

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EREMFAT i.v. 300 mg, prášek pro infuzní roztok

EREMFAT i.v. 600 mg, prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Účinná látka: rifampicin sodium

1 injekční lahvička přípravku EREMFAT i.v. 300 mg s 313,2 mg prášku pro infuzní roztok obsahuje 308,2 mg sodné soli rifampicinu (ekvivalentní 300 mg rifampicinu).

1 injekční lahvička přípravku EREMFAT i.v. 600 mg s 626,4 mg prášku pro infuzní roztok obsahuje 616,4 mg sodné soli rifampicinu (ekvivalentní 600 mg rifampicinu).

Jiné složky se známým účinkem: EREMFAT i.v. 300 mg a EREMFAT i.v. 600 mg obsahují méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na injekční lahvičku s přípravkem (viz bod 4.4.)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg:

Prášek pro infuzní roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg je indikován u dospělých, mladistvých a dětí.

K léčbě všech forem tuberkulózy s citlivostí patogenu na rifampicin, vždy v kombinaci s jinými chemoterapeutiky účinnými proti patogenům tuberkulózy.

K léčbě pulmonálních, lokalizovaných extrapulmonálních a také diseminovaných infekcí způsobených netuberkulózními mykobakteriemi (NTM) vždy v kombinaci s dalšími antimykobakteriálně účinnými antibiotiky.

Ke kombinované léčbě lepry.

Jiné infekce:

Ke kombinované léčbě závažných grampozitivních a gramnegativních nemykobakteriálních infekcí s citlivostí patogenů na rifampicin

- Infekce způsobené grampozitivními bakteriemi:
Těžké stafylokokové infekce způsobené *Staphylococcus aureus* nebo *S. epidermidis*, včetně *stafylokoků rezistentních na methicilin (MRSA)* [osteomyelitida, endokarditida náhrady chlopně a infekce způsobené cizími tělesy]
- Infekce způsobené gramnegativními bakteriemi:
Kombinovaná léčba brucelózy.

Profylaxe meningokokové meningitidy: k léčbě asymptomatických přenašečů *Neisseria meningitidis* pro eliminaci meningokoků z nosohltanu. Chemoprofylaxe se doporučuje následujícím dvěma skupinám: pacientům po kurativní léčbě a před opětovným začleněním do společnosti a všem osobám, které byly v průběhu 10 dnů před hospitalizací vystaveny sekretům z hrtanu pacienta.

Profylaxe meningitidy způsobené *Haemophilus influenzae typu b (Hib)*: léčba asymptomatických přenašečů *H. influenzae* a jako chemoprofylaxe u exponovaných (neočkovaných nebo nedostatečně očkovaných) dětí ve věku od 1 měsíce do 4 let a u exponovaných osob s relevantní imunodeficiencí nebo imunosupresí.

Použití intravenózní formy je vyhrazeno především pro pacienty, kteří se nacházejí v kritických stavech a mají těžkou formu onemocnění nebo u kterých je perorální podání nemožné nebo nevhodné (poruchy vědomí nebo poruchy trávení, které omezují perorální užívání přípravku). Pro ostatní pacienty je EREMFAT k dispozici s vhodným množstvím účinné látky a ve vhodných lékových formách.

Při léčbě mykobakteriálních infekcí by měly být dodržovány obecně uznávaná pokyny pro vhodné použití antimikrobiálních látek a speciálně antimykobakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba tuberkulózy

Pro léčbu tuberkulózy platí následující dávkování závislé na tělesné hmotnosti pro podání jednou denně.

Věková skupina	Denní dávka v mg/kg tělesné hmotnosti (TH)	Upozornění
Dospělí ve věku ≥ 18 let	10 (8-12)	Denní dávka u dospělých ve věku ≥ 18 let by neměla být nižší než 450 mg a neměla by překročit 600 mg.
Mladiství ve věku ≥ 12 až <18 let	10 (8-12)	Denní dávka u mladistvých ve věku ≥ 12 a <18 let by neměla překročit 600 mg.
Děti ve věku ≥ 3 měsíce až <12 let	15 (10-20)	Denní dávka by u dětí ve věku ≥ 3 měsíce a <12 let neměla překročit 600 mg.

Klinické zkušenosti s parenterálním podáváním přípravku EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg u dospělých jsou široké, ale zkušenosti s tímto podáváním u dětí jsou poněkud omezené.

Není však žádný důvod se domnívat, že by byl přípravek EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg dětmi tolerován hůře, než je tomu u dospělých.

Děti ve věku <3 měsíce

Pro dávkování u kojenců mladších než 3 měsíce nelze dát žádné doporučení, protože údaje o účinné látce rifampicinu jsou nedostatečné.

Starší pacienti:

Viz bod 4.4.

Intermitentní léčba tuberkulózy

Doporučuje se podávat léky při léčbě tuberkulózy denně po celou dobu léčebné fáze, protože tento postup zaručuje maximální terapeutickou bezpečnost. Intermitentní léčba tuberkulózy se v Německu nedoporučuje. Pokud ze závažných důvodů nelze aplikovat denní medikaci, měla by být podávána intermitentní terapie pouze v pokračovací fázi a pouze u HIV negativních pacientů s tuberkulózou plně senzitivní na léky a léčba by měla být monitorována.

Léčba netuberkulózních mykobakterií

Rifampicin se používá k léčbě infekcí způsobených netuberkulózními mykobakteriemi (NTM) v kombinaci s dalšími proti příslušnému druhu mykobakterií účinnými antibiotiky v závislosti na klinickém obrazu a dalších doprovodných onemocnění v následujícím dávkování:

Dospělí, mladiství a děti od 6 let: denně 10 mg/kg tělesné hmotnosti, max. 600 mg za den.

Léčba lepry

K léčbě lepry se rifampicin používá vždy v kombinaci s dalšími antiinfektivy, které jsou účinné proti *Mycobacterium leprae*. Dle doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO) se rifampicin u paucibacilární lepry u dospělých, dospívajících a dětí podává vždy první den 6 léčebných cyklů po dobu 4 týdnů v kombinaci s účinnou látkou dapson.

U multibacilární lepry se rifampicin u dospělých, dospívajících a dětí podává vždy v první den 12 léčebných cyklů po dobu 4 týdnů v kombinaci s účinnými látkami dapson a klofazimin

Dospělí:

Dospělí dostávají v první den léčebného cyklu jednorázově 600 mg rifampicinu.

Děti a mladiství:

Děti a mladiství ve věku 10-14 let dostávají v první den léčebného cyklu jednorázově 450 mg rifampicinu.

Děti mladší 10 let dostávají v první den léčebného cyklu jednorázově 10 mg rifampicinu/kg tělesné hmotnosti.

Kombinovaná léčba závažných grampozitivních a gramnegativních nemykobakteriálních infekcí citlivých na rifampicin

600–1200 mg denně rozdělených na 2 - 4 jednotlivé dávky. Současně s rifampicinem použít také minimálně jedno další antibiotikum.

Léčba brucelózy

Léčebné schéma se opírá o kombinaci rifampicinu v dávce 15 mg/kg tělesné hmotnosti denně (600–900 mg) po dobu 6 až 12 týdnů v kombinaci s doxycyklinem.

Rovněž je možná léčba trojkombinací doxycyklinu, rifampicinu a ciprofloxacinu.

Profylaxe meningokokové meningitidy:

Děti ve věku ≥ 6 až <12 let a mladiství ve věku ≥ 12 až <18 let s tělesnou hmotností nad 60 kg a dospělí ve věku ≥ 18 let:

2x denně 600 mg po 2 dny

Děti ve věku ≥ 6 až <12 let a mladiství ve věku ≥ 12 až <18 let s tělesnou hmotností pod 60 kg

2 x denně 10 mg/kg tělesné hmotnosti po 2 dny.

Profylaxe meningitidy způsobené *Haemophilus influenzae*:

Dospělí a mladiství

1x denně 600 mg po dobu 4 dnů.

Děti od 1 měsíce věku

1x denně 20 mg/ kg tělesné hmotnosti (nepřekročit 600 mg) po dobu 4 dnů.

Dávkování u pacientů s poruchou jaterních funkcí

V případě předchozího onemocnění jater, např. stav po vyléčené akutní hepatitidě, pozitivní test na antigeny-protilátky hepatitidy B nebo C či nadužívání alkoholu, může být přípravek EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg používán v normálních dávkách. Mělo by se zvážit podávání pomalu se zvyšující dávky, začínající na dávce 75 mg rifampicinu na den, která se postupně během 3-7 dnů zvyšuje až na 450-600 mg/den (dospělí). V prvních měsících jsou nutné týdenní nebo vícetýdenní kontroly odpovídajících laboratorních parametrů, protože je zde zvýšené riziko poškození jater (viz též bod 4.4). Pokud jsou hladiny sérových transamináz již před léčbou tuberkulózy 3krát vyšší, než jsou normální hodnoty, pak by se měla zvážit léčba pouze jedním či dvěma hepatotoxickými antituberkulotiky. V případech těžké jaterní poruchy je přípravek EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg kontraindikován (viz bod 4.3).

Dávkování u pacientů s poruchou renálních funkcí:

U pacientů s poruchou renálních funkcí lze přípravek EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg podávat bez úpravy dávkování, pokud je zachována normální funkce jater. Toto platí také pro dialyzované pacienty (viz bod 5.2).

Dávkování u pacientů se souběžnou poruchou jater a ledvin:

U pacientů s lehkou jaterní poruchou (při současném zvažení dalších individuálních charakteristik pacienta; viz výše a bod 4.4) a současnou poruchou funkce ledvin lze léčbu rifampicinem provádět, pokud jsou stanoveny sérové hladiny a jsou podrobně monitorovány jaterní funkce.

V případech těžší poruchy funkce jater, je rifampicin kontraindikován bez ohledu na renální funkce (viz bod 4.3).

Dávkování po přerušení léčby:

Obnovení podávání přípravku EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg po přerušení léčby by mělo být při pokračování léčby v rámci kontextu denní léčby tuberkulózy postupné. (Upozornění neplatí pro intermitentní podávání rifampicinu při léčbě lepry.)

Dospělí dostanou první den 75 mg s postupným zvyšováním až na 450–600 mg během 3-7 dnů. Informace o rizicích při obnovení léčby rifampicinem (syndrom chřipky) viz také bod 4.4.

Způsob podávání

EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg se podává jako infuze.

Infuze by měla trvat 1-3 hodiny.

Pokyny pro zacházení s s přípravkem EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg:

Ošetřovatelský personál by se měl vyvarovat kontaktu s rifampicinem, protože v ojedinělých případech byly u osob připravujících a podávajících infuzní roztoky pozorovány alergické reakce v obličeji a na ruku (viz bod 6.6).

Informace o přípravě infuzního roztoku viz bod 6.6.

Kvůli rychlému rozvoji bakteriální rezistence při monoterapii, je rifampicin při léčbě tuberkulózy, lepry, netuberkulózní mykobakterií a jiných závažných nemykobakteriálních infekcí vždy součástí kombinované terapie (viz bod 4.4).

Doba podávání

Jakožto součást standardní léčby tuberkulózy se rifampicin během osmitýdenní iniciální fáze kombinuje s dalšími antiinfektivy působícími proti mykobakteriím, např. isoniazidem, pyrazinamidem či ethambutolem, a dále v pokračující čtyřměsíční fázi se samotným isoniazidem. Léčebné režimy tuberkulózy, u nichž musí být kombinace partnerů rifampicinu modifikována podle výsledků testů na rezistenci, musí být v různém rozsahu prodlouženy, čímž se prodlouží i doba používání rifampicinu.

V případě onemocnění způsobených netuberkulózními mykobakteriemi (NTM) a také nemykobakteriálními patogeny je léčba rifampicinem závislá na druhu infekce a všech doprovodných okolnostech.

U paucibacilární lepry se rifampicin zpravidla používá jednou měsíčně po dobu 6 měsíců, u multibacilární lepry jednou měsíčně po dobu 12 měsíců.

U brucelózy se kombinovaná léčba rifampicinem aplikuje denně po dobu 6 až 12 týdnů.

Pouze při profylaxi meningokokové meningitidy u dětí, mladistvých a dospělých se rifampicin používá jako monoterapie ve zvýšené dávce po dobu pouze 2 dnů. Tato doba činí u profylaxe meningitidy způsobené *Haemophilus influenzae typu b (Hib)* 4 dny.

Léčba parenterálními přípravky typu EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg je obecně omezena na 2 až 3 týdny. Avšak na základě dosud dostupných klinických zkušeností není žádný důkaz, který by svědčil pro to, že by prodloužení léčby infuzním roztokem mohlo vést ke zvýšení výskytu nežádoucích reakcí. Výjimku tvoří podráždění žíly v místě podávání infuze.

V návaznosti na parenterální léčbu se, pokud je to i nadále indikováno, přechází na perorální léčbu rifampicinem.

4.3 Kontraindikace

- precitlivělost na účinnou látku, jiné rifamyciny nebo na některou pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- těžká jaterní porucha (Child-Pugh C), obstrukční ikterus, akutní hepatitida, jaterní cirhóza, biliární obstrukce.
- současná léčba následujícími inhibitory proteáz: atazanavir, darunavir, fosamprenavir, glekaprevir, girazoprevir, indinavir, lopinavir, paritaprevir, ritonavir, sachinavir, tipranavir a voxilaprevir
- současná léčba inhibitory nestrukturální proteinů 5A elbasvir, ledipasvir, ombitasvir,

pibrentasvir, velpatasvir

- současná léčba vorikonazolem, potenciálně hepatotoxickým širokospektrým triazolovým antimykotikem (viz bod 4.5).
- současná léčba s nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) doravirin, etravirin, nevirapin a rilpivirin
- současná léčba inhibitory integrázy biktegravir, kabotegravir
- současná léčba s farmakokinetickým boosterem kobicistat,
- současná léčba s inhibitory polymerázy dasabuvir a sofosbuvir

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Monoterapie rifampicinem způsobuje rychlý rozvoj rezistence („one-step“ rezistence) u mykobakterií a dalších patogenů (viz bod 5.1). Aby se zabránilo rozvoji a šíření bakteriálních kmenů s rezistencí na rifampicin, musí se rifampicin používat vždy v kombinaci s minimálně jedním antibiotikem/chemoterapeutikem.

Současné používání rifampicinu s jinými léčivými přípravky (viz bod 4.5):

Kvůli indukci systému, který metabolizuje léčivé přípravky, může rifampicin ovlivnit metabolismus souběžně podávaných léčivých přípravků. Je zde i možný vliv na metabolismus rifampicinu samotného, který mohou mít souběžně podávané léčivé přípravky.

Na začátku, ale také na konci léčby rifampicinem, může být proto nutné upravit dávku současně podávaných léčivých přípravků, zejména těch, které mají úzký terapeutický index - podle efektu rifampicinu na jejich metabolismus (viz bod 4.5).

Inhibitory proteáz

Současná léčba rifampicinem a inhibitory proteáz (jak ve formě monokompozitních léčivých přípravků, tak i fixní kombinací) může kvůli indukci cytochromu P450 rifampicinem vést ke snížení plazmatických koncentrací, a tudíž i AUC inhibitorů proteáz, což pak vede k selhání antiretrovirové terapie. Současně se u jednotlivých látek a jejich kombinací v různém stupni zvyšuje potenciál hepatotoxicity (viz bod 4.5).

Inhibitory polymeráz

Rifampicin je silný inhibitor p-glykoproteinu a může významně snížit plazmatickou koncentraci sofosbuviru. Plazmatická koncentrace dasabuviru může být z důvodu silné indukce cytochromu P450 rifampicinem silně snížena. Proto je současné užívání rifampicinu se sofosbuvirem a dasabuvirem kontraindikováno.

Inhibitory nestrukturálních proteinů 5A

Současná léčba rifampicinem a inhibitory nestrukturálních proteinů 5A může z důvodu silné indukce P-glykoproteinu a cytochromu P450 rifampicinem způsobit snížení plazmatických koncentrací a tím AUC inhibitorů nestrukturálních proteinů 5A, což může mít za následek selhání antiretrovirové léčby.

Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)

Současná léčba rifampicinem a NNRTI může z důvodu indukce cytochromu P450 rifampicinem způsobit silné snížení plazmatické koncentrace NNRTI, což může mít za následek selhání antiretrovirové léčby. Proto je současné podávání NNRTI rifampicinu kontraindikováno.

Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)

Současné používání s NRTI nebylo prozkoumáno pro všechny účinné látky, protože se obecně na z důvodu farmakokinetických vlastností NRTI nepředpokládají žádné interakce (viz bod 4.5).

Abakavir

Při současném používání s abakavirem (eliminace cestou UDP- glukuronosyltransferázy) bylo prokázáno lehké snížení plazmatických hladin abakaviru, ale klinické důsledky nejsou známy (viz bod 4.5).

Tenofovir-alafenamid

Při současném podávání rifampicinu a tenofovir-alafenamidu byly pozorovány snížené plazmatické hladiny tenofovir-alafenamidu. Proto může být nutná úprava dávky.

Zidovudin

Při současném podávání rifampicinu a zidovudinu bylo pozorováno významné snížení plazmatických hladin tenofovir-alafenamidu. Je potřeba sledovat účinek Zidovudinu, neboť jeho účinnost by mohla být snížena. Může být nutná úprava dávky. Pokud je zidovudin používán ve fungujícím režimu antiretrovirové léčby nebývá úprava dávky často nutná. Rozhodnutí je na specialistovi na HIV.

Antagonisté chemokinového receptoru CCR5

Maravirok

U maraviroku, jediného představitele této třídy, musí být při současném podávání s rifampicinem provedena příslušná úprava dávky (viz bod 4.5).

Inhibitory integrázy

Biktegravir, kabotegravir

Při současném používání rifampicinu a biktegraviru nebo kabotegraviru se vyskytují významně snížené plazmatické hladiny inhibitorů integrázy, což má za následek snížení antivirového účinku a může dojít ke vzniku rezistencí. Proto je současné podávání biktegraviru nebo kabotegraviru s rifampicinem kontraindikováno.

Raltegravir

Současné užívání rifampicinu a raltegraviru snižuje plazmatické hladiny raltegraviru, což vede ke snížení antivirové aktivity. Proto je potřebné zvýšení dávky raltegraviru (viz bod 4.5).

Kobicistat

Při současném používání rifampicinu a farmakokinetického boosteru kobicistatu se vyskytují významně snížené plazmatické hladiny kobicistatu, což má za následek snížení antiretrovirového léčebného režimu a může dojít ke vzniku rezistencí. Proto je současné podávání rifampicinu a kobicistatu kontraindikováno.

Fostemsavir

HIV inhibitor vazby fostemsavir je v tenkém střevě metabolizován na aktivní látku temsavir. Při současném podávání rifampicinu a fostemsaviru se vyskytují značně snížené plazmatické hladiny temsaviru, což má za následek snížení terapeutického účinku.

Regorafenib

Při současném používání rifampicinu a inhibitoru proteinkinázy regorafenibu se vyskytují snížené plazmatické hladiny regorafenibu, ale zvýšená metabolizace regorafenibu na aktivní metabolity

Paracetamol

V případě současného podávání rifampicinu a paracetamolu může dojít k poškození jater při normálně neškodných dávkách paracetamolu. Během léčby rifampicinem by měl být proto paracetamol podáván pouze po pečlivém vyhodnocení poměru prospěchu a rizika a se zvláštní opatrností (viz bod 4.5).

Vitamin D

Rifampicin ovlivňuje metabolismus vitamínu D. Příznaky onemocnění kostí se dají očekávat pouze při protrahovaném podávání rifampicinu (> 1 rok); v případě suplementace vitaminem D je třeba monitorovat hladiny kalcia a fosfátů v séru a renální funkce (viz bod 4.5).

Antikoncepce:

Kvůli interakci mezi rifampicinem a estrogenem/progesteronem je narušen antikoncepční účinek perorálních hormonálních antikoncepčních přípravků. Během léčby rifampicinem musí být použity jiné nehormonální antikoncepční metody (viz bod 4.5).

Hepatotoxicita, podvýživa, alkoholismus:

Během léčby rifampicinem je možné zjistit zvýšení transamináz u přibližně 5–20 % léčených osob. Pokud hladiny transamináz zůstanou na hodnotách <100 U/l, mohou se hodnoty vrátit k normálu i při pokračování léčby. Pokud transaminázy vystoupí na hodnoty vyšší než 100 U/l nebo pokud dojde ke zvýšení koncentrací bilirubinu na dvojnásobek normálních hodnot s přidruženými klinickými symptomy, doporučuje se okamžitě rifampicin vysadit, protože byly pozorovány případy smrtelné jaterní dystrofie (viz bod 4.8). Po příslušném přerušení léčby, lze tolerovat ještě jedno opakované podávání rifampicinu.

U mírnějších nebo chronických jaterních poruch, musí být rifampicin používán se zvláštní opatrností a pouze po pečlivém vyhodnocení poměru prospěchu a rizika. U pacientů s abúzem alkoholu musí být kvůli potenciálnímu preexistujícímu poškození jater pečlivě vyhodnocen poměr prospěchu a rizika.

Pokud jde o výskyt žloutenky a hepatomegalie jsou starší pacienti a pacienti s preexistujícím poškozením jater, např. kvůli abúzu alkoholu, ve zvláštním riziku. U starších a podvyživených pacientů musí být před zahájením terapie pečlivě zváženo poměr prospěchu a rizika léčby.

U všech pacientů, ale zejména u zmíněných rizikových skupin, musí být během používání kombinací partnerů rifampicinu, např. isoniazidu a pyrazinamidu, s kterými se v léčebných režimech tuberkulózy setkáváme, pravidelně sledovány jaterní enzymy a bilirubin, aby se možné poškození jater kvůli hepatotoxickému potenciálu těchto léčivých přípravků detekovalo včas.

Hypersenzitivní reakce:

V případě mírných alergických reakcí, např. horečky, zarudnutí kůže, svědění či kopřivky, je možná další léčba po přerušení terapie a po odeznění příznaků.

Při výskytu závažných hypersenzitivních reakcí jako je např. trombocytopenie, která se může projevit jako epistaxe, purpura, hemolytická anémie, dušnost, astmatické záchvaty, šok či renální selhání nebo v případě těžkých alergických kožních reakcí s bulózním odlučováním kůže (toxická epidermální nekrolýza/Lyellův syndrom, exfoliativní dermatitida) musí být rifampicin ihned a trvale vysazen (viz bod 4.8) a musí být započato s nezbytnými a neodkladnými akutními postupy. Byly hlášeny případy krvácení do mozku a úmrtí u případů, kdy léčba rifampicinem pokračovala a znovu byla nasazena po výskytu purpury.

Při obnovení léčby rifampicinem po krátkém či prolongovaném přerušení nebo během intermitentní terapie může dojít k hyperergické bezprostřední reakci s chřipce podobnými symptomy (syndrom chřipky), což může být spojeno s těžkými komplikacemi jako je šok či selhání ledvin (viz bod 4.8).

Syndrom chřipky je pozorován téměř výlučně při intermitentním nebo po nepravidelném užívání rifampicinu a vyskytuje se tím častěji, čím jsou individuální dávky vyšší a uplynulý interval delší.

Obvykle se vyskytne za 3–6 měsíců po začátku intermitentní terapie a projeví se symptomy, jakými jsou bolesti hlavy, celková slabost, horečka, zimnice, exantém, nauzea, zvracení, myalgie a artralgie. Symptomy se objeví za 1-2 hodiny po podání a trvají až 8 hodin nebo v jednotlivých případech i déle (viz bod 4.8). Téměř ve všech případech to lze vyřešit přechodem z intermitentního podávání rifampicinu na jeho denní podávání.

Z těchto důvodů musí být dávka rifampicinu titrována pomalu, pokud opět pokračujeme v léčbě po jejím přerušení, pokud přecházíme z intermitentního na denní podávání, a když se terapie opakuje (viz body 4.2 a 4.8).

Pacienti by měli být informováni o rizicích neodůvodněného a svévolného přerušení léčby a zejména o rizicích restartování léčby bez lékařského dohledu.

DRESS

Během antituberkulózní léčby byly pozorovány těžké systémové hypersenzitivní reakce včetně případů úmrtí, jako DRESS syndrom (lékový exantém s eozinofilií a systémovými symptomy) (viz bod 4.8).

Rifampicin a porfyrie:

Rifampicin má porfyrinogenní účinek. Jeho používání u nositelů genu akutní intermitentní porfyrie (AIP), porfyrie variegata (PV) nebo hereditární koproporfyrie (HCP) vyžaduje speciální opatrnost. Reakce postižených pacientů jsou značně individuální a jsou jasně závislé na tom, zda jedinec patří k rizikové skupině a na stupni aktivace v různých fázích hepatálního porfyrického procesu. Účinek na metabolismus porfyrinu by měl být pravidelně monitorován vyšetřením prekursorů porfyrinu a porfyrinů v moči. Ve všech případech by měl být konzultován specialista na porfyrii.

Účinky na gastrointestinální trakt

Během léčby rifampicinem a po jejím ukončení se může vyskytnout s antibiotiky spojená kolitida (pseudomembranózní enterokolitida), která může ohrožovat život. V takovém případě, v závislosti na indikaci, musí být zváženo vysazení podávání rifampicinu a musí být započata příslušná terapie (např. užívání specifických perorálních antibiotik/chemoterapeutik s prokázanou klinickou účinností). Antiperistaltika jsou kontraindikována (viz též bod 4.8).

Vliv na tělesné tekutiny:

Rifampicin má vlastní intenzivní hnědočervenou barvu, která po podání léčivého přípravku, jenž tuto účinnou látku obsahuje, vede ke zbarvení tělesných tekutin, jakou jsou sliny, pot, slzy a exkrementy moč a stolice. Toto může například způsobit permanentní žlutooranžové zbarvení měkkých kontaktních čoček a může též zbarvit oblečení.

Monitorování renální funkce:

Pravidelné monitorování renální funkce (např. stanovení sérového kreatininu) se vyžaduje, a to zejména při delším používání rifampicinu.

Byly hlášeny též případy akutního renálního selhání, intersticiální nefritidy a tubulární nekrózy, ke kterým došlo během léčby rifampicinem. V takových případech je třeba ihned a trvale vysadit léčbu. Obecně se po vysazení léčby renální funkce vrací k normálu.

Monitorování krevního obrazu:

Má být též prováděno pravidelné monitorování krevního obrazu, protože během léčby rifampicinem se mohou vyskytnout nežádoucí účinky postihující krev a krevní složky (viz bod 4.8).

Těhotenství a postnatální fáze:

Pokud se rifampicin podává během posledních týdnů těhotenství, může zde být zvýšené riziko poporodního krvácení u matky kvůli zvýšené krvácivé diatéze způsobené porodem a rovněž u novorozence kvůli stále neadekvátní dodávce vitamínu K, a tudíž nedostatečné tvorbě faktorů krevního srážení. Proto je potřebné provádět pravidelné monitorování krevního obrazu a také stanovení parametrů koagulace.

V takových případech může být indikována léčba vitamínem K.

Chemické laboratorní testy a diagnostika:

Mikrobiologické určení vitamínu B12 a kyseliny listové je nehodnotitelné.

Rifampicin může kompetitivně inhibovat vylučování bromosulfoftaleinu, a tudíž dělá dojem jaterní dysfunkce. Bromosulfoftaleinový test k vyšetření vylučovací funkce jater nemůže být tedy během léčby rifampicinem prováděn.

Rifampicin způsobuje falešně pozitivní výsledky stanovení opiátů v moči pomocí imunochemických testů.

Rentgenkonstratní látky

Rifampicin může způsobit zpomalení biliárního vylučování radiokontrastních látek používaných při vyšetřování žlučníku, aniž by to mělo klinicky relevantní vliv na vyšetření.

Meningokoková rezistence:

Kvůli možnému rozvoji rezistence meningokoků proti rifampicinu musí být kontaktní osoby, kterým byl rifampicin podán preventivně za účelem zamezení meningokokové meningitidy, pečlivě sledovány ohledně výskytu manifestní meningitidy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Rifampicin ovlivňuje metabolismus mnoha současně podávaných léčivých látek, přičemž se jako příčina interakcí diskutuje o několika mechanismech :

- Rifampicin indukuje systém jaterního cytochromu P450, načež je navozená zvýšená tvorba izoenzymového komplexu CYP3A4 pregnanovým X receptorem (PXR) a v menším rozsahu konstitutivním androstanovým receptorem (CAR). Rifampicin indukuje též četné další CYP izoenzymy (např. CYP2A, CYP2B, CYP2C).
- Rifampicin zvyšuje UDP glukuronyltransferázu 1 A, která katalyzuje glukuronidaci řady látek v ledvinách a v játrech.
- Rifampicin zřejmě ovlivňuje transport léčivých látek z buňky zprostředkovaný účinkem na transportní protein p-glykoprotein.

Metabolismus samotného rifampicinu je ovlivněn při současném podávání některých dalších léčivých látek, čímž může být zvýšena či snížena jeho biologická dostupnost, což může mít vliv na účinnost a bezpečnost použití rifampicinu.

Proto by v jednotlivých individuálních případech měly být interakce s podávanými látkami včetně těch, které

se používají při léčbě komorbidit, a průběh primárního a doprovodných onemocnění, u každého jednotlivého případu vyhodnocovány a monitorovány pomocí opatření, jako jsou monitoring léku, klinické kontroly, resp. kontroly pomocí přístrojů. Pokud je to vhodné, může být nutné upravit dávku současně podávaného léku. Zejména při ukončení současného podávání rifampicinu je třeba vzít v úvahu potřebu opětovné úpravy dávky souběžně podávané medikace.

Kvůli velkému počtu interakcí a různých klinických důsledků uvádí následující část seznam známých interakčních partnerů, které mají podle současného vědeckého poznání klinickou relevanci.

V **1. sloupci** jsou uvedeny skupiny účinných látek a/nebo související účinné látky/léčivé přípravky. Podtržené označují účinné látky ovlivněné rifampicinem. Jestliže je rifampicin samotný ovlivňován nějakou účinnou látkou, je oddělen spojovníkem, uveden v seznamu a podtržen v 1. sloupci tabulky spolu s látkou, která ho ovlivňuje. Pokud není v seznamu podtržena žádná účinná látka, nejedná se o přímou interakci, při které je účinná látka ovlivněna, ale je zde vyjádřeno, že touto interakcí je ovlivněna obecná reakce (např. jaterní toxicita) nebo endogenní látka.

Ve **2. sloupci** jsou popsány vzájemné účinky skupiny účinných látek/účinné látky.

▲: zvyšuje se

▼: klesá

AUC (area under the curve): plocha pod křivkou (veličina dostupnosti v těle)

C_{max}: maximální koncentrace účinné látky v krvi

t_{1/2}: poločas

Ve **3. sloupci** jsou uvedeny klinické důsledky.

Skupina účinných látek/účinná látka	Mechanismus/interakce	Klinické důsledky
ACE inhibitory		
<u>Enalapril</u> <u>Spirapril</u>	Mechanismus neznámý /plazmatické koncentrace aktivních metabolitů enalaprilu a spiraprilu ▼	Monitorování krevního tlaku, případná úprava dávky enalaprilu a spiraprilu
Adsorbenty		
Aktivní uhlí - <u>rifampicin</u>	resorpce rifampicinu ▼	Současné užívání se nedoporučuje, možná ztráta účinnosti rifampicinu
Alfa-1-antagonisté		
<u>Bunazosin</u>	Indukce CYP3A4/ plasmatická koncentrace a AUC bunazosinu ▼	Současné užívání se nedoporučuje, pravděpodobná ztráta účinnosti bunazosinu
Analgetika		
<u>Diklofenak</u>	Indukce CYP3A4/ AUC a C _{max} diklofenaku ▼	Možná ztráta účinnosti diklofenaku, doporučuje se monitorování
<u>Opioidy - rifampicin</u> (např. morfin, fentanyl, buprenorfin, methadon, kodein)	Rifampicin urychluje metabolismus opioidů, biologická dostupnost rifampicinu může být snížena	Doporučuje se střídavě rozložené dávkování, pečlivé monitorování, dle okolností nutnost zvýšení dávky opioidů
<u>Paracetamol</u>	Indukce CYP3A4/ rifampicin může urychlit odbourávání paracetamolu,	Současné používání se nedoporučuje, pečlivé monitorování zvýšené riziko poškození jater
Anestetika		

<u>Alfentanil</u>	Indukce CYP3A4/ odbourávání alfentanilu je zrychleno (asi 3×)	Možná ztráta účinnosti alfentanilu, případná nutnost úpravy dávky alfentanilu
<u>Ropivakain</u>	Indukce CYP3A4/ eliminace ropivakainu je zrychlená aktivací enzymů CYP, $t_{1/2}$ a AUC ropivakainu ▼	Mírný účinek na kvalitu a trvání lokální anestezie (interakce pouze v případě, že se ropivakain dostane do krevního oběhu)
Antagonisté receptoru pro angiotensin-II		
<u>Losartan</u>	Indukce CYP3A4/ rifampicin urychluje odbourávání losartanu a jeho aktivního metabolitu aktivací CYP enzymů, AUC losartanu ▼ (o 35 %). $t_{1/2}$ losartanu ▼ (o 50 %), orální odbourávání losartanu je rovněž zvýšeno	Nutnost monitorování krevního tlaku
Antihelmintika		
<u>Prazikvantel</u>	Indukce CYP3A4/ plazmatická koncentrace prazikvantelu ▼	Doporučuje se monitorovat hladinu prazikvantelu
Antiarytmika		
<u>Amiodaron</u> <u>Chinidin</u> <u>Disopyramid</u> <u>Lorkainid</u> <u>Propafenon</u> <u>Tokainid</u>	Indukce CYP3A4/ rifampicin může snižovat plazmatické koncentrace antiarytmik	Je indikováno monitorování srdečního rytmu, případná nutnost úpravy dávky antiarytmik
Antiastmatika		
<u>Theofylin</u>	Indukce CYP3A4/ rifampicin urychluje odbourávání theofylinu	Monitorování hladiny theofylinu v séru, zejména na začátku a konci léčby, případná nutnost úpravy dávky theofylinu
Antibiotika		

Pyrazinamid	Indukce CYP3A4/	Zvýšené riziko poškození jater, monitorování funkce jater
Kotrimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol) -rifampicin	Clearance rifampicinu je snižená, plazmatické hladiny, AUC a $C_{\max}$ rifampicinu jsou zvýšené	Zvýšené riziko poškození jater, monitorování funkce jater
<u>Azithromycin</u> <u>Klarithromycin</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ plazmatické koncentrace azithromycinu a klarithromycinu ▼	Současné podávání se nedoporučuje, možná ztráta účinnosti azithromycinu a klarithromycinu
<u>Chloramfenikol</u> <u>Doxycyklin</u>	Indukce CYP3A4 / plazmatické koncentrace doxycyklinu a chloramfenikolu ▼	Ztráta účinnosti doxycyklinu a chloramfenikolu, nutnost zvýšení dávky doxycyklinu a chloramfenikolu
<u>Ciprofloxacin</u> <u>Moxifloxacin</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ odbourávání moxifloxacinu a ciprofloxacinu je zrychleno	Úprava dávky není nutná
<u>Dapson</u>	Indukce CYP3A4/ odbourávání dapsonu je zrychleno	Možná ztráta účinnosti dapsonu, případné zvýšení dávky dapsonu
<u>Linezolid</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ AUC a $C_{\max}$ linezolidu snižené rifampicinem	Možná ztráta účinnosti linezolidu
<u>Metronidazol</u>	Indukce CYP3A4/ eliminace metronidazolu je zrychlená, AUC ▼	Možná ztráta účinnosti metronidazolu, případná úprava dávky metronidazolu
<u>Telithromycin</u>	Indukce CYP3A4/ AUC telithromycinu ▼ (o 86 %), $C_{\max}$ telithromycinu ▼ (79 %)	Současné podávání se nedoporučuje, léčba telithromycinem by se neměla provádět dříve než za 2 týdny po ukončení léčby přípravkem 300 mg / 600 mg EREMFAT i.v.
Anticholinergika		

<u>Darifenacin</u>	Indukce CYP3A4/ rifampicin urychluje odbourávání darifenacinu	Možná ztráta účinnosti darifenacinu, případná nutnost úpravy dávky darifenacinu
Antidepresiva		
<u>Amitriptylin</u> <u>Nortriptylin</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ plazmatické koncentrace amitriptylinu a nortriptylinu ▼	Možná ztráta účinnosti amitriptylinu a nortriptylinu; úprava dávky amitriptylinu a nortriptylinu může být potřebná
<u>Citalopram</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ rifampicinem urychluje odbourávání citalopramu	Možné zhoršení kontroly základního neurologického onemocnění
<u>Mirtazapin</u>	Indukce CYP3A4/ zvýšená clearance mirtazapinu	Možná ztráta účinnosti mirtazapinu, případná nutnost zvýšení dávky mirtazapinu
<u>Sertralin</u>	Indukce CYP3A4/ metabolismus sertralínu ▲	Ztráta účinnosti a možné zhoršení úzkostné symptomatiky, případná nutnost zvýšení dávky sertralínu
Antidiabetika		
<u>Inzulín a deriváty</u> <u>Deriváty sulfonylurey</u> <u>Biguanidy</u> <u>Glinidy</u> <u>Inhibitory DPP4</u>	Indukce CYP3A4/ účinek antidiabetik může být rifampicinem jak zvýšený, tak snížený	Monitorování hodnot glykémie, případná nutnost úpravy dávky antidiabetik
Antiepileptika		
<u>Karbamazepin</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ rifampicin urychluje metabolismus karbamazepinu	Pečlivý klinický dohled je nutný, nutnost stanovení hladiny karbamazepinu, případná nutnost úpravy dávky karbamazepinu
<u>Lamotrigin</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ AUC a $t_{1/2}$ lamotriginu jsou rifampicinem sníženy ▼	Možná ztráta účinnosti lamotriginu, případná nutnost zvýšení dávky lamotriginu

<u>Fenytoin</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ rifampicin urychluje metabolismus fenytoinu	Pečlivé monitorování je nezbytné, zejména na začátku a konci léčby, stanovení plazmatických hladin fenytoinu, případná nutnost úpravy dávky fenytoinu
<u>Kyselina valproová</u>	Indukce CYP3A4/ rifampicin zvyšuje clearance, a tím snižuje plazmatickou koncentraci kyseliny valproové	Pečlivé monitorování je nezbytné, zejména na začátku a konci léčby, případná nutnost úpravy dávky kyseliny valproové
Antihistaminika		
<u>Cimetidin</u> <u>Ranitidin</u>	Zrychlené odbourávání cimetidinu a ranitidinu	Možná ztráta účinnosti cimetidinu a ranitidinu
<u>Fexofenadin</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ plazmatická koncentrace fexofenadinu ▼	Případná nutnost úpravy dávky fexofenadinu
Antikoagulancia		
<u>Rivaroxaban</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ plazmatická koncentrace rivaroxabanu ▼	Současné podávání se nedoporučuje, nutnost zvýšení dávky rivaroxabanu
<u>Apixaban</u> <u>Dabigatran</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ plazmatická koncentrace apixabanu a dabigatranu ▼	Současné používání se nedoporučuje
<u>Fenprokumon, warfarin a jiné kumariny</u>	Indukce CYP3A4 / rifampicin urychluje metabolismus těchto látek v těle	Mělo by být zamezeno současnému podávání, možná ztráta účinnosti fenprokumonu, warfarinu a jiných kumarinů, pečlivé monitorování hodnot protrombinového času (Quick) a INR, zejména na začátku a na konci léčby, případná nutnost úpravy dávky fenprokumonu, warfarinu a jiných kumarinů

Antimykotika		
<u>Kaspofungin</u>	Indukce P-gp/ plazmatická koncentrace kaspofunginu ▼	Ztráta účinnosti kaspofunginu, nutnost zvýšení dávky kaspofunginu
<u>Flukonazol</u>	Indukce CYP3A4/ rifampicin snižuje AUC, C_{max} a plazmatickou koncentraci flukonazolu	Mělo by se použít alternativní antimykotikum, možná ztráta účinnosti flukonazolu, pečlivé monitorování, případná nutnost úpravy dávky flukonazolu
<u>Itrakonazol</u> <u>Ketokonazol</u>	Indukce CYP3A4/ AUC, C_{max} a plazmatické koncentrace itrakonazolu a ketokonazolu jsou sniženy	Současné podávání se nedoporučuje
<u>Vorikonazol</u>	Indukce CYP3A4/ C_{max} a AUC vorikonazolu jsou sníženy o 93 %, resp. 96 %t	Selhání léčby → kontraindikováno (viz bod 4.3)
<u>Terbinafin</u>	Indukce CYP3A4/ zvýšená clearance terbinafinu	Není třeba žádná úprava dávky
Antiparazitika		
<u>Atovachon</u>	Indukce CYP3A4/ plazmatická koncentrace atovachonu je snížena o 52 %	Současné podávání se nedoporučuje

<u>Chinin</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ zrychlená eliminace chininu, $t_{1/2}$ chininu ▼	Nutnost sledování hladiny chininu a monitorování srdeční činnosti, zejména také na konci léčby přípravkem EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg, případná nutnost zvýšení dávky chininu
<u>Chlorochin</u> <u>Hydroxychlorochin</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ rifampicinu může zrychlit metabolismus chlorochinu a hydroxychlorochinu	Možná ztráta účinnosti chlorochinu a hydroxychlorochinu, pečlivé monitorování nutné
<u>Ivermektin</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ plazmatická koncentrace ivermektinu ▼	Možná ztráta účinnosti ivermektinu
<u>Meflochin</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ plazmatická koncentrace meflochinu ▼ snížena 19 %	Možná ztráta účinnosti meflochinu, případná nutnost úpravy dávky meflochinu, pečlivé monitorování, a to i po vysazení léčby přípravkem EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg, riziko rozvoje meflochinové rezistence ▲
Betablokátory		
<u>Atenolol</u> <u>Bisoprolol</u> <u>Karvedilol</u> <u>Celiprolol</u> <u>Metoprolol</u> <u>Nadolol</u> <u>Talinolol</u> <u>Tertatolol</u> Pravděpodobně jiné betablokátory odbourávané v játrech	Indukce CYP3A4/ rifampicin může snižovat plazmatickou koncentraci betablokátorů	Je indikováno monitorování srdeční činnosti, případná nutnost úpravy dávky betablokátorů
Blokátory kalciových kanálů		
<u>Amlodipin</u> <u>Diltiazem</u> <u>Lerkandipin</u> <u>Manidipin</u> <u>Nifedipin</u>	Indukce CYP3A4/ plazmatická koncentrace blokátorů kalciových kanálů ▼	Možná ztráta účinnosti blokátorů kalciových kanálů; pokud je nutná úprava dávky inhibitorů kalciových kanálů, je třeba po vysazení přípravku

<u>Nilvadipin</u>		EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg
<u>Nisoldipin</u>		zajistit další úpravu dávky
<u>Verapamil</u>		
Antagonista chemokinového receptoru 5		
<u>Maravirok</u>	Indukce CYP3A4/ rifampicin snižuje $C_{\max}$ maraviroku o 66 % a AUC maraviroku o 63 %	Nutnost pečlivého monitorování, možná ztráta účinnosti maraviroku, nutnost úpravy dávky maraviroku
Inhibitory COX-2		
<u>Celecoxib</u> <u>Etorikoxib</u> <u>Rofekoxib</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ rifampicin urychluje metabolismus celecoxibu, etorikoxibu a rofekoxibu	Monitorování, případná nutnost úpravy dávky celecoxibu, etorikoxibu a rofekoxibu; další úprava dávky by měla být zajištěna po vysazení přípravku EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg
Antagonisté endotelinu		
<u>Bosentan</u>	Indukce CYP3A4/ ovlivnění resorpce a metabolismu bosentanu; na začátku terapie existuje význačné zvýšení průběžných hladin bosentanu po iniciálním podání rifampicinu; v ready state převažuje účinek rifampicinu na metabolismus bosentanu, čímž způsobuje snížení plazmatické koncentrace	Pečlivé monitorování, nutnost kontroly funkce jater
Protizánětlivé léky		

<u>Sulfasalazin</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ snížená plazmatická koncentrace sulfapyridinu, metabolitu sulfasalazinu	Možná ztráta účinnosti sulfasalazinu, monitorování nutné
Glukokortikoidy		
<u>Budesonid</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ plazmatické koncentrace budesonidu může být rifampicinem snížena	Pečlivé monitorování, účinek budesonidu může být snížen
<u>Kortison</u> <u>Dexamethason</u> <u>Fludrokortison</u> <u>Hydrokortison</u> <u>Metyprednisolon</u> <u>Prednison</u> <u>Prednisolon</u>	Indukce CYP3A4/ plazmatické koncentrace kortizonu, dexamethazonu, fludrokortizonu, hydrokortizonu, metyprednisolonu, prednisonu a prednisolonu mohou být rifampicinem sníženy	Pečlivé monitorování; případná nutnost úpravy dávky glukokortikoidů na začátku a konci terapie
Srdeční glykosidy		
<u>Digitoxin</u> <u>Digoxin</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ plazmatické koncentrace digitoxinu a digoxinu mohou být rifampicinem sníženy	Pečlivé monitorování činnosti srdce a stanovení hladin srdečních glykosidů v séru, případná nutnost úpravy dávky digoxinu a digitoxinu
Hormonální antikoncepce		
<u>Norethisteron</u> <u>Mestranol</u> <u>Ethinylestradiol</u>	Indukce CYP3A4/ rifampicin urychluje odbourávání kontraceptiv	Snížená účinnost; doporučují se další nehormonální antikoncepční metody, jsou možné odchylky menstruace
Hormony		
<u>Levotyroxin</u>	Indukce CYP3A4/ plazmatická koncentrace levotyroxinu ▼, hladina tyreotropinu ▲	Doporučuje se monitorování hladiny tyreotropinu, případná nutnost úpravy dávky

		levotyroxinu na začátku a konci léčby přípravkem EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg
Antagonisté 5-HT₃		
<u>Ondansetron</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ plazmatická koncentrace ondansetronu ▼	Možné snížení antiemetického efektu, případná nutnost úpravy dávky ondansetronu
Inhibitor HIV-1 attachmentu		
<u>Fostemsavir</u>	Indukce CYP3A4/ plazmatická koncentrace temsaviru (aktivní metabolit) ▼	Snížení účinnosti fostemsaviru
Hypnotika		
<u>Zaleplon</u> <u>Zolpidem</u> <u>Zopiklon</u>	Indukce CYP3A4/ plazmatická hladina zaleplonu, zolpidemu a zopiklonu ▼	Možná ztráta účinnosti zaleplonu, zolpidemu a zopiklonu, nutnost monitorování
Imunomodulancia		
<u>BCG vakcína (očkovací látka s Bacillus Calmette Guerin)</u>	Ztráta účinnosti vakcíny (také při použití u karcinomu močového měchýře)	Současné podávání se nedoporučuje
Interferon beta-1a	Indukce CYP3A4 a P-gp/	Zvýšené riziko poškození jater. Pečlivé monitorování, testy jaterní funkce, pokud ALT je > 5x nad normálem, doporučuje se snížení dávky interferonu beta-1a, kterou je možno po normalizaci hodnoty ALT opět zvýšit
Imunosupresiva		
<u>Azathioprin</u> <u>Takrolimus</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ rifampicin urychluje odbourávání azathioprinu a takrolimu	Současné podávání se nedoporučuje, je zde riziko odmítnutí transplantátu
<u>Cyklosporin</u> <u>Everolimus</u> <u>Temsirolimus</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ rifampicin urychluje eliminaci cyklosporinu, everolimu a temsirolimu	Současné podávání se nedoporučuje, je zde riziko odmítnutí transplantátu; pokud je současné užívání nutné, pak pečlivé monitorování plazmatických hladin a úprava dávky cyklosporinu, everolimu a temsirolimu

<u>Sirolimus</u> <u>Mykofenolát</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ rifampicin urychluje eliminaci sirolimu a mykofenolátu, $C_{\max}$ ▼ a AUC ▼ sirolimu a mykofenolátu	Současné podávání se nedoporučuje, je zde riziko odmítnutí transplantátu; pokud je současné užívání nutné, pak pečlivé monitorování plazmatických hladin a úprava dávky sirolimu a mykofenolátu
<u>Leflunomid / teriflunomid</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ plazmatická koncentrace aktivního metabolitu leflunomidu je rifampicinem zvýšena o cca 40 %, z důvodu dlouhého $t_{1/2}$ je možné hromadění leflunomidu	Zvýšené riziko poškození jater, periferní neuropatie, imunosuprese a myelosuprese, před začátkem terapie s leflunomidem zkontrolovat jaterní enzymy a bilirubin, poté provádět kontroly po dobu 6 měsíců minimálně jednou za měsíc a poté v intervalech 6 – 8 týdnů; pacienti s poruchou jater či se zvýšenými hladinami transamináz (ALT) > dvojnásobně vyšší než normál) by leflunomid neměli užívat; vysazení léčby, když je (ALT) > trojnásobek normálu, eliminace aktivního metabolitu leflunomidu cholestyraminem nebo aktivním černým uhlím, monitorování týdně, pokud je třeba, opakovat proplach

Inhibitory integrázy		
<u>Biktegravir</u> <u>Kabotegravir</u>	Indukce CYP3A4/ plazmatická koncentrace ▼	Ztráta účinnosti inhibitorů integrázy, riziko rozvoje rezistence → kontraindikace (viz bod 4.3)
<u>Dolutegravir</u> <u>Raltegravir</u>	Indukce CYP3A4 a UGT1A/ AUC ▼, C_{max} ▼	Ztráta účinnosti dolutegraviru a raltegraviru, nutnost zvýšení dávky
Kontrastní látky		
<u>Rentgenové kontrastní látky</u> (např. na vyšetření žlučníku)	Rifampicin může zpomalovat vyučování rentgenových kontrastních látek žlučí	Testování provádět před ranním podáním přípravku EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg
Hypolipidemika		
<u>Fluvastatin</u>	Indukce CYP3A4/ metabolismus fluvastatinu je rifampicinem zrychlen, C_{max} fluvastatinu (o 59 %) ▼	Možná ztráta účinku fluvastatinu, pečlivé monitorování, případná nutnost zvýšení dávky fluvastatinu
<u>Simvastatin</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ plazmatická koncentrace a biologická dostupnost simvastatinu jsou rifampicinem snížené, C_{max} (o 90 %) ▼, AUC (o 87 %) ▼	Současné užívání se nedoporučuje, pravděpodobná ztráta účinku simvastatinu, při léčbě: pečlivé monitorování, nutnost úpravy dávky
<u>Pravastatin</u>	Indukce P-gp/ orální biologická dostupnost pravastatinu může být u některých pacientů snížena	Možná ztráta účinku pravastatinu, pečlivé monitorování, případná nutnost zvýšení dávky pravastatinu
<u>Atorvastatin</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ plazmatická koncentrace a biologická dostupnost atorvastatinu jsou rifampicinem snížené, AUC (o 78 %) ▼	Možná ztráta účinku atorvastatinu, pečlivé monitorování, ke snížení interakcí se doporučuje stejný čas podání EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg a atorvastatinu
<u>Ezetimib</u>	Indukce P-gp/ účinek ezetimibu může být rifampicinem snížen	Možná ztráta účinku ezetimibu, pečlivé monitorování

Neuroleptika		
<u>Klozapin</u> <u>Kvetiapin</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ rifampicin snižuje plazmatickou koncentraci klozapinu a kvetiapinu	Možná ztráta účinku klozapinu a kvetiapinu; nutnost pečlivého monitorování neurologického stavu, určení hladin klozapinu a kvetiapinu v séru doporučeno případná nutnost zvýšení dávky klozapinu a kvetiapinu
<u>Haloperidol</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ rifampicin urychluje metabolismus haloperidolu	Možná ztráta účinku halo- peridolu; častý monitoring neurologického stavu, případná úprava dávky haloperidolu
<u>Risperidon</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ plazmatická koncentrace risperidonu ▼, AUC (o 72 %) ▼, C _{max} (o 50 %) ▼	Možná ztráta účinku risperidonu, pečlivé monitorování nutné
Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)		
<u>Etravirin</u>	Indukce CYP3A4/ nebylo zkoumáno	Schváleno pouze v kombinaci s kontraindikovanými inhibitory proteáz → kontraindikováno (viz bod 4.3)
<u>Doravirin</u> <u>Nevirapin</u> Rilpivirin	Indukce CYP3A4/ plazmatické koncentrace a AUC NNRTI snižené	Nekompenzovatelná ztráta účinnosti inhibitorů reverzní transkriptázy → kontraindikováno (viz bod 4.3)
<u>Efavirenz</u>	Indukce CYP3A4/ rifampicin snižuje C _{max} a AUC efavirenzu, zvýšené riziko poškození jater	Zvýšené riziko poškození jater, případné zvýšení dávky efavirenzu; pečlivé monitorování hladiny efavirenzu, nutná kontrola jaterních funkcí před a během léčby

Inhibitory nestrukturálních proteinů 5A

<u>Elbasvir</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/	Ztráta účinku
<u>Ledipasvir</u>	$C_{\max}$ a AUC nestrukturálních	→ kontraindikace (viz bod 4.3)
<u>Ombitasvir</u>	proteinů 5A jsou rifampicinem	
<u>Pibrentasvir</u>	snížené	
<u>Velpatasvir</u>		

Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)

<u>Abakavir</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ plazmatická koncentrace abakaviru může být rifampicinem lehce snížená	Klinická relevance neznámá
<u>Tenofovir-alafenamid</u>	Indukce P-gp/ AUC tenofovir-alafenamidu ▼	Případná úprava dávky tenofovir-alafenamidu
<u>Zidovudin</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ $C_{\max}$ zidovudinu (o 43 %) ▼ a AUC zidovudinu (o 47 %) ▼	Pečlivé monitorování účinku zidovudinu vyžadováno, možná ztráta účinnosti; pokud je zidovudin užíván v rámci fungování režimu antiretrovirové terapie, úprava dávky často není nutná; rozhodnutí by měl provést HIV specialista

Inhibitory polymerázy

<u>Dasabuvir</u>	Indukce CYP3A4/ silně snížená plazmatická koncentrace dasabuviru	Ztráta účinku dasabuviru → kontraindikace (viz bod 4.3)
<u>Sofosbuvir</u>	Indukce CYP3A4/ silně snížená plazmatická koncentrace sofosbuviru	Ztráta účinku sofosbuviru → kontraindikace (viz bod 4.3)

Antagonisté opioidů

<u>Naltrexon</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/	Současné podávání se nedoporučuje, zvýšené riziko poškození jater, nutnost kontroly jaterních enzymů
------------------	------------------------	---

Léky proti osteoporóze

<u>Cinakalcet</u>	Indukce CYP3A4/ metabolismus cinakalcetu může být zrychlen	Možná ztráta účinku cinakalcetu, případná nutnost úpravy dávky cinakalcetu
-------------------	--	--

Farmakokinetické boostery

<u>Kobicistat</u>	Indukce CYP3A4/ plazmatická koncentrace ▼	Ztráta účinku Kobicistatu → kontraindikace (viz bod 4.3)
-------------------	--	--

Inhibitory agregace trombocytů		
<u>Klopidogrel</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ rifampicin způsobuje zesílenou aktivaci a účinek klopidogrelu	Pečlivé monitorování nutné, antikoagulační efekt klopidogrelu se zvyšuje, zvýšený sklon ke krvácení
Trankvilizéry		
<u>Benzodiazepiny</u> (např. diazepam, midazolam, triazolam)	Indukce CYP3A4/ metabolismus benzodiazepinů může být rifampicinem zrychlen	Pečlivé monitorování, případná nutnost úpravy dávky benzodiazepinů
<u>Buspiron</u>	Indukce CYP3A4/ plazmatická koncentrace a $t_{1/2}$ bupironu ▼	Anxiolytický efekt bupironu může být snížen, pečlivé monitorování, případná úprava dávky bupironu
Urikosurika		
Probenecid- <u>rifampicin</u>	Probenecid může u některých pacientů zvýšit plazmatickou koncentraci rifampicinu	Zvýšené riziko poškození jater, monitorování hodnot jaterních funkcí
Vitamíny		
<u>Vitamin D</u>	Indukce CYP3A4/ rifampicin snižuje plazmatickou koncentraci vitamínu D	Symptomatické onemocnění kostí lze očekávat pouze po dlouhodobém podávání rifampicinu (> 1 rok); v případě suplementace vitamínu D se požaduje monitorování hladiny sérového kalcia, hladiny fosfátů v séru a renálních funkcí; případná nutnost úpravy dávky vitamínu D
Cytostatika		
<u>Bendamustin</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ rifampicin snižuje plazmatickou hladinu bendamustinu, zatímco plazmatické hladiny aktivních metabolitů bendamustinu rifampicin zvyšuje	Pečlivé monitorování nutné zvýšené koncentrace metabolitů bendamustinu mohou změnit účinek bendamustinu a zvýšit riziko nežádoucích účinků

<u>Bexaroten</u>	Indukce CYP3A4/ plazmatická koncentrace bexarotenu může být rifampicinem snížena	Monitorování nutné
<u>Klofarabin</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/	Současné užívání se nedoporučuje, zvýšené riziko poškození jater, nutné pečlivé monitorování jaterních funkcí
<u>Gefitinib</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ rifampicin urychluje metabolismus gefitinibu	Pečlivé monitorování, případná nutnost úpravy dávky gefitinibu
<u>Imatinib</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ rifampicin snižuje AUC a C _{max} imatinibu o 74 %, resp. 54 %	Současné užívání se nedoporučuje, ztráta účinku imatinibu pravděpodobná
<u>Irinotekan</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ rifampicin urychluje odbourávání irinotekanu, AUC irinotekanu (aktivní metabolity) ▼	Možná ztráta účinku irinotekanu, případná nutnost úpravy dávky irinotekanu
<u>Methotrexat</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/	Současné užívání se nedoporučuje, zvýšené riziko poškození jater nutnost kontroly funkce jater
<u>Pazopanib</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ rifampicin urychluje metabolismus pazopanibu	Současné užívání se nedoporučuje, možná ztráta účinku pazopanibu
<u>Thioguanin</u>	Indukce CYP3A4 a P-gp/ Zvýšené riziko poškození jater	Současné užívání se nedoporučuje, zvýšené riziko poškození jater, nutnost kontroly funkce jater

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy s plodným věkem/antikoncepcí:

Během léčby rifampicinem musí být zabráněno otěhotnění, a musí být proto zavedena/praktikována spolehlivá antikoncepcí (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství:

Rifampicin prochází placentou, koncentrace u plodu dosahují přibližně 12–33 % koncentrace v mateřské krvi. Kvůli opožděné eliminaci mohou být v plodové vodě tekutině přítomny vyšší koncentrace než v mateřské krvi.

Informace v literatuře týkající se teratogenity u člověka jsou rozporuplné. Stanovení teratogenního rizika dále komplikuje fakt, že rifampicin se většinou používá v kombinaci s jinými antituberkulotiky. Dosud bylo zdokumentováno 14 případů malformace u 117 párů matka-dítě exponovaných v prvních 4 měsících gravidity. U novorozenců byla pozorována zvýšená incidence hypoprotrombinémie či krvácivých tendencí. Ve studiích na zvířatech byla zjištěna reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

V případě již přítomné gravidity smí být rifampicin předepsán v prvním trimestru pouze v absolutně nutných případech, protože nelze vyloučit zvýšení rizika malformací. Ve druhém a třetím trimestru smí být rifampicin užíván pouze po pečlivém zvážení poměru benefit/riziko.

Pokud se rifampicin podává v posledních týdnech gravidity, může to vést ke zvýšení krvácivé diatézy u matky a novorozence (viz bod 4.4).

Nicméně léčba aktivní tuberkulózy rifampicinem v těhotenství je v zásadě možná. Pacientka však musí být informována, že po užívání rifampicinu během časně fáze těhotenství nelze s absolutní jistotou vyloučit riziko vzniku malformace.

Pokud k otěhotnění dojde během léčby rifampicinem, není třeba indukovat potrat.

Kojení:

Rifampicin je vylučován do mateřského mléka, ale předpokládá se, že jeho koncentrace, které vstřebá kojenec, jsou příliš nízké na to, aby vyvolaly nežádoucí účinky u kojence.

Nicméně by měl být přípravek EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg používán během kojení pouze po pečlivém vyhodnocení poměru prospěchu a rizika.

Fertilita:

Fertilita u potkanů nebyla po léčbě rifampicinem ovlivněna.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kvůli nežádoucím reakcím, které se mohou možná vyskytnout (viz bod 4.8) může tento přípravek, i když je používán dle návodu, změnit schopnost pohotové reakce v takovém rozsahu, že schopnost řídit a obsluhovat stroje či pracovat bez zajištění pevnou oporou je narušena. To platí zejména v kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Jako nejčastější nežádoucí reakce na léčbu rifampicinem je popisována změna jaterních testů (zejména zvýšení aktivity transamináz), což obvykle není klinicky relevantní a odeznívá s pokračující léčbou. Avšak ve velmi vzácných případech se může vyskytnout také symptomatická hepatitida, která může mít v

některých případech smrtelný průběh.

Dalšími častými nežádoucími účinky léčby rifampicinem jsou hypersenzitivní reakce a gastrointestinální obtíže.

V místě aplikace infuze může při parenterálnímu podávání přípravku EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg dojít k iritaci žíly, zejména při dlouhodobém podávání infuzního roztoku.

Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až <1/10)	Méně časté (≥ 1/1.000 až <1/100)	Vzácné (≥ 1/10.000 až <1/1.000)	Velmi vzácné (<1/10.000)	Není známo (četnost nelze na základě dostupných údajů odhadnout)
Onemocnění krve a lymfatického systému					
			eozinofilie, leukopenie, granulocytopenie, trombocytopenie, trombocytopenic- ká purpura, hypoprotrombiné mie, hemolytická anémie, diseminovaná intravaskulární koagulopatie		

Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až <1/10)	Méně časté (≥ 1/1.000 až <1/100)	Vzácné (≥ 1/10.000 až <1/1.000)	Velmi vzácné (<1/10.000)	Není známo (četnost nelze na základě dostupných údajů odhadnout)
Onemocnění imunitního systému					
	Mírná reakce z přecitlivělosti (horečka, erythema exsudativum multiforme, pruri- tus, urtikaria)		Závažné hypersenzitivní reakce jako dušnost, astmatu podobné záchvaty, plicní edém, jiné edémy dokonce anafylaktický šok (viz bod 4.4)	Lupusu podobný syndrom ^a , flu syndrom ^b , těžké alergické kožní reakce jako toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a exfoliativní dermatitida ^c	Lékový exantém s eozinofilii a systémovými symptomy (DRESS),
Endokrinní onemocnění					
			Poruchy menstruace ^d , addisonská krize u pacientů s Addisonovou chorobou		
Poruchy metabolismu a výživy					
					Porfyrie (viz bod 4.4)
Psychiatrická onemocnění					
				Zmatenost, psychózy	
Onemocnění nervového systému					
				Ataxie, neschopnost koncentrace, bolesti hlavy, únava, závratě, parestézie	

Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až <1/10)	Méně časté (≥ 1/1.000 až <1/100)	Vzácné (≥ 1/10.000 až <1/1.000)	Velmi vzácné (<1/10.000)	Není známo (četnost nelze na základě dostupných údajů odhadnout)
Oční onemocnění					
			rozmažené vidění, ztráta zraku, optická neuritida		Hnědočervené zbarvení slz
Onemocnění gastrointestinálního traktu					
	Nechutenství, bolesti žaludku, nevolnost, zvracení, nadýmání, průjem		Akutní zánět slinivky (viz také bod 4.4)	Antibiotiky vyvolaný zánět střeva (pseudo-membranózní enterokolitida), průjem způsobený <i>Clostridium difficile</i> (viz bod 4.4)	
Onemocnění jater a žlučníku					
Zvýšení jaterních enzymů jako SGOT (AST), SGPT (ALT), alkalické fosfatázy, gamma-glutamyltransferázy		Ikterus, hepatomegalie ^f	Zvýšení hodnoty bilirubinu v krevním séru	Akutní hepatitida (v těžkých případech je možný smrtelný průběh)	
Onemocnění kosterního svalstva, pojivové tkáně a kostí					
			Myopatie	Svalová slabost	
Onemocnění ledvin a močových cest					
			Porucha funkce ledvin	Akutní selhání ledvin	Intersticiální nefritida, tubulární nekróza

Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až <1/10)	Méně časté (≥ 1/1.000 až <1/100)	Vzácné (≥ 1/10.000 až <1/1.000)	Velmi vzácné (<1/10.000)	Není známo (četnost nelze na základě dostupných údajů odhadnout)
Těhotenství, šestinedělí a perinatální onemocnění					
					Postnatální krvácení matky a dítěte ^g
Cévní onemocnění					
					Leukocytoklastická vaskulitida
Obecná onemocnění a potíže v místě aplikace					
					Iritace žil

^as horečkou, slabostí, bolestmi svalů a kloubů a výskytem antinukleárních protilátek

^bve spojení s intermitentním nebo po nepravidelném podávání rifampicinu, příznaky podobné „lupus-like“ syndromu (viz také bod 4.4)

^c pozorovaná v souvislosti s kombinovanou léčbou antituberkulotiky s rifampicinem a dalšími látkami; reakce nebylo možné připsat s jistotou jedné z účinných látek

^d v důsledku ovlivnění metabolismus steroidních hormonů rifampicinem

^e způsobené vlastní barvou rifampicinu a neškodné (viz také bod 4.4)

^f většinou přechodný jev

^g při podávání během posledních týdnů těhotenství (viz také body 4.4 a 4.6)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Po akutním předávkování byly hlášeny následující příznaky:

- nauzea, zvracení (zbarvení žaludečního obsahu), svědění, bolest v celém břiše, cholestáza
- kůže, skléra a sliznice mohou vykazovat žluto-oranžové zbarvení
- mohou být zbarveny další exkrementy (moč, stolice)
- extrémní předávkování může vést k neklidu, dušnosti, tachykardii, generalizovaným křečím a zástavě dýchání a oběhu.

Léčba intoxikace

Po podání pravděpodobně toxických dávek nebo po perorálním podání pravděpodobně toxických dávek (např. v případě nesprávného podání) přípravku EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg musí být ihned náležitě zajištěna vhodným způsobem eliminace léčivého přípravku (např. výplachem žaludku, podáním aktivního uhlí). Další léčba je symptomatická. Monitorování funkce jater a krevního obrazu je nezbytné (viz bod 4.4).

Hemodialýzou ani peritoneální dialýzou se nedosáhne významného snížení sérových koncentrací rifampicinu.

Pokud je třeba, musí být zahájena celková podpůrná opatření k zachování vitálních funkcí.

Je nutno zvážit navázání kontaktu s toxikologickým pracovištěm

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: rifampicin je semisyntetické antibiotikum, které patří do ansamycinové skupiny a je zvláště účinné proti mykobateriím.

ATC kód: J04AB02

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku je založen na vazbě na bakteriální RNA polymerázu, a tudíž na inhibici syntézy bakteriálních proteinů.

Působí na intracelulární i extracelulární organismy. Jeho optimální účinek je v neutrálním nebo alkalickém prostředí (obvykle extracelulárně); méně účinný je v kyselém rozmezí (intracelulárně nebo v kaseózní tkáni).

Rifampicin má baktericidní účinek na proliferující organismy, u organismů v klidové fázi je jeho účinek výrazně menší.

Spektrum účinku rifampicinu zahrnuje původce tuberkulózy *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* a další členy komplexu *Mycobacteria tuberculosis*, netuberkulózní mykobakteria a další bakteriální druhy.

I když je rifampicin účinný i na nemykobakteriální patogeny jiných infekcí, než které jsou uvedeny v sekci 4.1, měl by se používat pro léčbu těchto infekčních onemocnění pouze ve výjimečných odůvodněných případech a podobně též pouze jako část kombinované léčby, aby se nezhoršila situace týkající se rezistence na rifampicin. Nároky na tento léčivý přípravek se uplatňují pouze pro léčbu všech forem tuberkulózy.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah s ohledem na *Mycobacterium tuberculosis*

Rifampicin vykazuje baktericidní účinek na *Mycobacterium tuberculosis* závislý na koncentraci. Rozsah baktericidního účinku závisí hlavně na poměru mezi AUC (plocha pod křivkou; plocha pod křivkou koncentrace-čas) a minimální inhibiční koncentrací (MIC).

Mechanismus rezistence

U *M. tuberculosis* je rezistence na rifampicin spojena s mutacemi v genu *rpoB*. Tento gen kóduje beta-subjednotku bakteriální DNA-dependentní RNA polymerázy. Mutace tohoto genu má za následek vysokou jednostupňovou rezistenci vůči rifampicinu u *M. tuberculosis*. Existuje zkřížená rezistence s rifabutinem a rifapentinem a dalšími chemicky příbuznými látkami.

Rozvoj rezistence u netuberkulózních mykobakterií je rovněž spojen s mutacemi v genu *rpoB* (např.

Mycobacterium kansasii), je však také známo, že na rozvoji rezistence na rifampicin se podílejí i další mechanismy.

Také u meningokoků je důvodem výskytu rezistence mutace v genu *rpoB*, přičemž izoláty rezistentní na rifampicin se zatím vyskytly jen vzácně.

Monoterapie indukuje rychlý rozvoj rezistence („one-step“ rezistence) u mykobakterií i dalších patogenů.

Vyšetření citlivosti

Pro bakterie tuberkulózy je podle DIN standardů 32,0 mg/l rifampicinu nejnižší koncentrací (nebo: kritickou koncentrací) v kultivačním médiu (Löwenstein-Jensen kultivační médium), při níž růst svědčí pro rezistenci na rifampicin. Tato kritická koncentrace je výše než MIC a znamená klinickou rezistenci.

Prevalence získané rezistence

U tuberkulózních patogenů s bakterií *Mycobacterium tuberculosis*, s níž se setkáváme nejčastěji a která je nejčastěji hlášeným patogenem z komplexu *Mycobacterium tuberculosis* (jenž zahrnuje *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanus*, *Mycobacterium microti*), kolísá prevalence získané rezistence vůči rifampicinu podle lokality a v průběhu času. Podle údajů hlášených v souladu s německým zákonem o ochraně proti infekcím hlásí Institut Roberta Kocha míru rezistence v Německu 2,0 % (2010), 2,1 % (2011), 2,4 % (2012), 3,6 % (2013) a 3,4 % (2014). To znamená, že tuberkulózní patogeny jsou na rifampicin obvykle citlivé. Při volbě terapeutického režimu by měla být ve všech případech vyhledána rada odborníka.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pokud jde o farmakokinetické parametry, není na začátku léčby nebo po jednotlivém podání rozdíl mezi perorálním a intravenózním podáním. To se změní po několika týdnech užívání. Kvůli autoindukci jaterních enzymů se clearance rifampicinu zvýší, což značně snižuje biologickou dostupnost po perorálním podání ve srovnání s podáním cestou intravenózní infuze.

Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je asi 70–90 %. Účinná látka vykazuje dobrý průnik do buněk a tkání, což se odráží ve vysokém objemu distribuce, který je více než 1 l/kg. Až více než 20x vyšší koncentrace se nacházejí v játrech a až 5x vyšší koncentrace v ledvinách v porovnání se sérem.

Pouze přibližně 25 % rifampicinu je negativně ionizováno při pH krve, rychlá distribuce z krevní plazmy do jiných tělesných tekutin a tkání je částečně vysvětlena dobrou rozpustností v tucích.

50–70 % koncentrace v séru lze dosáhnout ve svalové tkáni a 10–20 % v kostech. V obsahu kaseózně změněné kaverny jsou koncentrace nižší než v séru. Nižší koncentrace, než v séru se nacházejí v mozkomíšním moku (10–85 %), pleurální tekutině (5–40 %), ve sputu (až 20 %) a ve slinách (až 15 %). V potu a ve slinách se nachází jen stopy rifampicinu.

Rifampicin prochází placentární bariérou a koncentrace dosažené ve fetální krvi zhruba odpovídají 1/3 koncentrace v krvi mateřské. K akumulaci rifampicinu dochází také v amniotické tekutině (viz bod 4.6). Průchod bariérou mezi krví a mlékem vede k tomu, že koncentrace v mateřském mléce jsou přibližně 10 - 25 % z koncentrace v krvi.

Biotransformace

Rifampicin se u lidí štěpí v játrech, hlavním metabolitem je 25-deacetyl-rifampicin. Výsledkem indukce mikrozomálních enzymů P450 je to, že rychlost metabolismu se při opakovaném podávání rifampicinu

zvyšuje, což vede k posunu z renálního vylučování ve prospěch biliárního vylučování. Současně se tímto procesem zkrátí poločas v séru.

Mikrobiologický účinek hlavního metabolitu nebyl zatím dostatečně prozkoumán.

Eliminace

Iniciální poločas rifampicinu může být 3 - 6 - 16 hodin. To je ovlivněno enterohepatálním oběhem látky. Kvůli výše popsané enzymové indukci se poločas během prvních týdnů léčby zkracuje. Rifampicin a jeho hlavní metabolit 25-deacetyl-rifampicin jsou vylučovány převážně hepatobiliární cestou (přibližně 70 - 80 % celkové clearance). Přibližně 10–15 % podané látky se vyloučí močí; poměr rifampicinu a 25-deacetyl-rifampicinu je stejný.

Renální clearance dosahuje přibližně 1/8 rychlosti glomerulární filtrace.

Linearita/nelinearita

Rifampicin vykazuje nelineární farmakokinetiku.

Farmakokinetika u specifických skupin pacientů

Eliminace při poruše funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater jsou plazmatické koncentrace zvýšené a eliminační poločas je prodloužený (viz bod 4.2).

Eliminace při poruše funkce ledvin

Eliminace rifampicinu není renální dysfunkcí ovlivněna (viz bod 4.2).

Dialyzovatelnost

Hemodialýzou ani peritoneální dialýzou se nedosáhne signifikantního snížení koncentrací rifampicinu v séru.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejsou žádné údaje ze studií chronické toxicity, které by svědčily pro to, že by se mohly vyskytnout dosud neznámé nežádoucí reakce u člověka.

Mutagenita a karcinogenita

V bakteriálních testech genotoxicity byl rifampicin negativní. Testy *in vitro* na lidských a jiných savcích buňkách však vykazovaly protichůdné výsledky, stejně tak dosud provedené testy *in vivo*. Mutagenní potenciál rifampicinu nelze na základě dosud provedených studií přesvědčivě stanovit.

Celoživotní („lifetime“) studie na potkanech a myších neodhalily žádný relevantní důkaz karcinogenního potenciálu rifampicinu.

Reprodukční toxicita

Ve studiích provedených v tomto ohledu se vyskytly fetotoxické účinky u potkanů od 100 mg/kg/den a malformace u potkanů a myši (CNS, spina bifida, anencefalie, rozštěp patra) od 150 mg/kg/den.

Fertilita a perinatální a postnatální vývoj nebyly u potkanů nepříznivě ovlivněny.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

EREMFAT i.v. 300 mg:
Natrium-askorbát 5 mg (jako stabilizátor)

EREMFAT i.v. 600 mg:
Natrium-askorbát 10 mg (jako stabilizátor)

6.2 Inkompatibility

Čerstvě připravený roztok může být smíchán s následujícími infuzními roztoky: 5% roztok glukózy, 5% roztok fruktózy a izotonický roztok chloridu sodného. Používání jiných infuzních roztoků se nedoporučuje. Rostoky obsahující hydrogenuhličitan sodný a/nebo laktát sodný jsou s rifampicinem fyzikálně nekompatibilní a nesmí být použity.

EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg nesmí být smíchán s Ringerovým roztokem (acetát) + glukóza.
EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg není kompatibilní s cefamandolem, tetracyklinem a doxycyklinem.

Fyzikální inkompatibility (precipitát) byla pozorována mezi neředěným (5 mg/5 ml) nebo ředěným (1 mg/ml ve fyziologickém roztoku NaCl diltiazem hydrochloridem a rifampicinem (6 mg/ml ve fyziologickém roztoku NaCl) při podání stejnou kanylou.

Podobná inkompatibility byla popsána pro směs parenterálních roztoků tramadolu a rifampicinu.

Kombinace 1 lahvičky přípravku STREPTO-Fatol s 1 lahvičkou přípravku EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg a 500 ml 5% glukózy nebo fyziologického roztoku jsou stabilní při pokojové teplotě po dobu 4 hodin (viz bod 6.3).

Smíchané infuze přípravku STREPTO-Fatol a přípravku EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg a přípravku ISOZID 0,5 N **nejsou** kompatibilní.

Směs přípravku EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg s více než jedním dalším antituberkulotikem v infuzním roztoku nelze doporučit. Dokud nebudou k dispozici další studie, neměl by se přípravek EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg mísit s infuzními roztoky nebo kombinačními partnery jiným způsobem, než bylo uvedeno výše.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Tento léčivý přípravek nesmí být použit po uplynutí doby použitelnosti.

Doba použitelnosti po rekonstituci:

Roztok připravený za aseptických podmínek z prášku a vody pro injekce lze uchovávat po dobu 48 hodin, pokud je skladován v chladničce.

Připravené infuzní roztoky lze uchovávat při pokojové teplotě po dobu 4 hodin. Infuzní roztoky připravené k aplikaci musí být tedy použity bezprostředně, v podobě intravenózní kapénkové infuze.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého skla

EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg je k dispozici v následujících velikostech balení:

EREMFAT i.v. 300 mg

Originální balení - 1 injekční lahvička s práškem pro infuzní roztok

Nemocniční balení - 10 injekčních lahviček s práškem pro infuzní roztok

EREMFAT i.v. 600 mg

Originální balení - 1 injekční lahvička s práškem pro infuzní roztok

Nemocniční balení - 10 injekčních lahviček s práškem pro infuzní roztok

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku (a jiné zacházení)

Příprava infuzního roztoku:

Pro přípravu infuzního roztoku k aplikaci se injikuje 5 ml (EREMFAT i.v. 300 mg) nebo 10 ml (EREMFAT i.v. 600 mg) vody pro injekce do injekční lahvičky s práškem, která se potom po dobu půl minuty intenzivně protřepává.

Poté, co pěna úplně opadne, se musí roztok rifampicinu ihned přidat ke 250 ml (EREMFAT i.v. 300 mg) nebo k 500 ml (EREMFAT i.v. 600 mg) infuzního roztoku. Jako infuzní roztok je možné použít fyziologický roztok chloridu sodného, 5% roztok glukózy nebo 5% roztok fruktózy (viz. bod 6.2).

Pokud se mají podat dávky nižší nebo vyšší než 300 mg nebo 600 mg, odebere se parciální množství roztoku připraveného z prášku pro infuzní roztok ve vodě pro injekce. Pro doplnění k vyšším dávkám se pak toto množství přidá k infuzátu pouze spolu s další dávkou.

Připravené roztoky pro infuzi lze skladovat při pokojové teplotě po dobu 4 hodin. Roztok pro infuzi připravený k aplikaci se tudíž musí bezprostředně použít v podobě i.v. kontinuální kapací infuze (viz bod 6.4).

Pokud se kombinuje se streptomycin sulfátem, mělo by být vzato v úvahu následující. EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg (rozpuštěný ve vodě pro injekce) a STREPTO-Fatol (rozpuštěný ve vodě pro injekce) musí být nataženy zvlášť a zvlášť injikovány do infuzního roztoku.

Upozornění pro manipulaci s přípravkem EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg:

Ošetřovatelský personál by se měl vyvarovat kontaktu s rifampicinem, protože v ojedinělých případech byly u osob připravujících a podávajících infuzní roztoky pozorovány alergické reakce v obličeji a na rukou.

Veškerý nespotřebovaný léčivý přípravek či odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlín
Telefon +49 30 338427-0
e-mail info.germany@esteve.com

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EREMFAT i.v. 300 mg: 3260.00.02

EREMFAT i.v. 600 mg: 3260.01.02

9 DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

18. 02. 2009

10 DATUM REVIZE TEXTU

11.2021

11. OBECNÁ KLASIFIKACE PRO DODÁVÁNÍ

Léčivý přípravek pouze na lékařský předpis