum. Aktivní diuréza (s měřeným příjmem a výdejem) pomůže podpořit vylučování léčiva. U některých pacientů může být užitečná hemodialýza.

Isoniazid

Typickými příznaky jsou záchvaty křečí a metabolická acidóza, ketonurie, hyperglykemie. Kromě toho se mohou vyskytnout periorbitální myoklonus, závratě, tinitus, tremor, hyperreflexie, parestezie, halucinace, poruchy vědomí, respirační deprese, apnoe, tachykardie, arytmie, hypotenze, nauzea, zvracení, horečka, rhabdomyolýza, diseminovaná intravaskulární koagulace, hyperglykemie, hyperkalemie a poškození jater.

Dávky isoniazidu vyšší než 10 mg/kg mohou nepříznivě ovlivnit nervový systém, např. v podobě periferní neuropatie, a tím zhoršit schopnost pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

Toxicita isoniazidu je potencována alkoholem. Předpokládá se, že letální dávka je 80–150 mg/kg tělesné hmotnosti. Podání 3 g pětiletému dítěti a 5–7,5 g dospělým vedlo k extrémně těžké intoxikaci. Dávka 5 g u 15letého dítěte vedla k letální intoxikaci. Dávka 900 mg u osmiletého dítěte vedla ke středně těžké intoxikaci a 2–3 g u tříletého dítěte vedly k těžké intoxikaci.

Léčba

Je-li to vhodné, mohou výplach žaludku (za předpokladu, že pacient nemá záchvaty křečí) a podání aktivního uhlí snížit absorpci, pokud se provedou do několika hodin po požití. Je třeba odebrat vzorky krve k okamžitému stanovení krevních plynů, elektrolytů, močoviny, glukosy atd. Následně se podává pyridoxin (intravenózní bolus v „gram-per-gram“ množství, které se rovná dávce isoniazidu; pokud není známa dávka isoniazidu, má se zvážit podání počáteční dávky 5 g u dospělých nebo 80 mg/kg u dětí). Pyridoxin má být naředěn, aby se snížilo podráždění cév, a podává se po dobu 30 minut infuzní nebo injekční pumpou. V případě potřeby se dávka opakuje.

Přínosem může být intravenózní podání diazepam (v případě záchvatů křečí nereagujících na pyridoxin) a hemodialýza. Další léčba má být podpůrná, se zvláštním zřetelem na monitorování a podporu ventilace a korekci metabolické acidózy. Neexistuje žádné specifické antidotum.

Pyrazinamid

Abnormální jaterní testy, hyperurikemie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kombinace léčiv k terapii tuberkulózy (rifampicin, pyrazinamid a isoniazid), ATC kód: J04AM05

Rifampicin je rifamycinové antibiotikum. Isoniazid a pyrazinamid jsou baktericidní antituberkulotika.

Mechanismus účinku

Rifampicin má *in vitro* i *in vivo* baktericidní účinky na bakterii *Mycobacterium tuberculosis*. Vykazuje také proměnlivou aktivitu proti dalším atypickým druhům mykobakterií.

In vivo rifampicin působí antibakteriálně nejen na mikroorganismy v extracelulárních prostorech, ale také na ty mikroorganismy, které se vyskytují intracelulárně.

Rifampicin inhibuje DNA-dependentní RNA polymerázu citlivých bakteriálních kmenů, aniž by docházelo k ovlivnění hostitelských enzymatických systémů.

Isoniazid působí baktericidně především na rychle rostoucí populace bakterií *Mycobacterium tuberculosis*. Jeho mechanismus účinku je pravděpodobně založen především na inhibici syntézy kyseliny mykolové, která je důležitou součástí mykobakteriální buněčné stěny.

Pyrazinamid: Přesný mechanismus účinku není znám. Studie *in vitro* a *in vivo* prokázaly, že pyrazinamid je aktivní pouze při mírně kyselém pH (pH 5,5).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpční charakteristiky přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid byly stanoveny po podání jednorázové dávky tablety přípravku Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid zdravým dobrovolníkům nalačno takto:

Farmakokinetické parametry	Aritmetický průměr ± směrodatná odchylka		
	Isoniazid	Pyrazinamid	Rifampicin
Maximální koncentrace (C _{max}) ng/ml	4649 ± 1767	16740 ± 3746	4949 ± 1182
Plocha pod křivkou (AUC _{0-∞}), ukazatel	16544 ± 7846	194531 ± 32857	29111 ± 7621

míry absorpce ng.h/ml			
Doba k dosažení maximální koncentrace ($t_{\max}$) h	$0,57 \pm 0,45$	$0,69 \pm 0,50$	$1,41 \pm 0,78$

	Rifampicin	Isoniazid	Pyrazinamid
Absorpce			
Absolutní biologická dostupnost	90–95 %	—*	> 90 %
Perorální biologická dostupnost	> 90 %	> 80 %	—*
Vliv jídla	Žádný vliv na rozsah absorpce. Rychlost absorpce je snížena.	Snížení.	Žádný.
Distribuce			
Distribuční objem (průměr)	55 l	43 l	40 l
Vazba na plazmatické bílkoviny <i>in vitro</i>	60–90 %	<10 %	10–20 %
Distribuce do tkání	Koncentrace v mozkomíšním moku (CSF) jsou řádově stejné jako koncentrace nevázané látky v plazmě. Koncentrace v játrech, slezině, ledvinách a plicní tkáni jsou vyšší než koncentrace v séru. Proniká do vaginální a cervikální tkáně a do cervikovaginální tekutiny. Přechází do placenty; koncentrace v séru plodu je asi $\frac{1}{3}$ koncentrace v séru matky.	Snadno difunduje do všech tělesných tekutin (cerebrospinální, pleurální a ascitické tekutiny), tkání, orgánů a exkretů (slin, sputa a stolice). Prochází placentou a přechází do mateřského mléka.	Výrazně se šíří do tělesných tkání a tekutin včetně jater, plic a mozkomíšního moku (CSF). V CSF jsou koncentrace přibližně stejné jako v plazmě.
Metabolismus			
	Primárně jaterní, rychle deacetylovaný.	Jaterní; primárně acetylován <i>N</i> -acetyltransferázou na <i>N</i> -acetylisoniazid.	Jaterní.
Aktivní metabolit(y)	25-o-deacetyl rifampicin	Adukt nikotinoyl-NAD	Kyselina pyrazinová
Eliminace			
Eliminační poločas	3–5 hodin	1,2 hodiny: rychlí	9–10 hodin

	Snižuje se na 2–3 hodiny po opakovaném podání.	acetylatoři 3,5 hodiny: pomalí acetylatoři	
Průměrná systémová clearance (Cl/F)	5,7–9,0 l/hod	15,5 l/hod: pomalý genotyp NAT2 26,1 l/hod: rychlý/střední genotyp NAT2	3,3 l/hod
% dávky vyloučené močí	30 %	75–95 %	70–90 %
% dávky vyloučené stolicí	60–65 %	<10 %	<10 %
Farmakokinetická linearita	Nelineární	NA *	NA *
Lékové interakce (in vitro)	Rifampicin indukuje jaterní enzymy.	Isoniazid je induktor a inhibitor CYP450. Isoniazid je substrát a inhibitor arylamin n- acetyltransferázy 2.	Pyrazinamid je substrátem xanthindehydrogenázy/oxidázy a aldehydoxidázy.
Transportéry	SLC transportéry (Solute Carrier) ABC transportéry (ATP Binding Cassette) P-glykoprotein 1	NA *	NA *
Metabolizující enzymy	CYP450	CYP450: 2C19, 3A4	Deaminace následovaná xanhtinoxidázou.

*Informace nejsou dostupné.

NA – neuplatňuje se.

Zvláštní skupiny pacientů

Rifampicin

Bylo zjištěno, že poločas rifampicinu je delší u pacientů s poruchou funkce jater nebo biliární obstrukcí.

U pacientů trpících selháním ledvin se při dávkách nepřesahujících 600 mg denně poločas neliší, a proto není nutná úprava dávkování. Poločas rifampicinu při dávce 720 mg denně nebyl u pacientů se selháním ledvin stanoven. Po podání jedné perorální dávky 900 mg rifampicinu pacientům s různým stupněm poruchy funkce ledvin se průměrný poločas zvýšil z hodnoty 3,6 hodiny obvyklé u zdravých dospělých na 5,0 hodin u pacientů s glomerulární filtrací 30 až 50 ml/min, na 7,3 hodiny u pacientů s glomerulární filtrací méně než 30 ml/min a na 11,0 hodin u pacientů s anurií.

V jedné studii byl pediatrickým pacientům ve věku 6 až 58 měsíců podáván rifampicin suspendovaný v jednoduchém sirupu nebo jako suchý prášek smíchaný s jablečným pyré v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Maximální koncentrace v séru $10,7 \pm 3,7$ a $11,5 \pm 5,1$ mikrogramů/ml byly dosaženy za 1 hodinu po preprandiálním požití suspenze léčiva a směsi s jablečnou šťávou. Po podání obou přípravků byl $t_{1/2}$ rifampicinu v průměru 2,9 hodiny. Je třeba poznamenat, že v jiných studiích u

pediatrické populace byly při dávkách 10 mg/kg tělesné hmotnosti hlášeny průměrné maximální koncentrace v séru 3,5 mikrogramů/ml až 15 mikrogramů/ml.

Isoniazid

U pomalých acetylátorů s těžkou poruchou funkce ledvin může dojít ke kumulaci isoniazidu. Porucha funkce jater prodlužuje eliminační poločas isoniazidu.

Pyrazinamid

U pacientů s poruchou funkce ledvin může být plazmatický poločas prodloužen. Pyrazinamid se z krve odstraňuje hemodialýzou.

U pacientů s jaterní cirhotickou insuficiencí dochází k výraznému snížení clearance pyrazinamidu a prodloužení poločasu. Plocha pod křivkou kyseliny pyrazinové (hlavního metabolitu) se zvětšuje trojnásobně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Rifampicin

Po perorálním podávání rifampicinu v dávce 100 mg/kg po dobu 6 měsíců nebyly u potkanů pozorovány žádné toxické účinky. Po chronickém podávání 200 mg/kg byl pozorován otok a hydropická degenerace jater. U opic bylo při chronických dávkách 105 mg/kg/den pozorováno zvracení, anorexie a úbytek tělesné hmotnosti. Existují omezené důkazy o kancerogenitě rifampicinu u myši. Dostupné studie mutagenity naznačují absenci mutagenního účinku.

U potomků myši a potkanů, kterým byl během těhotenství podáván rifampicin v dávce 150–250 mg/kg denně, byl zaznamenán zvýšený výskyt vrozených vývojových vad (především rozštěp páteře a rozštěp patra). Defektní osteogeneze a embryotoxicita se objevily tehdy, když byly u březích králíků aplikovány dávky rifampicinu až 20krát vyšší, než je obvyklá denní dávka u člověka.

Perorální podávání rifampicinu potkaním samcům a samicím v dávkách představujících až jednu třetinu dávky určené pro člověka nemělo vliv na jejich fertilitu ani reprodukční výkonnost.

Isoniazid

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Léčba březích potkanů isoniazidem vedla ke snížení velikosti vrhu a omezení postnatálního růstu, vývoje a kognitivních schopností potomků. U léčených potkanů byla pozorována porucha spermatogeneze.

Pyrazinamid

Pyrazinamid nebyl v Amesově testu mutagení. Pyrazinamid vyvolal chromozomální aberace v lidských lymfocytárních buněčných kulturách. Pyrazinamid nebyl kancerogenní u potkanů a myších samců při podávání denních dávek odpovídajících přibližně 10–40násobku maximální doporučené dávky pro člověka; výsledky u myších samic nebylo možné stanovit z důvodu nedostatečného počtu přeživších myši v kontrolní skupině.

Studie s pyrazinamidem na potkanech prokázaly snížení koncentrací folikulostimulačního a luteinizačního hormonu, estrogenu a prolaktinu. U myši neměly perorální dávky pyrazinamidu, které byly přibližně dvanáctkrát vyšší než dávky používané terapeuticky, nežádoucí účinky na produkci spermií. Studie s vysokými dávkami u potkanů prokázaly sníženou produkci spermií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

mikrokrystalická celulóza
krospovidon
povidon
bílý šelak
sodná sůl kroskarmelosy
aspartam
jahodové aroma
magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Chraňte před světlem a vlhkostí.
Po otevření lahvičky spotřebujte do 120 dnů.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky

100 tablet zabalených v samouzavíracím sáčku z polyethylenu s nízkou hustotou (LDPE), v obyčejném trojvrstevném laminovaném sáčku (LDPE/Al/PET) a následně v kulatém, širokohrdlém, neprůhledném, mléčně bílém obalu z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s HDPE uzávěrem se šroubovacím závitem.

Stripy

Al/Al stripy po 10 tabletách, 10 stripů v krabičce .
Al/Al stripy po 28 tabletách, 3 stripy v krabičce

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DODAVATEL

Macleods Pharmaceuticals Limited
304 Atlanta Arcade
Marol Church Road
Andheri (East)
Mumbai 400 059
Indie

8. REFERENČNÍ ČÍSLO WHO (program pre-kvalifikace WHO)

TB309

9. DATUM PRE-KVALIFIKACE

12. 12. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Prosinec 2024