

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BENEMICIN 150 mg tvrdé tobolky

BENEMICIN 300 mg tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

BENEMICIN 150 mg: jedna tvrdá tobolka obsahuje 150 mg rifampicinu.

BENEMICIN 300 mg: jedna tvrdá tobolka obsahuje 300 mg rifampicinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky

Červené tvrdé želatinové tobolky obsahující červený až červenohnědý prášek s viditelnými bílými tečkami.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Rifampicin se užívá k antibiotické léčbě:

- všech typů tuberkulózy (*Mycobacterium tuberculosis*) nově diagnostikované i relabující, vždy v kombinaci s jinými antituberkulotiky: izoniazidem, pirazinamidem, jakož i streptomycinem nebo ethambutolem,
- lepry (*Mycobacterium leprae*).

**Ve výjimečných případech**, pokud je původce rezistentní na jiná antibiotika, může být rifampicin použit k léčbě:

- nosičství bakterie *Neisseria meningitidis* za účelem předcházení vzplanutí invazivního meningokokového onemocnění,
- těžkých stafylokokových infekcí (*Staphylococcus spp.*), v kombinaci s jinými antibiotiky účinnými v daném případě,
- legionelózy (*Legionella pneumophila*). Aby se zabránilo vzniku rezistentních kmenů infekčních organismů, má se rifampicin užívat v kombinaci s jiným antibiotikem vhodným proti infekci.

**Pozor!** Vzhledem k možnosti rychle se vyvíjející rezistence mykobakterií na rifampicin je třeba před začátkem léčby otestovat citlivost bakteriálního kmene na rifampicin a toto opakovat několikrát i v průběhu léčby.

V případě zjištění rezistence k rifampicinu a nedostatečného klinického efektu léčby je třeba modifikovat schéma podávání léčiv, přičemž je nutné vzít v úvahu oficiální doporučení ohledně antibakteriální léčby.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### **Dospělí**

obvyklá dávka je **10 mg/kg tělesné hmotnosti (dále jen těl. hm./den)**

- osobám o tělesné hmotnosti nižší než 50 kg se podává 450 mg/den,

- osobám o tělesné hmotnosti vyšší než 50 kg se podává 600 mg/den.

Výše uvedené dávky se podávají při léčbě trvalé i přerušované – tj. 2 až 3krát týdně.

### **Pediatrická populace**

Obvyklá dávka je **10 až 20 mg/kg těl. hm./den**

**Pozor! Při léčbě TBC** nepodávat dávky vyšší než 600 mg/den. Vyšší dávky rifampicinu jsou pacienty špatně snášeny a nemají lepší léčebný účinek.

Při léčbě stafylokokových infekcí je možno použít dávku 900 mg/den.

### **Porucha funkce jater**

U pacientů s poruchou funkce jater nemá denní dávka překročit 8 mg/kg těl. hm./den.

### **Porucha funkce ledvin**

U pacientů s poruchou funkce ledvin nemá denní dávka překročit 600 mg.

### **Starší pacienti**

Starším pacientům, zvláště se současnou poruchou funkce jater, je třeba rifampicin podávat se zvláštní opatrností.

### Způsob podání

Rifampicin se podává současně s jinými antituberkulotiky.

Přípravek se užívá jednou denně nalačno přibližně 1 hodinu před jídlem nebo nejdříve 2 hodiny po jídle, zapíjí se sklenicí vody.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné rifamyciny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Akutní onemocnění jater, ikterus nebo těžká porucha funkce jater.

Rifampicin je kontraindikován u pacientů současně užívajících atovachon, prazikvantel, vorikonazol, inhibitory HIV proteázy jako např. sachinavir/ritonavir a u následujících léčiv k léčbě hepatitidy C: daklatasvir, ledipasvir a simeprevir (viz bod 4.5.).

Rifampicin je kontraindikován s léčivými přípravky, které jsou silně ovlivněny jeho schopností indukovat enzymy metabolizující léčiva a transportéry, jako jsou: lurasidon, sofosbuvir, antiretrovirotika: kabotegravir, fostemsavir a lenacapavir (viz bod 4.5).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Rifampicin má být podáván pod kontrolou pneumologa nebo jiného lékaře odpovídající specializace.

Během léčby musí být pacienti nejméně jednou za měsíc kontrolováni s ohledem na výskyt příznaků týkajících se nežádoucích účinků.

### *Porucha funkce ledvin*

V případě poruchy funkce ledvin je třeba opatrnosti, denní dávka nemá překročit 600 mg (viz bod 4.2).

### *Vliv na jaterní funkce/monitorování jaterních funkcí*

Dospělí pacienti léčení na tuberkulózu rifampicinem musí být na začátku léčby podrobeni kontrole hladin jaterních enzymů, hladiny bilirubinu, sérové hladiny kreatininu, krevního obrazu a počtu trombocytů. U dětí nejsou základní testy nutné, pokud není znám komplikující stav nebo pokud není klinické podezření na něj.

Pokud má pacient po vstupní kontrole jaterní funkce a krevní obraz v pořádku, je třeba jaterní testy

opakovat pouze při výskytu horečky, zvracení, žloutenky nebo jiného zhoršení stavu pacienta.

Pacientům s poruchou funkce jater má být rifampicin podáván pouze v nezbytných případech, a to s opatrností a pod přísným lékařským dohledem. U těchto pacientů se doporučují nižší dávky rifampicinu a pečlivé sledování jaterních funkcí, zejména sérové hladiny alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST), má být provedeno před zahájením léčby, pak jednou týdně po dobu dvou týdnů a poté každé dva týdny po dobu následujících šesti týdnů. Pokud se objeví známky hepatocelulárního poškození, má být rifampicin vysazen.

Rifampicin má být rovněž vysazen, pokud se objeví klinicky významné změny jaterních funkcí. Je třeba zvážit použití jiných forem antituberkulózní terapie a jiného léčebného režimu. Pokud se po normalizaci funkce jater znovu zavede léčba rifampicinem, doporučuje se každodenní kontrola parametrů jaterních funkcí.

U pacientů s poruchou funkce jater, u starších pacientů, podvyživených pacientů, a případně u dětí do dvou let věku, se doporučuje zvláštní opatrnost při použití léčebných režimů, ve kterých se současně s rifampicinem užívá isoniazid.

U některých pacientů se v prvních dnech léčby může objevit hyperbilirubinemie zapříčiněná kompeticí mezi rifampicinem a bilirubinem při exkreční činnosti jater. Ojedinelé hlášení ukazující mírný vzestup hladiny bilirubinu a/nebo aminotransferáz není samo o sobě indikací k přerušení léčby; rozhodnutí má být učiněno spíše po zopakování testů, zaznamenání trendů hladin a jejich zvážení ve spojení s klinickým stavem pacienta.

#### *Imunitní reakce*

Vzhledem k možnosti imunitní reakce, včetně anafylaxe (viz bod 4.8) vyskytující se při přerušované léčbě (méně než 2–3krát týdně), mají být pacienti pečlivě sledováni. Pacienti mají být varováni před přerušením léčby.

#### *Vliv na metabolismus endogenních substrátů*

Rifampicin je induktorem enzymů a může zvýšit metabolismus endogenních substrátů včetně adrenálních hormonů, hormonů štítné žlázy a vitamínu D. Izolované případy ukazují na exacerbaci porfyrie při užívání rifampicinu.

#### *Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)*

U pacientů léčených rifampicinem byly hlášeny případy závažných, život ohrožujících nebo fatálních kožních reakcí, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích těchto závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující některou z těchto závažných kožních reakcí, léčba rifampicinem má být okamžitě ukončena a má být zvážena alternativní terapie.

Pokud se u pacienta v souvislosti s podáváním rifampicinu v minulosti závažná kožní reakce, jako např. SJS, TEN, DRESS, vyskytla, nesmí být léčba rifampicinem již znovu zahájena.

#### *Paradoxní léková reakce*

Po počátečním zlepšení tuberkulózy při antimykobakteriální léčbě rifampicinem se mohou příznaky opět zhoršit. U postižených pacientů bylo zjištěno klinické nebo radiologické zhoršení stávajících tuberkulózních lézí nebo vznik nových lézí. Tyto reakce byly pozorovány během několika prvních týdnů nebo měsíců po zahájení léčby tuberkulózy. Kultivace jsou obvykle negativní a takové reakce obvykle neznamenají selhání léčby.

Relaps nebo výskyt nových příznaků tuberkulózy, fyzických a radiologických nálezů u pacienta, který předtím vykazoval zlepšení při vhodné antituberkulózní léčbě, se nazývá paradoxní reakce, tato se

diagnostikuje po vyloučení špatné compliance pacienta k léčbě, rezistence na léky, nežádoucích účinků antituberkulózní léčby, sekundárních bakteriálních/plísňových infekcí.

Příčina této paradoxní reakce je stále nejasná, ale jako možná příčina se předpokládá přehnaná imunitní reakce. Existuje-li podezření na paradoxní reakci, je třeba v případě potřeby zahájit symptomatickou léčbu k potlačení přehnané imunitní reakce. Dále se doporučuje pokračovat v plánované kombinované léčbě tuberkulózy.

Příznaky, které se objeví, jsou obvykle specifické pro postižené tkáně. Možné celkové příznaky zahrnují kašel, horečku, únavu, dušnost, bolest hlavy, lymfadenopatii, ztrátu chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti nebo slabost (viz bod 4.8), krevní abnormality (včetně eozinofilie, jaterních abnormalit). Mohou se objevit i kožní reakce.

Pacienti mají být poučeni, aby v případě zhoršení příznaků okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

Většina těchto reakcí se objevila během 2 dnů až 2 měsíců po zahájení léčby; doba do nástupu se může lišit v závislosti na podmínkách.

*Změna zabarvení zubů, moči, potu, sputa a slz*

Rifampicin může způsobit změnu barvy (na žlutou, oranžovou, červenou, hnědou) zubů, moči, potu, sputa a slz a pacient na to má být předem upozorněn.

Měkké kontaktní čočky mohou být trvale zabarveny (viz bod 4.8).

*Koagulopatie, riziko krvácení*

Rifampicin může způsobit koagulopatii závislou na vitamínu K a závažné krvácení (viz bod 4.8). Zvláště u pacientů s rizikem krvácení se doporučuje sledování výskytu koagulopatie. Pokud je to vhodné (nedostatek vitamínu K, hypoprotrombinemie), je třeba zvážit doplňkové podávání vitamínu K.

*Intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida*

U pacientů užívajících rifampicin k léčbě tuberkulózy byly hlášeny případy ILD nebo pneumonitidy (viz bod 4.8). ILD/pneumonitida je potenciálně fatální onemocnění/porucha. K potvrzení diagnózy ILD/pneumonitidy má být provedeno pečlivé posouzení všech pacientů s akutním nástupem a/nebo nevysvětlitelným zhoršením plicních příznaků (dušnost doprovázená suchým kašlem) a horečkou. Pokud je diagnostikována ILD/pneumonitida, je třeba v případě závažných projevů (respirační selhání a syndrom akutní respirační tísně) rifampicin trvale vysadit a podle potřeby zahájit vhodnou léčbu.

Všichni pacienti s abnormalitami mají podstoupit následná vyšetření, včetně laboratorních testů, pokud je to nutné.

Při podávání rifampicinu je doporučeno vyhýbat se konzumaci alkoholu. Výskyt průjmu během léčby rifampicinem může být příznakem pseudomembranózní kolitidy (polékové).

### **Interference s laboratorními a diagnostickými testy**

Bylo prokázáno, že terapeutické hladiny rifampicinu inhibují standardní testy k vyšetření sérové hladiny folátu a vitamínu B<sub>12</sub>. Proto je třeba zvážit alternativní metody stanovení. Bylo hlášeno přechodné zvýšení hladin bromosulfoftaleinu (BSP) a sérového bilirubinu. Rifampicin může zhoršit biliární exkreci kontrastních látek používaných k vizualizaci žlučníku, a to v důsledku kompetice při vylučování žluči. Tyto testy proto mají být provedeny před ranní dávkou rifampicinu.

Pomocné látky:

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### **Farmakodynamické interakce**

*Sachinavir, ritonavir*

Při současném užívání rifampicinu a kombinace sachinaviru a ritonaviru je potenciálně zvýšeno riziko hepatotoxicity.

Proto je současné užívání rifampicinu se sachinavirem a ritonavirem kontraindikováno (viz bod 4.3 Kontraindikace).

#### *Halothan, isoniazid*

Při současném užívání rifampicinu s halothanem nebo isoniazidem je riziko hepatotoxicity zvýšeno. Současné užívání rifampicinu a halothanu se nedoporučuje. Pacienti užívající rifampicin současně s isoniazidem musí být pečlivě sledováni vzhledem k hepatotoxicitě.

#### *Cefazolin a další cefalosporiny*

Současnému užívání rifampicinu s jinými antibiotiky způsobujícími koagulopatii závislou na vitamínu K, jako je cefazolin (nebo jiné cefalosporiny s N-methyl-thiotetrazolovým postranním řetězcem), je třeba se vyhnout, protože může vést k závažným poruchám koagulace, které mohou být fatální (zejména při vysokých dávkách).

### **Vliv rifampicinu na jiné léčivé přípravky**

#### *Indukce transportérů a enzymů metabolizujících léčiva*

Rifampicin je dobře známý a silný induktor transportérů a enzymů metabolizujících léčiva. Mezi enzymy a transportéry které jsou podle zpráv ovlivněny rifampicinem, patří cytochromy P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 3A4, UDP-glukuronyltransferázy (UGT), sulfotransferázy, karboxylesterázy a transportéry včetně P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu 2 spojeného s mnohočetnou lékovou rezistencí (MRP2). Většina léčiv je substrátem pro jednu nebo více z těchto enzymových nebo transportních drah a tyto dráhy mohou být rifampicinem indukovány současně. Proto může rifampicin urychlovat metabolismus a snižovat působení některých současně podávaných léčiv nebo zvyšovat působení současně podávaného proléčiva (kde je nutná metabolická aktivace) a má potenciál udržovat klinicky významné lékové interakce s mnoha léčivy a napříč mnoha skupinami léků. Při zahájení nebo ukončení podávání souběžně užívaného rifampicinu může být nutná úprava dávkování léků k udržení jejich optimálních terapeutických hladin v krvi.

Příklady léků nebo skupin léků ovlivněných rifampicinem:

- antiarytmika (např. disopyramid, mexiletin, chinidin, propafenon, tokainid),
- antiepileptika (např. fenytoin),
- hormonální antagonisté (antiestrogeny, např. tamoxifen, toremifen, gestinon),
- antipsychotika (např. haloperidol, aripiprazol),
- antikoagulancia (např. kumariny),
- antivirotika (např. sachinavir, indinavir, efavirenz, amprenavir, nelfinavir, atazanavir, lopinavir, nevirapin, zidovudin),
- barbituráty,
- beta-blokátory (např. bisoprolol, propranolol),
- anxiolytika a hypnotika (např. diazepam, benzodiazepiny, zopiklon, zolpidem),
- blokátory kalciových kanálů (např. diltiazem, nifedipin, verapamil, nimodipin, isradipin, nikardipin, nisoldipin),
- antibakteriální léčiva (např. chloramfenikol, klarithromycin, dapson, doxycyklin, fluorochinolony, telithromycin),
- kortikosteroidy,
- srdeční glykosidy (digitoxin, digoxin),
- klofibrát,
- imunosupresiva (např. cyklosporin, sirolimus, takrolimus),
- irinotekan,
- hormon štítné žlázy (např. levothyroxin),

- losartan,
- analgetika (např. methadon, narkotická analgetika),
- prazikvantel, atovachon, lurasidon,
- chinin,
- riluzol,
- selektivní antagonisté 5-HT<sub>3</sub> receptorů (např. ondansetron),
- statiny metabolizované CYP 3A4 (např. simvastatin),
- theofylin,
- tricyklická antidepresiva (např. amitriptylin, nortriptylin),
- cytostatika (např. imatinib),
- diuretika (např. eplerenon)

*Antivirotika k léčbě hepatitidy C (např. daklatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir, ledipasvir)*  
Současnému užívání antivirotik proti hepatitidě C a rifampicinu je třeba se vyhnout.

#### *Morfin*

Rifampicin může snížit plazmatické koncentrace morfinu. Během léčby rifampicinem a po jejím ukončení je třeba monitorovat analgetický účinek morfinu a upravit dávky morfinu.

#### *Klopidogrel*

Zvyšuje expozici aktivnímu metabolitu. Rifampicin silně indukce CYP2C19, což má za následek jak zvýšenou hladinu aktivního metabolitu klopidogrelu, tak inhibici trombocytů, což může zejména zvýšit riziko krvácení. Z preventivních důvodů není doporučeno současné užívání klopidogrelu a rifampicinu.

#### *Dapson*

Bylo rovněž prokázáno, že rifampicin zvyšuje clearance dapsonu a produkci hydroxylaminového metabolitu dapsonu, což by mohlo zvýšit riziko methemoglobinemie, hemolytické anémie, agranulocytózy a hemolýzy.

#### *Systémová hormonální antikoncepce včetně estrogenů a gestagenů*

Léčba rifampicinem snižuje systémovou expozici perorálním kontraceptivům. Pacientky užívající perorální kontraceptiva mají v době léčby rifampicinem používat alternativní, nehormonální metody antikoncepce.

#### *Amlodipin*

Rifampicin je silným induktorem CYP3A4, proto se při souběžné léčbě s amlodipinem (substrát CYP3A4) mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Během souběžné léčby a po ní je nutné monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky amlodipinu.

#### *Antidiabetika (např. chlorpropamid, tolbutamid, sulfonylurea, rosiglitazon)*

Kontrola diabetu může být obtížnější.

#### *Antimykotika (např. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol)*

Současné užívání ketokonazolu a rifampicinu vedlo ke snížení sérových koncentrací obou léčivých látek.

Pokud je do léčby zařazena kyselina aminosalicyllová i rifampicin, mají být podávány s odstupem nejméně 8 hodin, aby byla zajištěna jejich dostatečná hladina v krvi.

Rifampicin je kontraindikován s léčivými přípravky, které jsou silně ovlivněny jeho schopností indukovat enzymy metabolizující léčiva a transportéry, jako jsou: lurasidon, sofosbuvir, antiretrovirotika: kabotegravir, fostemsavir a lenakapavir. V důsledku silné indukce CYP 3A4, P-gp, UGT1A1 rifampicinem je pozorován významný pokles jejich plazmatických koncentrací, což pravděpodobně povede ke ztrátě jejich terapeutické účinnosti.

## **Vliv ostatních léčivých přípravků na rifampicin**

### *Antacida*

Současné podávání antacid může snížit absorpci rifampicinu. Denní dávky rifampicinu mají být podány nejméně 1 hodinu před požitím antacid.

### *Paracetamol*

Současné užívání paracetamolu s rifampicinem může zvýšit riziko hepatotoxicity.

## **Další lékové interakce s rifampicinem**

### *Atovachon*

Při současném užívání atovachonu a rifampicinu bylo pozorováno snížení koncentrace atovachonu a zvýšení koncentrace rifampicinu.

Kotrimoxazol a probenecid zvyšují sérové hladiny rifampicinu.

## **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 se má rifampicin u těhotných žen nebo žen ve fertilním věku používat pouze tehdy, pokud potenciální přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod. Pokud je rifampicin podáván během několika posledních týdnů těhotenství, může způsobit poporodní krvácení u matky i novorozence. V takových případech může být indikováno podávání vitamínu K<sub>1</sub>.

### Kojení

Rifampicin se vylučuje do mateřského mléka. Pacientky užívající rifampicin nemají kojit, pokud podle posouzení lékařem potenciální přínos pro pacientku nepřeváží potenciální riziko pro kojené dítě.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

V případě potřeby se používá následující CIOMS hodnocení frekvence:

velmi časté ( $\geq 1/10$ )

časté ( $\geq 1/100$  až  $<1/10$ )

méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $<1/100$ )

vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $<1/1\,000$ )

velmi vzácné ( $<1/10\,000$ )

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Reakce vyskytující se při denním nebo přerušovaném dávkovacím režimu zahrnují

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Preferovaný termín</b>
Infekce a infestace	Není známo	Pseudomembranózní kolitida
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Trombocytopenie <sup>1</sup>
	Méně časté	Leukopenie
	Není známo	Diseminovaná intravaskulární koagulace Eozinofilie

		Agranulocytóza Hemolytická anémie Koagulopatie (viz bod 4.4)
Poruchy imunitního systému	Není známo	Anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Není známo	Adrenální insuficience u pacientů s poruchou funkce nadledvin
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Snížená chuť k jídlu Porfyrie
Psychiatrické poruchy	Není známo	Psychotická porucha
Poruchy oka	Není známo	Změna barvy slz
Cévní poruchy	Není známo	Šok Vaskulitida Krvácení
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Dyspnoe Sípání Zabarvení sputa Intersticiální plicní onemocnění (včetně pneumonitidy)
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea Zvracení
	Méně časté	Průjem
	Není známo	Bolest břicha Zabarvení zubů (které může být trvalé)
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Hepatitida Hyperbilirubinemie (viz bod 4.4)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Není známo	Erythema multiforme Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) (viz bod 4.4) Toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.4) Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4) Exfoliativní dermatitida Pemfigoid Pruritus Svědivá vyrážka Urtikarie Erytém Zabarvení potu
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Není známo	Svalová slabost Myopatie
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	Akutní poškození ledvin obvykle v důsledku renální tubulární nekrózy nebo tubulointersticiální nefritidy Chromaturie
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím	Není známo	Poporodní krvácení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Porucha menstruačního cyklu

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Paradoxní léková reakce (opětný výskyt nebo objevení se nových příznaků tuberkulózy či fyzikálních a radiologických známek u pacienta, který předtím vykazoval zlepšení při vhodné léčbě tuberkulózy, se nazývá paradoxní reakce; tato reakce se diagnostikuje po vyloučení nedodržování léčby pacientem, rezistence na léčivý přípravek, nežádoucích účinků léčby tuberkulózy a sekundárních bakteriálních/plísňových infekcí). <sup>2</sup>
	Není známo	Flu-like symptomy Edém
Vyšetření	Časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Zvýšená hladina alaninaminotransferázy
	Není známo	Snížení krevního tlaku

<sup>1</sup> s purpurou nebo bez ní, obvykle spojená s přerušovanou léčbou, ale je reverzibilní, pokud se léčba ukončí ihned, jakmile se purpura objeví. Krvácení do mozku a úmrtí, pokud léčba rifampicinem pokračovala po objevení se purpury.

<sup>2</sup> Incidence paradoxní lékové reakce: nižší frekvence – 9,2 % (53/573; údaje mezi říjnem 2007 a březnem 2010); vyšší frekvence – 25 % (19/76; údaje mezi lety 2000 a 2010).

Vzhledem k nedostatku údajů o frekvenci výskytu níže uvedených nežádoucích účinků, jsou nežádoucí účinky zařazeny do tříd orgánových systémů podle MedDRA.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Flu-like symptomy zahrnující epizody horečky, zimnice, bolesti hlavy, závrat a bolesti kostí se objevovaly nejčastěji v průběhu 3. až 6. měsíce léčby. Frekvence výskytu se liší, příznaky se vyskytly až u 50 % pacientů, kteří dostávali jednou týdně dávku rifampicinu 25 mg/kg nebo více.

#### 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](http://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](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### **4.9 Předávkování**

Brzy po předávkování rifampicinem se mohou objevit nauzea, zvracení, žloutenka, při akutní jaterní insuficienci se mohou objevit poruchy vědomí až bezvědomí.

V případě otravy rifampicinem je na místě co nejrychleji odstranit z organismu ještě nevstřebanou léčivou látku (vyvolání zvracení, výplach žaludku) nebo zmírnit její vstřebávání z trávicího traktu (podání aktivního uhlí), je-li pacient při vědomí.

Léčba otravy je především symptomatická a spočívá v monitorování a podpoře základních životních funkcí. Rifampicin je možné odstranit z organismu hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykobakteriální léčiva, léčiva k terapii tuberkulózy  
ATC kód: J04AB02

Rifampicin je ansamycinové antibiotikum. Je polosyntetickým derivátem rifamycinu B, vytvářeného *Streptomyces mediterranei*. Rifampicin působí baktericidně tak, že blokuje aktivitu DNA-dependentní RNA polymerázy. Působí silně baktericidně na tuberkulózní mykobakteria, atypická mykobakteria a mykobakteria lepry. V podmínkách *in vitro* také inhibuje růst grampozitivních mikrobů (hlavně stafylokoků, např. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) a gramnegativních mikrobů (např. *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella spp.*). Během léčby rifampicinem dochází k selekci rezistentních kmenů, má se proto podávat po stanovení citlivosti, krátce a v kombinaci s jinými antibiotiky, aby se rezistenci předešlo.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rifampicin podaný perorálně se rychle vstřebává z GIT, téměř 100 %. Obsah potravy v žaludku značně omezuje jeho vstřebávání.

S bílkovinami se váže asi ze 75 %, poločas vylučování je 2–5 hodin. Po perorálním podání 600 mg rifampicinu je biologický poločas zhruba 3 hodiny, zatímco po podání 900 mg vzrůstá na zhruba 5 hodin. Rifampicin podaný perorálně v dávce 10 mg/kg těl. hm. dosahuje po zhruba 2–4 hodinách maximální koncentrace v krvi zhruba 10 µg/ml.

Rifampicin dobře proniká do tuberkulózních ložisek, lymfatických uzlin a tělních tekutin. Prochází placentou i do mateřského mléka. V mozkomíšním moku dosahuje léčebných hladin u zánětlivých stavů. Rifampicin se metabolizuje v játrech.

Přibližně 60 % perorálně přijaté dávky je vylučováno stolicí a 30 % močí. Nevelký podíl léčiva je vyloučen slzami, potem a jinými tělními tekutinami, které se zbarvují do oranžova. Jaterní insuficience je indikací ke snížení dávek přípravku, zatímco při insuficienci ledvin může být plné dávkování zachováno.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U lidí nebyly provedeny dlouhodobé studie potenciálního mutagenního, kancerogenního a teratogenního účinku rifampicinu.

Potenciální kancerogenní účinek rifampicinu byl zjištěn u samic i samců myší pocházejících z různých kmenů. Zvířatům byl rifampicin podáván perorálně po dobu 60 týdnů v dávkách 2–10krát vyšších, než jsou průměrné dávky u člověka. Nárůst incidence nádorů jater byl prokázán jen u samic těch myší, které pocházely z kmene charakterizovaného zvláštní náchylností ke spontánnímu vzniku nádorů. U samců myší téhož kmene a u samců a samic myší jiných kmenů nebyly pozorovány případy výskytu žádných nádorů.

Teratogenní účinek rifampicinu byl pozorován u hlodavců, kterým se perorálně podával přípravek v dávkách 15–25krát vyšších, než jsou průměrné dávky pro člověka.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

Mastek

Magnesium-stearát

Natrium-lauryl-sulfát

Víčko a tělo tobolek:

Želatina

Oxid titaničitý (E171)  
Červený oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené nádobce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílá PP nádobka s HDPE pojistným uzávěrem, krabička.

Velikost balení:

100 x 150 mg

100 x 300 mg

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna

A. Fleminga 2

03-176 Varšava, Polsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

BENEMICIN 150 mg: 15/050/88-A/C

BENEMICIN 300 mg: 15/050/88-B/C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19.10.1988

Datum posledního prodloužení registrace: 14.9.2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

13. 3. 2026