

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rifampicyna TZF, 150 mg, kapsułki twarde
Rifampicyna TZF, 300 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rifampicyna TZF, 150 mg: jedna kapsułka zawiera 150 mg ryfampicyny (*Rifampicinum*).
Rifampicyna TZF, 300 mg: jedna kapsułka zawiera 300 mg ryfampicyny (*Rifampicinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Rifampicyna TZF, 150 mg: kapsułka żelatynowa twarda, czerwona, nr 2.

Rifampicyna TZF, 300 mg: kapsułka żelatynowa twarda, czerwona, nr 0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ryfampicyna jest wskazana do stosowania w niżej wymienionych zakażeniach.

- Gruźlica. W skojarzeniu z innymi lekami przeciwprątkowymi stosuje się w leczeniu wszystkich postaci gruźlicy, w tym zdiagnozowanych po raz pierwszy, zaawansowanych, przewlekłych i lekoopornych. Ryfampicyna jest skuteczna w leczeniu większości zakażeń wywołanych przez atypowe szczepy *Mycobacterium*.
- Trąd. W skojarzeniu z co najmniej jednym innym lekiem działającym na prątki trądu stosuje się w leczeniu postaci trądu licznoprątkowej oraz skąpoprątkowej, aż do likwidacji zakażenia.
- Bruceloza, legionelloza i ciężkie zakażenia wywołane przez gronkowce. Aby zapobiec rozwojowi szczepów opornych, ryfampicynę stosuje się w skojarzeniu z innym antybiotykiem odpowiednim w leczeniu danego zakażenia.
- Zapobieganie meningokokowemu zapaleniu opon mózgowych. Leczenie bezobjawowych nosicieli *Neisseria meningitidis* w celu wyeliminowania meningokoków z części nosowej gardła.
- Zakażenia *Haemophilus influenzae*. Leczenie bezobjawowych nosicieli *H. influenzae* i zapobieganie rozwojowi zakażenia u narażonych na kontakt z tą bakterią dzieci w wieku 4 lat lub młodszych.

Podjęwając decyzję o leczeniu należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ryfampicynę należy stosować razem z innymi lekami przeciwprątkowymi.

Produkt leczniczy w dawce wyliczonej odpowiednio do masy ciała pacjenta, podaje się raz na dobę, co najmniej 30 minut przed jedzeniem lub 2 godziny po jedzeniu, popijając szklanką wody.

Dawkowanie

Gruźlica

Dorośli

Zwykle podaje się 8 do 12 mg/kg mc./dobę.

Pacjentom o masie ciała poniżej 50 kg podaje się 450 mg/dobę.

Pacjentom o masie ciała powyżej 50 kg podaje się co najmniej 600 mg/dobę.

Dzieci

Zwykle podaje się 10 do 20 mg/kg mc./dobę. Nie należy podawać dawki większej niż 600 mg/dobę.

Trąd

Zwykle podaje się dawkę 600 mg ryfampicyny raz w miesiącu lub, alternatywnie, 10 mg/kg mc. raz na dobę.

Pacjentom o masie ciała poniżej 50 kg podaje się 450 mg/dobę.

Pacjentom o masie ciała powyżej 50 kg podaje się 600 mg/dobę.

W leczeniu trądu ryfampicynę należy zawsze stosować w skojarzeniu z co najmniej jednym innym lekiem przeciwtrądowym.

Bruceloza, legionelloza, ciężkie zakażenia wywołane przez gronkowce

Dorośli

Zwykle podaje się 600 do 1200 mg/dobę, w 2–4 dawkach podzielonych, w skojarzeniu z innym odpowiednim antybiotykiem, aby zapobiec powstawaniu opornych szczepów bakterii, która wywołała zakażenie.

Zapobieganie meningokowemu zapaleniu opon mózgowych

Dorośli

600 mg dwa razy na dobę przez 2 dni.

Dzieci

Dzieci w wieku od 1 do 12 lat: 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez 2 dni.

Dzieci w wieku od 3 do 12 miesięcy: 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez 2 dni.

Zapobieganie zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae*

Dorośli i dzieci

Jeśli zakażenie *Haemophilus influenzae* występuje w rodzinie, w której jest dziecko w wieku 4 lat lub młodsze, zaleca się podawanie wszystkim członkom rodziny (w tym dziecku) ryfampicynę w dawce 20 mg/kg mc. raz na dobę (maksymalnie 600 mg na dobę) przez 4 dni.

Podawanie leku należy rozpocząć przed wypisaniem osoby zakażonej ze szpitala.

Noworodki (1. miesiąc)

10 mg/kg mc. na dobę przez 4 dni.

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby nie należy przekraczać dawki 8 mg/kg mc./dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku wydalanie ryfampicyny zmniejsza się proporcjonalnie do fizjologicznego osłabienia wydolności nerek; ze względu na zwiększenie kompensacyjnego wydalania wątroby, okres półtrwania we krwi jest podobny jak u młodszych pacjentów. W jednym badaniu notowano zwiększone stężenie ryfampicyny we krwi u pacjentów w podeszłym wieku. Należy więc zachować ostrożność w stosowaniu ryfampicyny w tej grupie pacjentów, szczególnie jeśli występuje niewydolność wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ryfampicynę lub inne antybiotyki z grupy ryfamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Żółtaczka.

Leczenie sakwinawirem lub rytonawirem (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie ryfampicyny z lekami, takimi jak lurazydon, sofosbuwir, leki przeciwretrowirusowe: kabotegrawir, fostemsawir i lenakapawir, na które w znacznym stopniu wpływa potencjał ryfampicyny do indukowania enzymów metabolizujących lek i transporterów (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania leku pacjent powinien pozostawać pod kontrolą pulmonologa lub innego lekarza odpowiedniej specjalności.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność, jeśli dawka jest większa 600 mg/dobę.

U każdego pacjenta z gruźlicą należy przed rozpoczęciem leczenia ryfampicyną oznaczyć w surowicy aktywność enzymów wątrobowych, stężenie bilirubiny i kreatyniny, zbadać morfologię krwi i liczbę płytek.

Nie jest konieczne na początku leczenia wykonanie takich badań u dzieci, chyba że występują lub są spodziewane jakieś powikłania.

Pacjentom z zaburzoną czynnością wątroby należy podawać ryfampicynę tylko w razie konieczności i z zachowaniem ostrożności oraz, w dawkach dostosowanych do wydolności wątroby, pod ścisłą kontrolą lekarską. U tych pacjentów zaleca się podawanie mniejszych dawek, kontrolowanie czynności wątroby, zwłaszcza aktywności aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej. Badanie te należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia, co tydzień przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie co dwa tygodnie podczas kolejnych 6 tygodni leczenia. Jeśli wystąpią objawy świadczące o uszkodzeniu komórek wątrobowych, lek należy odstawić.

Ryfampicynę należy również odstawić, jeśli pojawią się klinicznie istotne objawy, świadczące o niewydolności wątroby. Należy rozważyć alternatywną metodę leczenia gruźlicy i inny schemat leczenia oraz niezwłocznie skonsultować się z lekarzem specjalizującym się w leczeniu gruźlicy. Jeśli ponownie rozpoczyna się stosowanie ryfampicyny po normalizacji czynności wątroby, zaleca się codzienne kontrolowanie parametrów czynności wątroby.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów niedożywionych, dzieci poniżej drugiego roku życia, zaleca się szczególną ostrożność podczas wdrażania schematu leczenia, w którym izoniazyd ma być stosowany jednocześnie z ryfampicyną. Jeśli pacjent ma prawidłową czynność wątroby i nie występowały u niego przed leczeniem zaburzenia czynności wątroby, testy czynności wątroby należy powtórzyć tylko wtedy, gdy wystąpi gorączka, wymioty, żółtaczka lub inne objawy pogorszenia stanu pacjenta.

W czasie leczenia lekarz powinien kontrolować stan pacjenta co najmniej raz na miesiąc, szczególnie zwracając uwagę na objawy związane z działaniami niepożądanymi.

U niektórych pacjentów może w pierwszych dniach leczenia wystąpić hiperbilirubinemia, w związku z konkurencyjnym wydzielaniem ryfampicyny i bilirubiny przez wątrobę.

Pojedyncze publikowane wyniki badań świadczą o niewielkim zwiększaniu się stężenia bilirubiny i (lub) aktywności aminotransferaz, co nie jest wskazaniem do przerwania leczenia. Decyzje należy podjąć po powtórzeniu testów, biorąc pod uwagę tendencję zmian wartości tych parametrów w powiązaniu ze stanem klinicznym pacjenta.

Należy ściśle obserwować pacjenta ze względu na możliwość wystąpienia reakcji immunologicznej, w tym wstrząsu anafilaktycznego (patrz punkt 4.8), występujących w terapii przerywanej (rzadziej niż 2–3 razy na tydzień). Pacjenta należy przestrzec przed przerwaniem leczenia.

Ryfampicyna ma właściwości indukowania niektórych enzymów, które mogą nasilać metabolizm endogennych substratów, w tym hormonów nadnerczy, hormonów tarczycy i witaminy D. W pojedynczych doniesieniach informowano o zaostrzeniu się porfirii u pacjentów z porfirią leczonych ryfampicyną.

Ryfampicyna może powodować zabarwienie czerwone moczu, potu, łez oraz śliny, o czym należy pacjenta uprzedzić. Publikowano także doniesienia o trwałym zabarwieniu miękkich soczewek kontaktowych (patrz punkt 4.8).

Paradoksalna reakcja na lek

W trakcie terapii TM, po początkowej poprawie, objawy gruźlicy mogą ponownie się nasilić. U pacjentów z reakcją paradoksalną stwierdzano w obrazie klinicznym lub radiologicznym nasilenie się występujących zmian gruźliczych bądź powstawanie nowych zmian. Takie reakcje obserwowano w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia terapii gruźlicy. Wyniki posiewu są zwykle ujemne, a pojawienie się takich reakcji zazwyczaj nie wskazuje na niepowodzenie leczenia. Przyczyna powstawania reakcji paradoksalnej jest nadal niejasna, ale podejrzewa się, że możliwą przyczyną jest nasiloną reakcja immunologiczna. Jeśli podejrzewa się wystąpienie reakcji paradoksalnej, należy w razie konieczności zastosować leczenie objawowe w celu zahamowania nasiloną reakcji immunologicznej. Ponadto zaleca się kontynuację planowanej skojarzonej terapii przeciwgruźliczej.

W razie nasilenia się objawów należy pacjentowi zalecić niezwłoczne zwrócenie się o pomoc lekarską. Występujące objawy są zwykle swoiste dla tkanek dotkniętych procesem chorobowym. Możliwe objawy ogólne obejmują kaszel, gorączkę, zmęczenie, brak tchu, ból głowy, utratę apetytu, utratę masy ciała lub osłabienie (patrz punkt 4.8).

Produkt leczniczy Rifampicyna TZF o mocy 150 mg lub o mocy 300 mg zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z lekami metabolizowanymi przez cytochrom P450

Ryfampicyna jest silnym induktorem niektórych enzymów cytochromu P450. Podawanie ryfampicyny z lekami, które są metabolizowane przez te enzymy cytochromu P450 może przyspieszać metabolizm tych leków i zmniejszać ich aktywność. Dlatego należy zachować ostrożność przy zastosowaniu ryfampicyny z lekami metabolizowanymi przez cytochrom P450. Aby utrzymać optymalne stężenie terapeutyczne tych leków po rozpoczęciu lub zakończeniu jednoczesnego podawania ryfampicyny, może być konieczna odpowiednia zmiana ich dawkowania.

Leki metabolizowane z udziałem enzymów cytochromu P450:

- leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina),
- przeciwwarytmiczne (np. dyzopiramid, meksyletyna, chinidyna, tokainid, propafenon),
- antagoniści hormonów (antyestrogeny, np. tamoksyfen, toremifen, gestynon),
- leki przeciwpyszotyczne (np. haloperydol, aripiprazol),
- leki przeciwzakrzepowe (np. pochodne kumaryny); podczas jednoczesnego podawania ryfampicyny i tych leków wskazane jest codzienne oznaczanie czasu protrombinowego i odpowiednia modyfikacja dawki leku,
- leki przeciwgrzybicze pochodne azolowe (np. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, worykonazol),
- leki przeciwwirusowe (np. zydowudyna, sakwinawir, indynawir, nelfinawir, atazanawir, lopinawir, newirapina, efawirenz, amprenawir),
- barbiturany,
- leki blokujące receptory β -adrenergiczne (np. bisoprolol, propanolol),
- antagoniści wapnia (np. diltiazem, nifedypina, werapamil, nikardypina, niszoldypina, nimodypina, izradypina),
- leki anksjolityczne i nasenne (np. benzodiazepiny, zolpidem, zopiklon),
- leki przeciwbakteryjne (np. chloramfenikol, klarytromycyna, dapson, doksy cyklina, fluorochinolony, telitromycyna),
- kortykosteroidy,
- glikozydy nasercowe (np. digitoksyna, digoksyna),
- klofibrat,
- hormonalne środki antykoncepcyjne; pacjentki stosujące doustne środki antykoncepcyjne podczas leczenia ryfampicyną należy poinformować o konieczności stosowania alternatywnej, niehormonalnej metody antykoncepcji,
- estrogen,
- leki przeciwcukrzycowe (np. chlorpropamid, tolbutamid, doustne pochodne sulfonilomocznika, rozyglitazon); u pacjentów z cukrzycą przyjmujących ryfampicynę mogą pojawić się trudności z uzyskaniem prawidłowych wartości stężenia glukozy we krwi (normoglikemii),
- leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna, syrolimus, takrolimus),
- irynotekan,
- hormony tarczycy (np. lewotyrosyna),
- losartan,
- leki przeciwbólowe (np. metadon, narkotyczne leki przeciwbólowe),
- progestageny,
- chinina,
- riluzol,
- selektywni antagoniści receptorów 5-HT₃ (np. ondansetron),
- statyny metabolizowane przez CYP 3A4 (np. symwastatyna),
- trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina, nortryptylina),
- teofilina,
- leki cytotoksyczne (np. imatynib),
- diuretyki (np. eplerenon),
- prazykwantel.

Jednoczesne stosowanie ryfampicyny z wyżej podanymi lekami, może wiązać się z koniecznością zwiększenia ich dawki w celu utrzymania efektu terapeutycznego.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie ryfampicyny z lekami, takimi jak lurazydon, sofosbuwir, leki przeciwretrowirusowe: kabotegrawir, fostemsawir i lenakapawir, na które w znacznym stopniu wpływa potencjał ryfampicyny do indukowania enzymów metabolizujących lek i transporterów. Obserwuje się znaczne zmniejszenie stężenia tych leków w osoczu z powodu silnej indukcji CYP 3A4, P-gp, UGT1A1 przez ryfampicynę, co prawdopodobnie może skutkować utratą ich skuteczności terapeutycznej.

Inne interakcje

Leków sakwinawir i rytonawir nie wolno stosować jednocześnie z ryfampicyną z powodu znacznego zwiększenia ryzyka uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie kwasu para-aminosalicylowego (PAS) i ryfampicyny powoduje zmniejszenie stężenia ryfampicyny we krwi. Dlatego zaleca się zachowanie 8 godzinnej przerwy między podaniem obu leków.

Leki zobojętniające kwas solny (np. wodorowęglan sodu, wodorotlenek glinu, trójkrzemian magnezu) zmniejszają wchłanianie ryfampicyny. Zaleca się przyjmowanie tych leków nie wcześniej niż godzinę po przyjęciu ryfampicyny.

Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i enalaprylu zmniejsza stężenie enalaprylatu – czynnego metabolitu enalaprylu we krwi. W zależności od objawów klinicznych pacjenta może być konieczne zwiększenie dawki enalaprylu.

Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i halotanu lub izoniazydu jest związane z zwiększonym działaniem hepatotoksycznym. Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfampicyny i halotanu, a pacjentów otrzymujących jednocześnie ryfampicynę i izoniazyd należy ściśle obserwować w celu oceny hepatotoksyczności.

Jednoczesne stosowanie ketokonazolu i ryfampicyny powodowało zmniejszenie stężenie obu leków w surowicy.

Jednoczesne przyjmowanie atowakwonu i ryfampicyny powodowało zwiększenie stężenia w surowicy krwi ryfampicyny i zmniejszenie stężenia atowakwonu.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów przyjmujących ryfampicynę obserwowano fałszywie dodatnie wyniki testów wykrywających opioidy. W celu różnicowania zaleca się stosowanie metody gazowej chromatografii spektrometrycznej.

Terapeutyczne stężenia ryfampicyny w surowicy mogą maskować wyniki testów wykonywanych metodą mikrobiologiczną na oznaczanie kwasu foliowego i witaminy B₁₂. Zaleca się stosowanie alternatywnych metod.

Notowano przemijające zwiększenie w surowicy stężenia bilirubiny, aktywności fosfatazy alkalicznej lub aminotransferazy. Ryfampicyna może zaburzać wydzielanie z żółcią środków cieniujących stosowanych w kontrastowych badaniach pęcherzyka żółciowego i dlatego badania te należy wykonywane rano, przed przyjęciem leku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania ryfampicyny u kobiet w ciąży. Jakkolwiek istnieją publikacje o świadczące o tym, że ryfampicyna przekracza barierę łożyska i pojawia się we krwi pępowinowej, jej działania na płód, zarówno stosowanej w monoterapii jak i w połączeniu z innymi lekami, nie jest znane. Dlatego ryfampicynę można podawać kobietom w ciąży tylko wtedy, gdy korzyść dla matki przeważa nad zagrożeniem dla płodu. Ryfampicyna stosowana w ostatnich miesiącach ciąży może spowodować poporodowe krwotoki zarówno u matki, jak i u noworodka. W takich przypadkach może być wskazane podawanie witaminy K₁.

Karmienie piersią

Ryfampicyna przenika do mleka ludzkiego. Pacjentka leczona ryfampicyną nie powinna karmić piersią, jeśli w opinii lekarza korzyść z leczenia matki przeważa ryzyko dla dziecka.

Płodność

Badania przeprowadzone na gryzoniach otrzymujących duże dawki ryfampicyny wykazały teratogenne działanie leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej przedstawiono działania niepożądane występujące podczas codziennego lub przerywanego podawania leku.

Częstości występowania działań niepożądanych zgodnie z MedDRA:

bardzo często ($\geq 1/10$),

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),

nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Reakcje skórne

Lekkie, samoistnie ustępujące reakcje skórne nie będące reakcjami uczuleniowymi. Zwykle były to uderzenia gorąca, świąd, niekiedy z wysypką. Występowała również pokrzywka i cięższe uczuleniowe reakcje skórne, ale niezbyt często. Rzadko występowało złuszczące zapalenie skóry, pęcherzyca, rumień wielopostaciowy, w tym zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella oraz zapalenie naczyń krwionośnych.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zmniejszenie łaknienia, nudności, wymioty, bóle brzucha, zgaga, wzdęcia, biegunka. Podczas leczenia ryfampicyną notowano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego.

Stosowanie ryfampicyny może spowodować zapalenie wątroby, więc należy kontrolować czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego

Rzadko notowano występowanie psychoz.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Może wystąpić małopłytkowość, z płamicą lub bez, głównie w leczeniu przerywanym, ale objawy ustępują, jeśli lek odstawia się jak najszybciej po pojawieniu się płamicy. Jeśli nie odstawiono leku natychmiast po pojawieniu się płamicy, notowano przypadki wylewu krwi do mózgu, także ze skutkiem śmiertelnym.

Rzadko występowało rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe.

U niewielkiego procenta pacjentów leczonych ryfampicyną występowała eozynofilia, leukopenia, obrzęki, osłabienie mięśni i miopatia.

Bardzo rzadko występowała agranulocytoza.

Rzadko notowano przypadki niewydolności nadnerczy u pacjentów z zaburzeniami czynności nadnerczy.

Zaburzenia układu immunologicznego

Poniższe reakcje prawdopodobnie o podłożu immunologicznym, zwykle występowały u pacjentów stosujących schemat naprzemiennego dawkowania:

- objawy grypopodobne: gorączka, dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, ból kości, objawy te najczęściej pojawiały się u pacjentów podczas trzeciego do szóstego miesiąca leczenia; ich częstość była różna, ale mogą wystąpić nawet u 50% pacjentów przyjmujących ryfampicynę raz na tydzień w dawce 25 mg/kg mc. lub większej;
- trudności w oddychaniu, świszczący oddech;
- spadek ciśnienia krwi, wstrząs;
- reakcje rzekomoanafilaktyczne;
- ostra niedokrwistość hemolityczna;
- ostra niewydolność nerek wywołana ostrą martwicą kanalików nerkowych lub śródmiąższowym zapaleniem nerek.

Jeśli wystąpią ciężkie powikłania, takie jak niewydolność nerek, trombocytopenia lub niedokrwistość hemolityczna, konieczne jest przerwanie leczenia i nie należy nigdy powracać do leczenia ryfampicyną.

Sporadycznie obserwowano zaburzenia miesiączkowania podczas długotrwałego leczenia gruźlicy przy zastosowaniu schematu z ryfampicyną.

Ryfampicyna może powodować czerwonawe zabarwienie moczu, potu, śliny i łez. Należy uprzedzić o tym pacjenta. Miękkie soczewki kontaktowe mogą zostać trwale zabarwione.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często:

Paradoksalna reakcja na lek [nawrót lub pojawienie się nowych objawów podmiotowych gruźlicy oraz fizykalnych i radiologicznych objawów przedmiotowych u pacjenta, u którego wcześniej uzyskano poprawę po odpowiedniej terapii przeciwgruźliczej, nazywa się reakcją paradoksalną, którą rozpoznaje się po wykluczeniu niestosowania się pacjenta do zaleceń terapeutycznych, lekooporności, działań niepożądanych terapii przeciwgruźliczej oraz wtórnych zakażeń bakteryjnych i (lub) grzybiczych].*

* Częstość występowania paradoksalnej reakcji na lek: zgłaszana dolna granica częstości wynosi 9,2% (53/573; dane z okresu od października 2007 r. do marca 2010 r.), a zgłaszana górna granica częstości — 25% (19/76, dane z lat 2000–2010).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W krótkim czasie po przedawkowaniu ryfampicyny mogą wystąpić nudności, wymioty, żółtaczką, a u osób z ciężką niewydolnością wątroby - nawet śpiączka.

Po zatruciu ryfampiciną należy jak najszybciej usunąć z żołądka niewchłoniętą jeszcze substancję leczniczą lub zmniejszyć jej wchłanianie z przewodu pokarmowego (sprowokowanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie węgla aktywnego w celu związania pozostałości leku w żołądku). Jeśli wystąpią ciężkie nudności lub wymioty, może być konieczne podanie leków przeciwwymiotnych. W celu wspomaganie wydalania leku można zastosować wymuszoną diurezę (z pomiarem objętości przyjmowanych i wydalanych płynów). U niektórych pacjentów może być skuteczna hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgruźlicze, antybiotyki.

Kod ATC: J 04 AB 02

Ryfampicina jest antybiotykiem przeciwgruźliczym działającym bakteriobójczo. Działa zwłaszcza na szybko namnażające się bakterie zewnątrzkomórkowe, lecz wykazuje również działanie na bakterie znajdujące się wewnątrz komórek. Ryfampicina wykazuje działanie na powoli i średnio szybko namnażające się prątki *Mycobacterium tuberculosis*.

Ryfampicina hamuje aktywność polimerazy RNA zależnej od DNA u szczepów wrażliwych. Wykazuje silne działanie na bakteryjną polimerazę RNA, jednocześnie nie hamując enzymu u ssaków. Krzyżowa oporność występuje w przypadku innych antybiotyków z grupy pochodnych ryfamycyny.

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla ryfampicyny. Są one wymienione tutaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ryfampicina szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie we krwi, wynoszące około 10 µg/ml, osiąga po około 2–4 godzinach po podaniu na czczo dawki 10 mg/kg mc. Wchłanianie ryfampicyny zmniejsza się, gdy lek jest podany wraz z posiłkiem.

Farmakokinetyka (po podaniu doustnym lub dożylnym) u dzieci jest podobna jak u dorosłych.

Okres półtrwania u zdrowych osób po podaniu 600 mg ryfampicyny wynosi średnio około 3 godzin, a po podaniu 900 mg wzrasta do 5,1 godziny. Po podaniu wielokrotnym okres półtrwania zmniejsza się i osiąga średnio około 2-3 godzin. Po podaniu dawki do 600 mg na dobę okres półtrwania u pacjentów z niewydolnością nerek nie zmienia się, w związku z tym nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Ryfampicina jest szybko wydalana z żółcią, co wynika z mechanizmu krążenia jelitowo-wątrobowego. Podczas tego procesu ryfampicina podlega postępującej deacetylacji i prawie w całości jest przekształcana w tę postać w ciągu 6 godzin, przy czym metabolit ten zachowuje pełne działanie przeciwbakteryjne. Deacetylacja zmniejsza wchłanianie zwrotne w jelitach co ułatwia eliminację leku. Do 30% dawki ryfampicyny wydalane jest z moczem, w tym około połowa w postaci niezmienionej.

Ryfampicina jest rozmieszczana po całym organizmie. Skuteczne stężenia stwierdza się w wielu

narządach i płynach ustrojowych, także w płynie mózgowo-rdzeniowym. Ryfampicyna wiąże się w 80% z białkami, Większość niezwiązanej frakcji nie jest zjonizowana, dlatego łatwo przenika do tkanek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Talk
Magnezu stearynian
Sodu laurylosiarczan
Kapsułka
Tlenek żelaza czerwony (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła i wilgoci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Rifampicyna TZF, 150 mg: pojemnik polipropylenowy o pojemności 125 ml zamykany wieczkiem polietylenowym z plombą.
100 kapsułek w pojemniku w tekturowym pudełku.

Rifampicyna TZF, 300 mg: pojemnik polipropylenowy o pojemności 180 ml zamykany wieczkiem polietylenowym z plombą.
100 kapsułek w pojemniku w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Rifampicyna TZF, 150 mg

Pozwolenie nr R/0850

Rifampicyna TZF, 300 mg

Pozwolenie nr R/0849

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Rifampicyna TZF, 150 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.02.1973 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.06.2013 r.

Rifampicyna TZF, 300 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.12.1974 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.06.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO