

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 75 mg/50 mg dispergovatelné tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje 75 mg rifampicinu a 50 mg isoniazidu.

Jedna tableta obsahuje 3,13 mg aspartamu.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

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

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rifampicin/Isoniazid je indikován u dětí s tělesnou hmotností nižší než 25 kg k prevenci a léčbě tuberkulózy způsobené bakterií *Mycobacterium tuberculosis*.

Tento přípravek je určen k použití u dětí. Bezpečnostní informace při jeho použití u dospělých jsou rovněž uvedeny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání.

Dávkování

Přípravek Rifampicin/Isoniazid se užívá jednou denně.

Děti s tělesnou hmotností nižší než 25 kg

Dávka rifampicinu/isoniazidu k prevenci nebo léčbě tuberkulózy (TBC) je následující:

Tělesná hmotnost pacienta	Dávka (rifampicin/isoniazid)	Počet tablet přípravku Rifampicin/Isoniazid
4–7 kg	75 mg/50 mg	1
8–11 kg	150 mg/100 mg	2
12–15 kg	225 mg/150 mg	3
16–24 kg	300 mg/200 mg	4
> 25 kg	--*	--*

*U těchto pacientů mají být použity přípravky obsahující vyšší dávku rifampicinu/isoniazidu.

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

V situacích, kdy je nutné přerušit léčbu jednou z léčivých látek tohoto přípravku nebo snížit dávku, je třeba použít samostatné přípravky s obsahem rifampicinu a/nebo isoniazidu.

Děti s tělesnou hmotností < 4 kg

Přípravek Rifampicin/Isoniazid se nedoporučuje pacientům s tělesnou hmotností nižší než 4 kg, protože nelze provést odpovídající úpravu dávky.

U těchto pacientů mají být použity jiné přípravky obsahující nižší dávku rifampicinu/isoniazidu.

Porucha funkce ledvin:

U pacientů s poruchou funkce ledvin se obecně nedoporučuje žádná úprava dávky. Pacienti však mají být pečlivě sledováni s ohledem na známky toxicity isoniazidu, zejména známky periferní neuropatie. U pomalých acetylátorů s těžkou poruchou funkce ledvin (ClCr <25 ml/min) nebo u pacientů se známkami toxicity isoniazidu lze zvážit snížení dávky na 2/3 běžné denní dávky. V takovém případě mají být podávány samostatné přípravky s obsahem rifampicinu a isoniazidu (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

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

Doporučení týkající se vynechaných dávek

V případě vynechání dávky je třeba tuto dávku užít co nejdříve, pokud není další pravidelná dávka naplánována do 6 hodin. V opačném případě má být zapomenutá dávka zcela vynechána.

Způsob podání

Přípravek Rifampicin/Isoniazid se podává perorálně a má se užívat nalačno (nejméně jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle). Pokud se užívá s jídlem ke zlepšení gastrointestinální tolerance, může být biologická dostupnost snížena.

Tablety se mají před podáním dávky rozptýlit v pitné vodě. Jedna tableta má být dispergována v minimálně 10 ml vody; maximální objem vody doporučený pro dispergování dávky je 50 ml (viz bod 6.6).

Vynechané dávky

Je důležité, aby pacient užíval lék pravidelně podle předpisu. Vynechání dávek může zvýšit riziko vzniku rezistence na přípravek Rifampicin/Isoniazid a snížit jeho účinnost.

V případě vynechání dávky je třeba tuto dávku užít co nejdříve. Pokud však má být další pravidelná dávka podána do 6 hodin, je třeba zapomenutou dávku zcela vynechat.

Způsob podání

Přípravek Rifampicin/Isoniazid se podává perorálně a má se užívat nalačno (nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle). Biologická dostupnost může být snížena, pokud se přípravek Rifampicin/Isoniazid užívá s jídlem za účelem lepší gastrointestinální tolerance.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodu 6.1.

Akutní onemocnění jater, ikterus nebo těžká porucha funkce jater.

Je kontraindikováno současné podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid s vorikonazolem, s kterýmkoli inhibítorem HIV proteázy, s elvitegravirem/kobicistatem nebo s kterýmkoli přímo působícím antivirotem k léčbě chronické hepatitidy C (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jaterní toxicita: Rifampicin a isoniazid mohou způsobit hepatotoxicitu (viz bod 4.8).

Pokud je to možné, je třeba se vyhnout použití přípravku Rifampicin/Isoniazid u pacientů s již existující poruchou funkce jater ($ALT > 3 \times ULN$) z důvodu rizika hepatotoxicity. Pacientům je třeba důrazně doporučit, aby v průběhu léčby přípravkem Rifampicin/Isoniazid omezili konzumaci alkoholických nápojů. Mezi skupiny pacientů zvláště ohrožené rozvojem hepatitidy patří např:

- pacienti ve věku > 35 let,
- každodenní konzumenti alkoholu (viz bod 4.5),
- pacienti s aktivním chronickým onemocněním jater,
- uživatelé intravenózních drog.

Dále je třeba pečlivě sledovat následující pacienty:

- pacienti se současným užíváním jakýchkoli dlouhodobě podávaných léků (viz bod 4.5),
- pacienti s existující periferní neuropatií nebo se stavy predisponujícími k neuropatii,
- těhotné pacientky,
- HIV pozitivní pacienti.

Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě hlásili známky nebo příznaky odpovídající poškození jater nebo jiným nežádoucím účinkům. Mezi tyto příznaky patří: nevysvětlitelná anorexie, nauzea, zvracení, tmavá moč, ikterus, vyrážka, přetrvávající parestezie rukou a nohou, perzistující únava a/nebo slabost trvající déle než 3 dny a/nebo citlivost břicha, zejména v pravém horním kvadrantu. Pokud se tyto příznaky objeví nebo pokud jsou zjištěny známky svědčící o poškození jater, má být přípravek Rifampicin/Isoniazid okamžitě vysazen, protože další užívání v těchto případech může způsobit závažnější formu poškození jater.

Před zahájením léčby přípravkem Rifampicin/Isoniazid a pravidelně po celou dobu léčby mají být kromě měsíční kontroly příznaků měřeny hodnoty jaterních enzymů (zejména AST a ALT).

Během léčby přípravkem Rifampicin/Isoniazid jsou časté zvýšené hodnoty jaterních testů. Klinický obraz cholestázy je obvykle způsoben rifampicinem, zatímco zvýšené hodnoty aminotransferáz mohou být způsobeny rifampicinem nebo isoniazidem. Tyto účinky na jaterní testy jsou obvykle mírné až středně závažné a většinou se spontánně normalizují do tří měsíců, a to i při pokračující léčbě.

Pokud abnormality jaterních funkcí přesáhnou 3 až 5násobek horní hranice normy, je třeba důrazně zvážit přerušování podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid.

Opětovné nasazení monokomponentních léčivých přípravků po interkurentní hepatotoxicitě, je-li to považováno za vhodné, nemá být prováděno, dokud příznaky a laboratorní abnormality neustoupí. V případě opětovného nasazení se přípravek Rifampicin/Isoniazid nemá používat, protože se jednotlivé složky mají podávat postupně a v postupně se zvyšujících dávkách, nebo se mají použít alternativní přípravky.

Hypersenzitivita: Rifampicin může způsobit hypersenzitivní syndrom včetně příznaků podobných chřipce a/nebo orgánových projevů. Riziko je vyšší při přerušované léčbě nebo při obnovení léčby po jejím přerušení. Pokud je závažný, objeví se akutní příznaky hypersenzitivity na rifampicin (např. trombocytopenie, purpura, hemolytická anémie, dyspnoe, šok nebo akutní selhání ledvin). Pak je třeba léčbu přípravkem Rifampicin/Isoniazid okamžitě ukončit. Tito pacienti nemají být znovu léčeni rifampicinem. Pokud je léčba rifampicinem dočasně přerušena, je třeba rifampicin znovu nasadit opatrně ve snížené dávce a za pečlivého sledování. V této situaci se nemá přípravek Rifampicin/Isoniazid používat.

Zkřížená hypersenzitivita: Pacienti hypersenzitivní na ethionamid, pyrazinamid, niacin (kyselinu nikotinovou) nebo jiné chemicky příbuzné léky mohou být hypersenzitivní i na isoniazid.

Periferní neuropatie: Jedná se o nejčastější toxický účinek isoniazidu (viz bod 4.8). Frekvence závisí na dávce a na predispozičních stavech, jako je podvýživa, alkoholismus nebo diabetes mellitus. Současné podávání pyridoxinu do značné míry snižuje riziko vzniku neuropatie. Proto se má pyridoxin běžně podávat současně s přípravkem Rifampicin/Isoniazid v dávkách 10 mg denně k prevenci a v dávkách 50–75 mg denně k léčbě periferní neuropatie.

Epilepsie a psychotické poruchy: Přípravek Rifampicin/Isoniazid má být používán s opatrností u pacientů s již existujícími záchvatovými onemocněními nebo s psychózou v anamnéze.

Hematologická toxicita: Vzhledem k tomu, že léčba rifampicinem byla spojena s hemolytickou anémií, leukopenií a trombocytopenií, má být během léčby přípravkem Rifampicin/Isoniazid pravidelně sledován úplný krevní obraz. V případě závažných hematologických poruch musí být léčba přípravkem Rifampicin/Isoniazid ukončena.

Porucha funkce ledvin: Pacienti s poruchou funkce ledvin, zejména ti, kteří jsou pomalí acetylátoři (viz body 4.2 a 5.2), mohou být vystaveni zvýšenému riziku nežádoucích účinků isoniazidu, jako je periferní neuropatie, a mají být odpovídajícím způsobem sledováni. Stejně jako u ostatních pacientů má být podávána odpovídající suplementace pyridoxinem (viz výše), aby se předešlo neurotoxicitě.

Nefrotoxicita: V případě klinických známek nefrotoxicity je třeba léčbu přípravkem Rifampicin/Isoniazid přerušit.

Diabetes mellitus: Pacienti s diabetem mají být pečlivě sledováni, protože isoniazid může ovlivnit regulaci hladiny glukosy v krvi.

Lékové interakce: Rifampicin je silným induktorem jaterního metabolismu léčiv. Proto může přípravek Rifampicin/Isoniazid snížit expozici a účinnost mnoha terapeutik, včetně antiretrovirotik, antiepileptik, imunosupresiv a kumarinových derivátů (viz bod 4.5).

Antikoncepce: Perorální antikoncepce neposkytuje dostatečnou ochranu před početím, pokud je podávána společně s přípravkem Rifampicin/Isoniazid. To se pravděpodobně týká i jiných forem hormonální antikoncepce (např. náplastí, transdermálních implantátů). Mají se používat bariérové nebo jiné nehormonální metody antikoncepce.

Léčba kortikosteroidy: Přípravek Rifampicin/Isoniazid může snížit účinnost kortikosteroidů u Addisonovy choroby a vyvolat addisonskou krizi (viz bod 4.5).

Porfyrie: Přípravek Rifampicin/Isoniazid má být u pacientů s porfyrií používán s opatrností, protože indukce enzymu rifampicinem může vyvolat její příznaky.

Zbarvení tělesných tekutin: Přípravek Rifampicin/Isoniazid může způsobit červenooranžové zbarvení tělesných tekutin, jako je moč, sputum a slzy. To je způsobeno rifampicinem a nevyžaduje lékařskou pomoc.

Laboratorní monitorování: Před zahájením léčby přípravkem Rifampicin/Isoniazid a v pravidelných intervalech během léčby je třeba sledovat krevní obraz a jaterní funkce.

Pomocné látky

Přípravek Rifampicin/Isoniazid obsahuje aspartam, zdroj fenylalaninu. To je třeba vzít v úvahu při předepisování přípravku pacientům s fenylketonurií.

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

Rifampicin je velmi silným induktorem jaterního a střevního enzymového systému cytochromu P-450, stejně jako glukuronidace a transportního systému P-glykoproteinu. Podávání rifampicinu s léčivými, která podléhají biotransformaci těmito metabolickými cestami, pravděpodobně urychlí eliminaci současně podávaných léčiv. Tyto účinky se blíží svému maximu přibližně po 10 dnech léčby a postupně se vracejí k normálu během 2 nebo více týdnů po ukončení léčby. To je třeba vzít v úvahu při společné léčbě s jinými léčivými. K udržení optimálních terapeutických hladin v krvi může být při zahájení nebo ukončení souběžného podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid nutné upravit dávky léků metabolizovaných těmito enzymy.

In vitro působí isoniazid jako inhibitor CYP2C19 a CYP3A4. Může tedy zvyšovat expozici lékům, které se eliminují převážně jednou z těchto cest. Při současné léčbě rifampicinem, jako při použití přípravku Rifampicin/Isoniazid, však tyto účinky pravděpodobně převáží indukce jaterních enzymů způsobená rifampicinem. Do té míry, jak bylo prozkoumáno, čistý účinek rifampicinu a isoniazidu na clearance léčiva bude spíše zvýšení vlivem rifampicinu než snížení vlivem isoniazidu. Současné užívání isoniazidu s jinými hepatotoxickými nebo neurotoxickými léky může zvýšit hepatotoxicitu a neurotoxicitu isoniazidu a je třeba se mu vyhnout.

Především kvůli rifampicinu může přípravek Rifampicin/Isoniazid interagovat s velmi vysokým počtem jiných léčivých přípravků, a to především snížením expozice současně podávaných látek, snížením jejich účinnosti a zvýšením rizika terapeutického selhání. U mnoha důležitých terapeutik nejsou k dispozici žádné údaje o interakcích s rifampicinem. Může však dojít ke klinicky významnému snížení expozice léku. Při každém současném předepisování jakéhokoli léku společně s přípravkem Rifampicin/Isoniazid je třeba zvážit možnost lékové interakce. Následující seznam lékových interakcí s přípravkem Rifampicin/Isoniazid není vyčerpávající, ale představuje výběr interakcí s předpokládaným významem. Rozsah tabulky je z velké části založen na seznamu základních léčiv WHO.

Užívání isoniazidu je třeba pečlivě sledovat u pacientů s chronickým jaterním onemocněním. V souvislosti s léčbou isoniazidem se může vyskytnout závažná a někdy i fatální hepatitida, která se může rozvinout i po mnoha měsících léčby.

Léčiva dle terapeutických oblastí	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. Modifikace dávky zidovudinu v této situaci nebyly formálně vyhodnoceny.
Stavudin Didanosin Lamivudin Emtricitabin	Žádná interakce se neočekává.	Úprava dávky není nutná.
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 indukci glukuronidace.	Účinnost abakaviru má být při současné léčbě pečlivě sledována.
<i>Nenukleosidová analoga</i> Efavirenz / rifampicin	Efavirenz AUC ↓ 26 %	Při souběžné léčbě s přípravkem Rifampicin/Isoniazid lze zvážit zvýšení dávky efavirenz na 800 mg jednou denně.
Nevirapin / rifampicin	Nevirapin: AUC ↓ 58 %	Vzhledem k tomu, že nebyly stanoveny vhodné dávky nevirapinu při současném podávání s rifampicinem ani bezpečnost této kombinace, současné užívání přípravku Rifampicin/Isoniazid s nevirapinem se nedoporučuje.
Etravirin / rifampicin	Rifampicin pravděpodobně významně snižuje expozici etravirinu.	Souběžné léčbě přípravkem Rifampicin/Isoniazid a etravirinem je třeba se vyhnout.
<i>Inhibitory proteázy</i> Fosamprenavir / rifampicin Sachinavir Indinavir Ritonavir Lopinavir Atazanavir Tipranavir Darunavir Boceprevir	Expozice inhibitorů proteázy bude snížena na subterapeutickou úroveň v důsledku interakce s rifampicinem. Pokusy o úpravu dávky zvýšením dávek nebo potencováním ritonavirem byly neúčinné nebo špatně tolerované s vysokou mírou hepatotoxicity.	Přípravek Rifampicin/Isoniazid se nesmí podávat současně s inhibitory HIV nebo HCV proteázy (viz bod 4.3).
<i>Ostatní</i>		
Raltegravir / rifampicin	Raltegravir AUC ↓ 40 %	Je třeba se vyhnout souběžné léčbě. Pokud to bude považováno za nezbytné, zvažte zvýšení dávky raltegraviru na 600 mg dvakrát denně.
Dolutegravir / rifampicin	Dolutegravir AUC ↓ 54 %	Úprava dávky dolutegraviru na 50 mg dvakrát denně se doporučuje tehdy, je-li podáván společně s přípravkem Rifampicin/Isoniazid při absenci rezistence k třídě inhibitorů integrázy. V přítomnosti rezistence k třídě inhibitorů integrázy je třeba se této kombinaci vyhnout.
Elvitegravir/kobicistat/rifampicin	Současné podávání nebylo studováno.	Současné podávání je kontraindikováno.

	Rifampicin je silným induktorem metabolismu CYP450 a může způsobit výrazné snížení plazmatické koncentrace elvitegraviru a kobicistatu, což vede ke ztrátě terapeutického účinku.	
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.
<i>Antivirotika k léčbě hepatitidy C</i>		
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 očekává se, že sníží koncentrace těchto HCV antivirotik v důsledku indukce CYP3A4 rifampicinem, a tím se sníží jejich terapeutický účinek. <u>Isoniazid:</u> Současné podávání nebylo studováno. Pacienti se současným chronickým onemocněním jater mají být pečlivě sledováni. Závažná a někdy fatální hepatitida spojená s léčbou isoniazidem se může rozvinout i po mnoha měsících léčby.	Současné podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid s těmito antivirotiky je kontraindikováno (další podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku léčiv k léčbě HCV).
<i>Antimykotika</i>		
Ketokonazol / rifampicin	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	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 koncentrace klarithromycinu v séru ↓ 85 %. Hladiny 14-OH	Současnému podávání je třeba se vyhnout.

	klarithromycinu se nezměnily.	
Chloramfenikol / rifampicin	Kazuistiky naznačují >60–80% snížení expozice chloramfenikolu.	Současnému podávání je třeba se vyhnout.
Ciprofloxacin / rifampicin	Žádná významná interakce.	Není nutná žádná úprava dávky.
Doxycyklin / rifampicin	Doxycyklin AUC ↓ 50–60 %	Pokud je souběžná léčba považována za nezbytnou, dávka doxycyklinu se má zdvojnásobit.
Metronidazol / rifampicin	Metronidazol AUC i.v. ↓ 33 %	Klinický význam této interakce není znám. Běžně se nedoporučuje žádná úprava dávkování. Účinnost má být sledována.
Sulfamethoxazol / rifampicin	Sulfamethoxazol AUC ↓ 23 %	Interakce pravděpodobně není klinicky významná. Účinnost sulfamethoxazolu má být sledována.
Trimethoprim / rifampicin	Trimethoprim AUC ↓ 47 %	Může být vyžadováno zvýšení dávky trimethoprimu. Je třeba sledovat účinnost.
Ethionamid / rifampicin		Rifampicin a ethionamid nemají být podávány současně, protože existuje zvýšené riziko hepatotoxicity.
<i>Antimalarika</i>		
Chlorochin / rifampicin		Empirické údaje nejsou k dispozici. Vzhledem k tomu, že chlorochin podléhá polymorfnímu jaternímu metabolismu, je pravděpodobné, že při souběžné léčbě rifampicinem budou jeho hladiny nižší. Je třeba se vyvarovat současnému podávání.
Atovachon / rifampicin	Atovachon AUC ↓ 50 % Rifampicin AUC ↑ 30 %	Je třeba se vyhnout současnému podávání.
Meflochin / rifampicin	Meflochin AUC ↓ 68 %	Je třeba se vyhnout současnému podávání.
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.	Je třeba se vyhnout současnému podávání.
Chinin / rifampicin	Chinin AUC ↓ ≈ 80 %. To bylo spojeno s výrazně vyšší mírou rekurence.	Je třeba se vyhnout současnému podávání. Pokud je současné podávání

		považováno za nezbytné, je třeba zvážit zvýšení dávky chininu.
Lumefantrin / rifampicin	Lumefantrin AUC ↓ 68 %	Je třeba se vyhnout současnému podávání.
Artemisinin a jeho deriváty / rifampicin	Artemether AUC ↓ 89 % Dihydroartemisinin AUC ↓ 85 %	Je třeba se vyhnout současnému podávání.
ANALGETIKA, ANTIPYRETIKA, NESTEROIDNÍ PROTIZÁNĚTLIVÉ LÉKY		
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 podstatně sníženy.	Účinnost je třeba sledovat a v případě potřeby dávku kodeinu zvýšit.
Methadon / rifampicin	Methadon AUC ↓ 33–66 %	Pacienti mají být sledováni kvůli možným abstinenčním účinkům a dávka methadonu má být odpovídajícím způsobem zvyšována (až 2–3krát).
Paracetamol / rifampicin / isoniazid	Rifampicin může zvýšit glukuronidaci paracetamolu a snížit jeho účinnost. Při současném podávání se může vyskytnout zvýšené riziko hepatotoxicity, ale údaje nejsou jednoznačné. Současné užívání s isoniazidem může zvýšit hepatotoxicitu.	Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid a paracetamolu.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin / rifampicin / isoniazid	Očekává se, že rifampicin sníží koncentraci karbamazepinu v séru, zatímco isoniazid ji může zvýšit. Neurologické nežádoucí účinky a riziko hepatotoxicity se zvyšují při současné léčbě s karbamazepinem.	Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid a karbamazepinu.
Fenobarbital / rifampicin / isoniazid	Fenobarbital i rifampicin jsou silnými induktory jaterních enzymů a každý z nich může snižovat plazmatické koncentrace	Současné podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid a fenobarbitalu má být prováděno s opatrností, včetně sledování klinických

	druhého léku. Souběžná léčba fenobarbitalem a isoniazidem může také zvýšit riziko hepatotoxicity.	účinků a pokud možno i plazmatických koncentrací léčiva.
Fenytoin / rifampicin / isoniazid	Fenytoin AUC i.v. ↓ 42 % Souběžná léčba fenytoinem a isoniazidem může vést ke zvýšenému riziku hepatotoxicity.	Je třeba se vyhnout souběžné léčbě fenytoinem a přípravkem Rifampicin/Isoniazid.
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 rifampicinem.	Je třeba se vyhnout současnému podávání. Pokud se to považuje za nezbytné, je třeba sledovat 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 ↓ 68–70 % Sirolimus AUC ↓ 82 % Everolimus AUC ↓ 63 %	Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid a inhibitorů mTOR. Pokud je považováno za nezbytné, mají se plazmatické koncentrace léčiva sledovat a podle potřeby dávky zvyšovat.
KARDIOVASKULÁRNÍ LÉČIVA		
Warfarin / 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.
Atenolol / rifampicin	Atenolol AUC ↓ 19 %	Úprava dávky není nutná.
Verapamil / rifampicin	verapamil p.o Cl/F ↑ 32násobně. Při i.v. podávání verapamilu Cl ↑	Přípravek Rifampicin/Isoniazid a verapamil perorálně se

	1,3násobně .	nemají podávat současně. Pokud je podáván verapamil i.v., má být pečlivě monitorován terapeutický účinek; u dávkování může být nutná úprava.
Digoxin / rifampicin	AUC p.o ↓ 30 %	Při současném podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid s digoxinem je třeba sledovat účinnost a plazmatickou koncentraci digoxinu. Může být nutné zvýšit dávku.
Lidokain / rifampicin	Lidokain CL i.v. ↑ 15 %	Úprava dávky není nutná.
Amlodipin / rifampicin	Amlodipin je, stejně jako ostatní blokátory kalciových kanálů, metabolizován CYP3A; očekává se nižší expozice při současné léčbě rifampicinem.	Účinnost má být sledována.
Enalapril / rifampicin	Žádná interakce se neočekává.	Úprava dávky není nutná.
Simvastatin / rifampicin	Simvastatin AUC ↓ 87 % Tenvastatin AUC ↓ 93 %	Současné podávání se nedoporučuje.
Atorvastatin / rifampicin	Atorvastatin AUC ↓ 80 %	Současné podávání se nedoporučuje.
GASTROINTESTINÁLNÍ LÉČIVA		
Ranitidin / rifampicin	Ranitidin AUC ↓ 52 %	Účinnost má být sledována a dávka ranitidinu má být zvýšena, pokud je to nezbytné.
Antacida / isoniazid / rifampicin	Antacida mohou snížit biologickou dostupnost rifampicinu až o jednu třetinu. Hydroxid hlinitý snižuje absorpci isoniazidu.	Klinický význam není znám. Pokud je nutná souběžná léčba s přípravkem Rifampicin/Isoniazid, mají být použity léky potlačující kyselost nebo taková antacida, která neobsahují hydroxid hlinitý.
PSYCHOLEPTIKA		
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 %	Je třeba se vyhnout současnému podávání.
Chlorpromazin / rifampicin / isoniazid	Rifampicin může snížit expozici chlorpromazinu. Současné užívání	Je třeba se vyhnout současnému podávání. Pokud je to považováno za

	chlorpromazinu s isoniazidem může také narušit metabolismus isoniazidu.	nezbytné, pacienti mají být pečlivě sledováni kvůli toxicitě isoniazidu.
Haloperidol / rifampicin Klozapin	Clearance haloperidolu je podstatně zvýšena rifampicinem, teoretické úvahy naznačují, že totéž platí pro klozapin.	Pokud je souběžná léčba přípravkem Rifampicin/Isoniazid s haloperidolem nebo s klozapinem považována za nezbytnou, sledujte klinickou účinnost. Dávku může být nutné zvýšit.
Amitriptylin / rifampicin Nortriptylin	Z kazuistik (podpořených teoretickými úvahami) vyplývá, že rifampicin výrazně zvyšuje clearance tricyklických antidepresiv.	Je třeba se vyhnout souběžné léčbě. V případě potřeby sledujte klinickou odpověď, nežádoucí účinky a pokud možno i plazmatické koncentrace.
HORMONY; OSTATNÍ ENDOKRINNÍ LÉČIVA A ANTIKONCEPCE		
Prednisolon / rifampicin Jiné systémově podávané kortikosteroidy	Prednisolon AUC ↓ 66 % Také u ostatních kortikosteroidů je pravděpodobné, že při současné léčbě rifampicinem bude expozice výrazně snížena.	Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid s kortikosteroidy. Pokud je považováno za nezbytné, má být pečlivě sledován klinický stav pacienta a dávky kortikosteroidů se mají upravit dle potřeby.
Glibenklamid / rifampicin 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.
Levothyroxin / rifampicin	Z kazuistik vyplývá, že rifampicin může snižovat účinek levothyroxinu.	Mají být sledovány hladiny TSH.
Ethinylestradiol / rifampicin	Ethinylestradiol AUC ↓ 66 %	Současné podávání s přípravkem Rifampicin/Isoniazid může být spojeno se sníženou účinností antikoncepce. Mají se používat bariérové nebo jiné nehormonální metody antikoncepce.
Norethisteron / rifampicin	Norethisteron AUC ↓ 51 %	Současné podávání s přípravkem Rifampicin/Isoniazid může být spojeno se sníženou účinností antikoncepce. Je doporučeno používat bariérové nebo jiné

		nehormonální metody antikoncepce.
OSTATNÍ		
Prazikvantel / rifampicin	Prazikvantel AUC ↓ 80–99 %	Souběžné léčbě s přípravkem Rifampicin/Isoniazid je třeba se vyhnout.
Disulfiram / isoniazid	Současné užívání disulfiramu spolu s isoniazidem může vést ke zvýšené incidenci nežádoucích účinků na centrální nervový systém.	Během léčby přípravkem Rifampicin/Isoniazid může být nutné snížit dávku disulfiramu nebo přerušit jeho podávání.
Theofylin / isoniazid / rifampicin	Isoniazid může zvyšovat koncentraci theofylinu v séru a také rifampicin ji může zvýšit. Účinky kombinace nejsou známy.	Může být nutná úprava dávky theofylinu.
Enfluran / isoniazid	Isoniazid může zvyšovat tvorbu potenciálně nefrotoxickeho anorganického fluoridoveho metabolitu enfluranu.	Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Rifampicin/Isoniazid s enfluranem.

Interakce s potravinami a nápoji

Alkohol: současná každodenní konzumace alkoholu může vést ke zvýšené incidenci hepatotoxicity indukované isoniazidem. Pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska známek hepatotoxicity a má jim být důrazně doporučeno, aby omezili konzumaci alkoholu (viz bod 4.4).

Sýr a ryby (potraviny bohaté na histamin nebo tyramin): současná konzumace těchto potravin s isoniazidem může vést k inhibici mono-/diaminooxidáz isoniazidem, což narušuje metabolismus histaminu a tyraminu. Klinicky to může mít za následek erytém nebo svědění kůže, pocit horka, zrychlený tep nebo palpitace, pocení, zimnici nebo pocit studené lepkavé vlhkosti, bolest hlavy nebo závratě.

Interakce s laboratorními testy

Isoniazid může způsobit falešně pozitivní odpověď na glukózové testy se síranem měďnatým; enzymatické glukózové testy nejsou ovlivněny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

U zvířat bylo prokázáno, že rifampicin má ve velmi vysokých dávkách teratogenní účinky. Neexistují žádné dobře kontrolované studie s rifampicinem u těhotných žen. Ačkoli bylo hlášeno, že rifampicin prochází placentární bariérou a objevuje se v pupečnickové krvi, účinek rifampicinu samotného nebo v kombinaci s jinými antituberkulotiky na lidský plod není znám. Proto má být přípravek Rifampicin/Isoniazid používán u těhotných žen nebo u žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud potenciální přínos převáží potenciální riziko pro plod. Pokud je přípravek Rifampicin/Isoniazid podáván v posledních týdnech těhotenství, může způsobit poporodní krvácení u matky a dítěte, u kterého může být indikována léčba vitamínem K1.

Kojení

Rifampicin a isoniazid se vylučují do mateřského mléka kojících matek. Koncentrace v mateřském mléce jsou však natolik nízké, že se na kojení nelze spoléhat jako na adekvátní profylaxi nebo léčbu tuberkulózy kojených dětí. Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky u kojeného dítěte.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o účincích přípravku Rifampicin/Isoniazid na fertilitu mužů nebo žen. Studie na potkanech s isoniazidem prokázaly mírné snížení fertility. Studie na zvířatech nenaznačují žádné účinky rifampicinu na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie o vlivu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nicméně při zvažování schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje je třeba mít na paměti klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků přípravku Rifampicin/Isoniazid (zejména potenciální neurotoxicitu isoniazidu).

4.8 Nežádoucí účinky

Nejvýznamnějšími 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.

Nejzávažnějšími 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, avšak hepatotoxicita se může vyvinout i po delší době léčby.

Nežádoucí příhody, které jsou považovány za přinejmenším pravděpodobně související s léčbou, jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a frekvencí. Nejsou založeny na dostatečně velkých randomizovaných kontrolovaných studiích, ale na publikovaných literárních datech, která vznikla převážně během používání po uvedení na trh. Proto často nelze uvést údaje o frekvenci.

Frekvence jsou definovány jako 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 ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy nervového systému

- Velmi časté: 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 3,5–17 % pacientů léčených isoniazidem. Současné podávání pyridoxinu toto riziko do značné míry snižuje (viz bod 4.4),
- Časté: bolest hlavy, letargie, ataxie, potíže s koncentrací, závrať, křeče, toxická encefalopatie,
- Není známo: tremor, vertigo, insomnie, hyperreflexie.

Psychiatrické poruchy

- Méně časté: poruchy paměti, toxická psychóza,
- Není známo: zmatenost, dezorientace, halucinace.

Gastrointestinální poruchy

- Časté: průjem, bolest břicha, nauzea, anorexie, zvracení,
- Vzácné: erozivní gastritida, pseudomembranózní kolitida,
- Není známo: sucho v ústech, flatulence, zácpa.

Poruchy jater a žlučových cest

- Velmi časté: přechodné zvýšení hodnot aminotransferáz v séru,
- Méně časté: zvýšení hladin sérového bilirubinu a alkalické fosfatázy, hepatitida.

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: akutní selhání ledvin, intersticiální nefritida,
Není známo: retence moči.

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi vzácné: zhoršená porfyrie,
Není známo: hyperglykemie, metabolická acidóza, pelagra, snížená chuť k jídlu.

Celkové poruchy

Velmi časté: zrudnutí,
Časté: načervenalé zbarvení tělesných tekutin a sekretů, jako jsou moč, sputum, slzy, sliny a pot,
Není známo: alergické reakce s kožními projevy, pruritus, horečka, leukopenie, anafylaxe, alergická pneumonitida, neutropenie, eozinofilie, vaskulitida, lymfadenopatie, revmatický syndrom, lupus-like syndrom, hypotenze, šok.

Poruchy krve a lymfatického systému

Není známo: anémie (hemolytická, sideroblastická nebo aplastická), trombocytopenie, leukopenie, neutropenie s eozinofilii, agranulocytóza.

Poruchy svalové a kosterní soustavy

Není známo: artralgie, myalgie.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: erytém, exantém, pruritus s vyrážkou nebo bez ní, kopřivka,
Vzácné: fotosenzitivní reakce, exfoliativní dermatitida, pemfigoidní reakce, purpura,
Není známo: Lyellův syndrom, Stevensův-Johnsonův syndrom, změna barvy potu.

Poruchy oka

Časté: zčervenání očí, trvalé zbarvení měkkých kontaktních čoček,
Vzácné: exsudativní konjunktivitida,
Není známo: atrofie nebo neuritida n. optici, změna barvy slz.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: poruchy menstruačního cyklu,
Není známo: gynekomastie.

Cévní poruchy

Není známo: šok, zrudnutí, vaskulitida.

Vyšetření

Časté: zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alaninaminotransferázy.
Není známo: snížený krevní tlak, zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení hodnot jaterních enzymů.

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

Příznaky:

Anorexie, nauzea, zvracení, gastrointestinální poruchy, horečka, bolest hlavy, závrat', setřelá artikulace, halucinace nebo poruchy zraku se objevují do 30 minut až 3 hodin po požití isoniazidu. Při výrazném předávkování isoniazidem (≥ 80 mg/kg tělesné hmotnosti) lze očekávat respirační tíseň a depresi CNS, rychle progredující ze stuporu do hlubokého kómatu, spolu s těžkými nezvladatelnými záchvaty. Typickými laboratorními nálezy jsou těžká metabolická acidóza, acetonurie a hyperglykemie.

Při předávkování může rifampicin způsobit červenooranžové zbarvení kůže („syndrom červeného muže“). Mezi další příznaky patří edém obličeje, pruritus, nauzea, zvracení a citlivost břicha. U dospělých způsobila celková dávka 14 g zástavu dechu a oběhu.

Léčba:

Zvracení, výplach žaludku a podání aktivního uhlí mohou být užitečné, pokud se zahájí do několika hodin po požití. Následně může být užitečný pyridoxin (intravenózní bolus v množství „gram-per-gram“, 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), intravenózní diazepam (v případě záchvatu nereagujících na pyridoxin) a hemodialýza. Neexistuje žádné specifické antidotum. Léčba je symptomatická a podpůrná se zvláštním zřetelem na monitorování/podporu ventilace a korekci metabolické acidózy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykobakteriální léčiva, kombinace léčiv k terapii tuberkulózy, ATC kód: J04AM02.

Mechanismus účinku

In vitro je rifampicin baktericidní vůči širokému spektru organismů, včetně bakterie *Mycobacterium tuberculosis*. Mechanismus účinku spočívá v inhibici DNA-dependentní RNA polymerázy, čímž inhibuje transkripci. U tuberkulózy je rifampicin baktericidní pro intracelulární i extracelulární mikroorganismy. Může se vyskytnout mikrobiální rezistence v důsledku změn cílového enzymu (RNA polymerázy).

Isoniazid je vysoce účinný proti bakterii *Mycobacterium tuberculosis*. Proti aktivně se dělícím tuberkulózním bacilům působí baktericidně *in vitro* i *in vivo*. Jeho primární účinek spočívá v inhibici syntézy mykolových kyselin s dlouhým řetězcem, které jsou jedinečnými složkami buněčné stěny mykobakterií. Rezistence na isoniazid vzniká rychle, pokud je při léčbě klinických onemocnění způsobených mykobakteriemi používán samostatně.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpční charakteristiky přípravku Rifampicin/Isoniazid byly stanoveny po podání 2 tablet zdravým dobrovolníkům nalačno takto:

Farmakokinetické parametry	Aritmetický průměr ± směrodatná odchylka	
	Isoniazid	Rifampicin
Maximální koncentrace (C_{max})	2 043 ± 739 ng/ml	2 160 ± 516 ng/ml
Plocha pod křivkou ($AUC_{0-\infty}$), ukazatel míry absorpce	7 653 ± 3 889 ng·h/ml	10 950 ± 2 180 ng·h/ml
Doba k dosažení maximální	0,57 ± 0,34 h	1,20 ± 0,50 h

koncentrace (t_{max})		
---------------------------	--	--

Farmakokinetika rifampicinu a isoniazidu

	Rifampicin	Isoniazid
Absorpce		
Absolutní biologická dostupnost	90–95 %	–*
Perorální biologická dostupnost	> 90 %	> 80 %
Vliv potravy	Žádný vliv na rozsah absorpce. Rychlost absorpce je snížena.	Snížení.
Distribuce		
Distribuční objem (průměr)	55 l	43 l
Vazba na plazmatické bílkoviny <i>in vitro</i>	60–90 %	< 10 %
Distribuce po tkáních	Koncentrace v mozkomíšním moku (CSF) jsou co do velikosti stejného řádu jako nevázané koncentrace 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. Prochází placentou; 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 (sliny, sputum a stolice). Prochází placentou a vylučuje se do mateřského mléka.
Metabolismus		
Obecné	Primárně jaterní, rychle deacetylovaný.	Jaterní; primárně acetylován N- acetyltransferázou na N- acetylisoniazid.
Aktivní metabolit(y)	25-o-deacetyl rifampicin	Adukt nikotinoyl-NAD
Eliminace		
Eliminační poločas	3–5 hodin Snižuje se na 2–3 hodiny po opakovaném podání.	1,2 hodiny: rychlí acetylátory 3,5 hodiny: pomalí acetylátory
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

% dávky vyloučené močí	30 %	75–95 %
% dávky vyloučené stolicí	60–65 %	< 10 %
Farmakokinetická linearita	Nelineární	–*
Lékové interakce (<i>in vitro</i>)	Rifampicin indukuje jaterní enzymy.	Isoniazid je induktor a inhibitor CYP450. Isoniazid je substrát a inhibitor arylamin n-acetyltransferázy 2.
Transportéry	SLC transportéry (Solute Carrier) ABC transportéry (ATP Binding Cassette) P-glykoprotein 1	–*
Metabolizující enzymy	CYP450	CYP450: 2C19, 3A4

*Informace nejsou dostupné.

Zvláštní skupiny pacientů

Rifampicin

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

U pacientů se 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 užití 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 se závažnou poruchou funkce ledvin může dojít ke kumulaci isoniazidu. Zhoršená funkce jater prodlužuje eliminační poločas isoniazidu.

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 hydrotická degenerace jater.

U opic bylo při chronických dávkách 105 mg/kg/den pozorováno zvracení, anorexie a úbytek tělesné hmotnosti.

Vzhledem k tomu, že jsou dostupné pouze omezené důkazy o kancerogenitě rifampicinu u myši a chybí epidemiologické studie, nelze kancerogenitu rifampicinu pro člověka hodnotit.

Dostupné studie mutagenity naznačují absenci mutagenního účinku.

Koncentrace rifampicinu v pupečnickové krvi dosahují 12–33 % koncentrací v krvi matky.

U hlodavců, kterým byly podávány vysoké dávky, byly zaznamenány teratogenní účinky. Bylo zjištěno, že denní dávka 100 až 150 mg/kg tělesné hmotnosti u hlodavců způsobuje rozštěp patra a rozštěp páteře.

U potkanů nebyla narušena fertilita ani peri- či postnatální vývoj.

Malformace a úmrtí u dětí narozených matkám vystaveným rifampicinu byly hlášeny se stejnou frekvencí jako v běžné populaci.

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 samic potkanů isoniazidem ve vysokých dávkách vedla ke snížení velikosti vrhu a snížení postnatálního růstu, vývoje a kognitivních schopností potomků. U léčených samců potkanů byla pozorována porucha spermatogeneze.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza
Krospovidon
Povidon
Bílý šelak
Sodná sůl kroskarmelosy
Aspartam
Malinové aroma
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Lahvičky

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Chraňte před světlem a vlhkostí.

Po otevření spotřebujte do 120 dnů.

Stripy

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.. Chraňte před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky

Dispergovatelné tablety jsou baleny v LDPE sáčku vloženém do trojnásobně laminovaného sáčku uloženého v HPDE lahvičce (kulatá mléčně bílá lahvička se šroubovacím uzávěrem), nakonec uzavřené bezpečnostní pečetí garantující neporušenost obalu.

Velikost balení: 100 tablet

Stripy

Dispergovatelné tablety jsou baleny v Al/Al stripěch po 10 tabletách, krabička obsahuje 10 stripů.

Velikost balení: 10 x 10 tablet

Tablety jsou baleny v Al/Al stripěch po 28 tabletách. Krabička obsahuje 3 stripy.

Velikost balení: 3 x 28 tablet

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

Tel: + 91-22-66762800

Fax: + 91-22-28216599

Email: vijay@macleodspharma.com, sjadhav@macleodspharma.com, exports@macleodspharma.com

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

TB302

9. DATUM PRE-KVALIFIKACE

31. 8. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Listopad 2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na internetových stránkách Světové zdravotnické organizace (WHO): <https://extranet.who.int/pqweb/medicines>.