

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: sodná sůl rifampicinu

1 lahvička s práškem přípravku EREMFAT i.v. 300 mg s 313,2 mg prášku pro infuzní roztok obsahuje 308,2 mg látky rifampicin sodium (ekvivalentní 300 mg rifampicinu).

1 lahvička s práškem přípravku EREMFAT i.v. 600 mg s 626,4 mg prášku pro infuzní roztok obsahuje 616,4 mg látky rifampicin sodium (ekvivalentní 600 mg rifampicinu).

Pomocná látka se známými účinky: EREMFAT i.v. 300 mg a EREMFAT i.v. 600 mg obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na lahvičku (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 Oblast použití

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

Všechny formy tuberkulózy s citlivostí patogenu na rifampicin.

EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg se podává v kombinaci s dalšími vhodnými antituberkulotiky.

Musí být dodrženy obecně akceptované zásady o náležitém použití antimikrobiálních a speciálně antimykobakteriálních látek v léčbě mykobakteriálních infekcí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pro podání jednou denně platí při léčbě tuberkulózy následující dávkování založené na tělesné hmotnosti:

Věková skupina	Denní dávka v mg/kg tělesné hmotnosti (TH)	Upozornění
Věková skupina ≥ 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.
Adolescenti ve věku ≥ 12 až < 18 let	10 (8 - 12)	Denní dávka by u adolescentů ve věku ≥ 12 a < 18 let neměla překročit 600 mg.
Děti ve věku ≥ 3 až < 12 let	15 (10 - 20)	Denní dávka u dětí ve věku ≥ 3 a < 12 let by 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 děti jsou poněkud omezené.

Není však žádný důvod se domnívat, že by přípravek EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg byl 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 přístup zaručuje maximální terapeutickou bezpečnost.

Intermitentní léčba tuberkulózy se v Německu nedoporučuje. Pokud ze závažných důvodů nelze aplikovat denní medikaci, měla by být podávána intermitentní léčba pouze v pokračovací fázi, a pouze u HIV negativních pacientů s tuberkulózou plně senzitivní na léky a léčba by měla být monitorována.

Dávkování u pacientů s poruchou jaterní funkce:

U pacientů s pre-existující hepatální poruchou, např. stav po akutní hepatitidě, pozitivní testy na antigeny-protilátky hepatitidy B nebo C či nadužívání alkoholu, může být přípravek EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg používán v normálním dávkování. Mělo by se zvážit podávání pomalu se zvyšující dávky, začínající na 75 mg rifampicinu na den, která se postupně během 3-7 dnů zvyšuje na 450-600 mg/den (dospělí). Po dobu několika prvních měsíců je potřeba monitorovat relevantní laboratorní parametry (jednou nebo několikrát do týdne), protože je zde zvýšené riziko poškození jater (viz také 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 za předpokladu, že játra fungují normálně. To 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 zvážení 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:

Dávkování přípravku EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg po přerušení léčby by mělo být při pokračování léčby v rámci kontextu denní léčby tuberkulózy postupné.

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

Způsob podávání

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

Doba infuze by měla trvat 1 – 3 hodiny.

Upozornění týkající se manipulace 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 ruce (viz bod 6.6).

Informace o přípravě infuzního roztoku viz bod 6.6.

Kvůli rychlému rozvoji bakteriální rezistence při monoterapii, je rifampicin vždy součástí kombinované léčby tuberkulózy (viz bod 4.1.).

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 pouze s isoniazidem. Léčebné režimy pro tuberkulózu, kde musí být kombinace antiinfektiv s rifampicinem modifikována podle výsledků testů na rezistenci, musí pak být v různém rozsahu prodlouženy, čímž se prodlouží i doba používání rifampicinu.

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 přechází na perorální léčbu rifampicinem, pokud je to i nadále indikováno.

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost 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: amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir a saquinavir - spolu s ritonavirem i bez něj (viz bod 4.4 a 4.5).

- Současná léčba voriconazolem, potenciálně hepatotoxickým širokospektrým triazolovým antimykotikem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření při užívání

Monoterapie rifampicinem způsobuje rychlý rozvoj rezistence („one stop“ 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 léky, 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 při dokončení léčby rifampicinem, může být proto nutné upravit dávku současně podávaných léků, a to zejména těch, který mají úzký terapeutický index - podle efektu rifampicinu na jejich metabolismus (viz bod 4.5).

Inhibitory proteáz

Současná léčba rifampicinem a inhibitory proteáz (oběma jak v podobě jednotlivé látky, tak fixní kombinace, viz bod 4.3) může kvůli indukci cytochromu P450 rifampicinem vést ke snížení plazmatických koncentrací, a tudíž i AUC inhibitorů proteáz, což pak vede k selhání antiretrovirové léčby. Současně se u jednotlivých látek a jejich kombinací v různém stupni zvyšuje potenciál hepatotoxicity (viz bod 4.5).

Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTIs)

Nevirapin

Současná léčba rifampicinem a nevirapinem se nedoporučuje, protože je k dispozici málo klinických údajů s ohledem na nastavení dávky nevirapinu při současné léčbě s rifampicinem. Pokud dojde k tuberkulózní infekci u pacientů léčených nevirapinem, měl by být zvážen léčebný režim s rifabutinem (viz bod 4.5).

Etravirin

Současná léčba rifampicinem a etravirinem se nedoporučuje. Nejsou k dispozici dostačující údaje, protože používání etravirinu je schválené pouze v kombinaci s podporou inhibitorů proteáz, jejichž současné použití s rifampicinem je kontraindikováno (viz bod 4.5).

Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTIs)

Současné používání s NRTIs nebylo studováno pro všechny účinné látky, protože se obecně nepředpokládají žádné interakce s ohledem na farmakokinetické vlastnosti NRTIs (viz bod 4.5).

Abacavir

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

Antagonisté chemokinového receptoru 5

Maraviroc

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

Inhibitory integrázy

Raltegravir

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

Paracetamol

V případě současného podávání rifampicinu a paracetamolu může dojít k poškození jater normálně neškodnými dávkami 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 protražovaném podávání rifampicinu (> 1 rok). V případě suplementace vitamínu D je třeba monitorovat hladiny kalcia v séru, sérové hladiny fosfátů a renální funkce (viz bod 4.5).

Antikoncepce:

Kvůli interakci mezi rifampicinem a estrogenem/progesteronem je porušen 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 aktivita transamináz zůstane na hodnotách < 100 U/l (1,66 μ kat/l), mohou se hodnoty vrátit k normálu i při pokračování léčby. Pokud transaminázy vystoupí na hodnoty vyšší nebo pokud dojde ke zvýšení koncentrací bilirubinu na dvojnásobek normálních hodnot s přidruženými klinickými symptomy, doporučuje se okamžitě rifampicin vysadit, protože byly pozorovány případy fatální 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 pacientu s abúzem alkoholu musí být kvůli potenciálnímu pre-existujícímu poškození jater pečlivě vyhodnocen poměr prospěchu a rizika.

Pokud jde o výskyt žloutenky a hepatomegalie, riziková jsou zejména starší pacienti a pacienti s pre-existujícím poškozením jater, např. kvůli abúzu alkoholu. U starších a podvyživených pacientů musí být před zahájením terapie pečlivě zvážen poměr prospěchu a rizika léčby.

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

Reakce přecitlivělosti:

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

Při nástupu těžké hypersenzitivní reakce jako je např. trombocytopenie, která se může projevit jako epistaxe, purpura, hemolytická anémie, dušnost, astmoidní 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 postupy. Byly hlášeny případy krvácení do

mozku a úmrtí v případě, kdy léčba rifampicinem pokračovala nebo byla znovu nasazena po výskytu purpury.

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

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Během antituberkulózní léčby byly zaznamenány vážné systémové hypersenzitivní reakce, včetně fatálních případů (jako např. syndrom DRESS (reakce na lék s eozinofilií a systémovými symptomy) viz bod 4.8).

Syndrom chřipky bývá 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 až 6 měsíců po začátku intermitentní terapie a projeví se symptomy, jako jsou bolesti hlavy, celková slabost, horečka, zimnice, exantém, nevolnost, zvracení, myalgie a atalgie. Symptomy se objeví za 1–2 hodiny po dávce 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 léčba opakuje (viz bod 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.

Rifampicin a porfyrie:

Rifampicin má porfyrinogenní účinek. Jeho používání u nositelů genu akutní intermitentní porfyrie (AIP), porfyrie variegata (PV) nebo dědičné koproporfyrie (HCP) vyžaduje speciální opatrnost. Reakce postižených pacientů jsou značně individuální a jsou jasně závislé na tom, zda jedinec patří k rizikové skupině a také na stupni aktivace v různých fázích hepatálního porfyrického procesu. Účinek na metabolismus porfyrinu by měl být pravidelně monitorován vyšetřením prekurzoru porfyrinu a porfyrinu 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 léčba (např. užívání specifických perorálních antibiotik/chemoterapeutik s prokázanou klinickou účinností). Antiperistaltika jsou kontraindikována (viz také bod 4.8).

Vliv na tělesné tekutiny:

Rifampicin má vlastní intenzivní hnědo-červenou barvu, což po podání tohoto léčivého přípravku vede ke zbarvení tělesných tekutin, jako jsou sliny, pot, slzy a exkreta – moč a stolici. Toto barvivo může například způsobit permanentní žluto-oranžové zbarvení jemných očních čoček a může též zbarvit oblečení.

Sledování renálních funkcí:

Pravidelné monitorování funkce ledvin (např. stanovení kreatininu v séru) je nutné, 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 renální funkce po vysazení léčby normalizuje.

Monitorování krevního obrazu:

Je nutno provádět pravidelné kontroly krevního obrazu, neboť se při léčbě rifampicinem 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 kvůli zvýšenému sklonu ke krvácivosti způsobeného porodem zvýšené riziko poporodního krvácení u matky a rovněž u novorozence kvůli ještě nedostatečnému přísunu vitamínu K, a tudíž nedostatečné tvorbě koagulačních faktorů. Proto je nutné provádět pravidelné kontroly krevního obrazu a také stanovení koagulačních parametrů.

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 bromsulftaleinu, a tudíž předstírat poruchu funkce jater. Během léčby rifampicinem nelze tudíž provést bromsulftaleinový test na vyšetření exkreční funkce jater.

Rifampicin způsobuje falešné pozitivní výsledky stanovení opiátů v moči pomocí imunochemických metod.

Radiokontrastní prostředky

Rifampicin může způsobit zpoždění biliární exkrece radiokontrastních látek používaných při vyšetřování žlučníku, aniž by to mělo klinicky relevantní vliv na vyšetření.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Rifampicin ovlivňuje metabolismus mnoha současně podávaných účinných látek a diskutuje se několik mechanismů jakožto příčina těchto interakcí:

- 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 četných látek v ledvinách a v játrech.
- Rifampicin zřejmě ovlivňuje transport aktivních látek z buňky zprostředkovaný účinkem na transportní protein P-glykoprotein.

Samotný rifampicin je ovlivněn ve svém metabolismu, když je současně podávána určitá jiná účinná látka, což vede k možnému zvýšení či snížení biologické dostupnosti s vlivem 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 progresu primárního a doprovodných onemocnění, vyhodnocovány a monitorovány pomocí opatření u každého jednotlivého případu, jako jsou monitoring léku, klinické následné kontroly a kontroly na přístrojích. V některých případech může být nutné upravit dávku současně podávaného léku. Úprava dávky u souběžné medikace musí být zvažena zvláště po dokončení léčby současně v komedikaci podávaným rifampicinem.

Kvůli velkému počtu interakcí a různých klinických důsledků uvádí následující část seznam známých interagujících léčiv, která mají podle současného vědeckého poznání klinickou relevanci.

V **1. sloupci** jsou uvedeny skupiny účinných látek a/nebo související účinné látky/léčivé přípravky. Podtržení označuje účinnou látku ovlivněnou rifampicinem. Jestliže je rifampicin ovlivňován nějakou účinnou látkou, je oddělen pomlčkou, uveden v seznamu a podtržen v 1. sloupci tabulky spolu s látkou, která ho ovlivňuje. Pokud v kterékoli položce není žádná účinná látka podtržena, znamená to, že zde není žádná přímá interakce ovlivňující účinnou látku. Navíc to znamená, že obecná reakce (např. hepatotoxicita) nebo endogenní látka je touto interakcí ovlivněna.

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

▲ : zvyšuje se

▼ : klesá

AUC (area under the curve): plocha pod křivkou

C_{max} : maximální koncentrace účinné látky v krvi $t_{1/2}$:
poločas

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

Skupina účinných látek/účinná látka	Interakce	Klinické důsledky
ACE inhibitory		
<u>Enalapril</u> <u>Spirapril</u>	Plazmatické koncentrace aktivních metabolitů enalaprilu a spiraprilu ▼	Monitorování krevního tlaku, případná úprava dávky enalaprilu a spiraprilu
Adsorbenty		
Aktivní uhlí- <u>rifampicin</u>	Absorpce rifampicinu ▼	Současné užívání se nedoporučuje, možná ztráta účinnosti rifampicinu
Alfa-1 antagonisté		
<u>Bunazosin</u>	Plazmatické koncentrace a AUC bunazosinu ▼	Současné užívání se nedoporučuje, možná ztráta účinnosti bunazosinu
Analgetika		

<u>Diclofenac</u>	AUC and C _{max} diclofenacu ▼	Možná ztráta účinnosti diclofenacu, doporučuje se monitorování
<u>Opioids-rifampicin</u> (např. morfin, fentanyl, buprenofin, metadon, kodein)	Metabolismus opioidů se rifampicinem zrychluje, biologická dostupnost rifampicinu může být snižena	Doporučuje se střídavě rozložené dávkování, pečlivé monitorování, případná nutnost zvýšení dávky opioidů
<u>Paracetamol</u>	Rifampicin může urychlit odbourávání paracetamolu, zvýšené riziko hepatotoxicity	Současné používání se nedoporučuje, pečlivé monitorování
Anestetika		
<u>Alfentanil</u>	Zrychlená eliminace alfentanilu (asi 3×)	Možná ztráta účinnosti alfentanilu, případná nutnost úpravy dávky alfentanilu
<u>Ropivakain</u>	Eliminace ropivakainu je zrychlená aktivací metabolických 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 proangiotensin II		
<u>Losartan</u>	Eliminace losartanu a jeho aktivního metabolitu je zrychlená aktivací metabolických enzymů CYP způsobenou rifampicinem, AUC losartanu ▼ (o 35 %), t _{1/2} losartanu ▼ (o 50 %), orální odbourávání losartanu je rovněž zvýšeno	Nutnost monitorování krevního tlaku
Antihelmintika		
<u>Praziquantel</u>	Plazmatické koncentrace praziquantelu ▼	Doporučuje se monitorovat hladinu praziquantelu

Antiarytmika		
<u>Amiodaron</u> <u>Chinidin</u> <u>Disopyramid</u> <u>Lorcainid</u> <u>Propafenon</u> <u>Tocainid</u>	Rifampicin může snižovat plazmatické koncentrace antiarytmik	Je indikováno monitorování srdečního rytmu, případná nutnost úpravy dávky antiarytmik
Antiaistmatika		
<u>Teofylin</u>	Rifampicin urychluje metabolismus teofylinu	Monitorování hladiny teofylinu v séru, zejména na začátku a konci léčby, případná nutnost úpravy dávky teofylinu
Antibiotika		
<u>Pyrazinamid</u>	Zvýšené riziko hepatotoxicity	Sledování funkce jater
<u>Cotrimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol)-rifampicin</u>	Clearance (míra vylučování) rifampicinu je snižena, plazmatické hladiny, AUC rifampicinu a C_{max} jsou zvýšené	Zvýšená hepatotoxicita, monitorování funkce jater
<u>Clarithromycin</u>	Plazmatické koncentrace clarithromycinu ▼	Současné užívání se nedoporučuje, možná ztráta účinnosti clarithromycinu
<u>Chloramfenikol</u> <u>Doxycyklin</u>	Plazmatické koncentrace doxycyklinu a chloramfenikolu ▼	Ztráta účinnosti doxycyklinu a chloramfenikolu, nutnost zvýšení dávky doxycyklinu a chloramfenikolu
<u>Ciprofloxacin</u> <u>Moxifloxacin</u>	Eliminace moxifloxacinu a ciprofloxacinu je zrychlená	Úprava dávky není nutná
<u>Dapson</u>	Eliminace dapsonu je zrychlená	Možná ztráta účinnosti dapsonu, případně je třeba zvýšit dávky dapsonu
<u>Linezolid</u>	AUC a C_{max} linezolidu snižené rifampicinem	Možná ztráta účinnosti linezolidu

<u>Metronidazol</u>	Eliminace metronidazolu je zrychlená, AUC ▼	Možná ztráta účinnosti metronidazolu, případné zvýšení dávky metronidazolu
<u>Telitromycin</u>	AUC telitromycinu ▼ (o 86%), C _{max} ▼ (o 79 %)	Současné podávání se nedoporučuje, léčba telitromycinem by se neměla provádět dříve než za 2 týdny po ukončení léčby přípravkem EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg
Anticholinergika		
<u>Darifenacin</u>	Rifampicin urychluje odbourávání darifenacinu	Možná ztráta účinnosti darifenacinu, případná nutnost úpravy dávky darifenacinu
Antidepressiva		
<u>Amitriptylin</u> <u>Nortriptylin</u>	Plazmatické koncentrace amitriptylinu a nortriptylinu ▼	Možná ztráta účinnosti amitriptylinu a nortriptylinu, případná nutnost úpravy dávky amitriptylinu a nortriptylinu
<u>Citalopram</u>	Rifampicin urychluje odbourávání citalopramu	Možné zhoršení kontroly základního neurologického onemocnění
<u>Mirtazapin</u>	Zvýšení clearance (funkce vylučování) mirtazapinu	Možná ztráta účinnosti mirtazapinu, případná nutnost úpravy dávky mirtazapinu
<u>Sertralin</u>	Metabolismus sertralinu ▲	Ztráta účinnosti a možné zhoršení úzkostné symptomatiky, případná nutnost zvýšení dávky sertralinu
Antidiabetika		
<u>Inzulín a deriváty</u> <u>Sulfonylurey</u> <u>Biguanidy</u> <u>Glinidy</u> <u>Inhibitory DPP4</u>	Účinek antidiabetik může být rifampicinem jak zvýšený, tak snížený	Monitorování hodnot glykémie, případná nutnost úpravy dávky antidiabetik

Antiepileptika		
<u>Carbamazepin</u>	Rifampicin urychluje metabolismus carbamazepinu	Pečlivý klinický dohled je nutný, nutnost stanovení hladiny carbamazepinu, případná nutnost úpravy dávky carbamazepinu
<u>Lamotrigin</u>	AUC a $t_{1/2}$ lamotriginu jsou rifampicinem snižené ▼	Možná ztráta účinnosti lamotriginu, případná nutnost úpravy dávky lamotriginu
<u>Fenytoin</u>	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>	Rifampicin zvyšuje clearance (funkce vylučování), 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>	Eliminace cimetidinu a ranitidinu je zrychlená	Možná ztráta účinnosti cimetidinu a ranitidinu
<u>Fexofenadin</u>	Eliminace perorálního fexofenadinu zrychlená, snižena plazmatická koncentrace fexofenadinu, ale terminální $t_{1/2}$ a renální clearance (množství vyloučeného léčiva) nezměněny	Možná ztráta účinnosti fexofenadinu
Antikoagulancia		
<u>Rivaroxaban</u>	Plazmatické koncentrace rivaroxabanu ▼	Současné podávání se nedoporučuje, nutnost zvýšení dávky rivaroxabanu

<u>Apixaban</u> <u>Dabigatran</u>	Plazmatické koncentrace apixabanu a dabigatran ▼	Současné používání se nedoporučuje
<u>Fenprocoumon, warfarin a jiné kumariny</u>	Metabolismus je rifampicinem urychlen	Mělo by být zamezeno současnému podávání, možná ztráta účinnosti fenprocoumonu, warfarinu a jiných kumarinů, pečlivé monitorování hodnot protrombinového času (Quick) a INR, zejména na začátku a na konci léčby, případná nutnost úpravy dávky fenprocoumonu, warfarinu a jiných kumarinů
Antimykotika		
<u>Caspofungin</u>	Plazmatické koncentrace caspofunginu ▼	Ztráta účinnosti caspofunginu, nutnost zvýšení dávky caspofunginu
<u>Flukonazol</u>	AUC, C _{max} a plazmatická koncentrace flukonazolu jsou rifampicinem snižené	Mělo by se použít alternativní antimykotikum, možná ztráta účinnosti flukonazolu, pečlivé monitorování, případná nutnost úpravy dávky flukonazolu
<u>Itrakonazol</u> <u>Ketokonazol</u>	AUC, C _{max} a plazmatická koncentrace itrakonazolu a ketokonazolu jsou snižené	Současné používání se nedoporučuje
<u>Vorikonazol</u>	C _{max} a AUC vorikonazolu jsou snižené o 93 %, 96 % v tomto pořadí	Selhání léčby kontraindikováno (viz bod 4.3)
<u>Terbinafin</u>	Clearance (množství vyloučeného léčiva) terbinafinu je zvýšená	Úprava dávky není nutná
Antiprotozoika		

<u>Atovaquon</u>	Plazmatická koncentrace atovaquonu je snižena o 52 %	Současné používání se nedoporučuje
<u>Chinin</u>	Odbourávání chininu zrychleno, $t_{1/2}$ chininu ▼	Nutnost sledování hladiny chininu a monitorování srdeční činnosti, zejména na konci léčby přípravkem EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg, případná nutnost zvýšení dávky chininu
<u>Chloroquin</u>	Rifampicin může urychlit metabolismus chloroquinu	Možná ztráta účinnosti chlorochinu, pečlivé monitorování nutné
<u>Meflochin</u>	Plazmatická koncentrace meflochinu ▼ o 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>Carvedilol</u> <u>Celiprolol</u> <u>Metoprolol</u> <u>Nadolol</u> <u>Talinolol</u> <u>Tertatolol</u> Pravděpodobně další betablokátory odbourávané v játrech	Rifampicin může snižovat plazmatické koncentrace betablokátorů	Je indikováno monitorování srdeční činnosti, případná nutnost úpravy dávky betablokátorů
Blokátory kalciového kanálu		

<u>Amlodipin</u> <u>Diltiazem</u> <u>Lerkanidipin</u> <u>Manidipin</u> <u>Nifedipin</u> <u>Nilvadipin</u> <u>Nisoldipin</u>	Plazmatické koncentrace blokátorů kalciového kanálu ▼	Možná ztráta účinnosti blokátorů kalciového kanálu, pokud je potřeba - úprava dávek blokátorů kalciového kanálu, další úprava by měla být zajištěna po vysazení přípravku EREMFAT i.v. 300 mg /
---	---	--

<u>Verapamil</u>		600 mg
------------------	--	--------

Antagonista chemokinového receptoru 5

<u>Maraviroc</u>	Rifampicin snižuje C_{max} maravirocu o 66 % a AUC maravirocu o 63 %	Nutnost pečlivého monitorování, možná ztráta účinnosti maravirocu, nutnost úpravy dávky maravirocu
------------------	--	---

Inhibitory COX-2

<u>Celecoxib</u> <u>Etoricoxib</u> <u>Rofecoxib</u>	Metabolismus celecoxibu, etoricoxibu a rofecoxibu je rifampicinem urychlen	Monitorování, úprava dávky celecoxibu, etoricoxibu a rofecoxibu může být potřebná, další úprava by měla být zajištěna po vysazení přípravku EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg
---	--	--

Antagonisté endotelinu

<u>Bosentan</u>	Ovlivnění absorpce a metabolismu bosentanu; na začátku léčby existuje význačné zvýšení průběžných hladin bosentanu po iniciálním podání rifampicinu; v ustáleném stavu převažuje účinek rifampicinu na metabolismus bosentanu, čímž způsobuje snížení plazmatické koncentrace	Pečlivé monitorování, nutnost kontroly funkce jater
-----------------	--	--

Protizánětlivé látky

<u>Sulfasalazin</u>	Snížená plazmatická koncentrace sulfapyridinu, metabolitu sulfasalazinu	Možná ztráta účinnosti sulfasalazinu, pečlivé monitorování nutné
Glukokortikoidy		
<u>Budesonid</u>	Rifampicin může snižovat plazmatické koncentrace budesonidu	Pečlivé monitorování, účinek budesonidu může být snížen
<u>Kortison</u> <u>Dexamethason</u> <u>Fludrokortison</u> <u>Hydrokortison</u> <u>Metylprednisolon</u> <u>Prednison</u> <u>Prednisolon</u>	Plazmatické koncentrace kortizonu, dexamethazonu, fludrokortizonu, hydrokortizonu, metylprednisolonu, prednisonu a prednisolonu mohou být rifampicinem snižované	Pečlivé monitorování, případná nutnost úpravy dávky glukokortikoidů na začátku a konci léčby
Kardioglykosidy		
<u>Digitoxin</u> <u>Digoxin</u>	Rifampicin může snižovat plazmatické koncentrace digitoxinu a digoxinu	Pečlivé monitorování činnosti srdce a stanovení hladin srdečních glykosidů v séru, případná nutnost úpravy dávky digoxinu a digitoxinu
Hormonální antikoncepce		
<u>Noretisteron</u> <u>Mestranol</u> <u>Etinylestradiol</u>	Eliminace kontraceptiv je rifampicinem zrychlená	Snížená účinnost; doporučují se další nehormonální antikoncepční metody, menstruační abnormality možné
Hormony		
<u>Levothyroxin</u>	Plazmatické koncentrace levothyroxinu ▼ thyrotropinu ▲	Monitorování hladin thyrotropinu se doporučuje, úprava dávky levothyroxinu může být potřebná na začátku a na konci léčby přípravkem EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg
Antagonisté 5-HTs		

<u>Ondansetron</u>	Plazmatické koncentrace ondansetronu ▼	Možné snížení antiemetického efektu, případná nutnost úpravy dávky ondansetronu
Hypnotika		
<u>Zaleplon</u> <u>Zolpidem</u> <u>Zopiclon</u>	Plazmatická hladina zaleplonu, zolpidemu a zopiclonu ▼	Možná ztráta účinnosti zaleplonu, zolpidemu a zopiclonu, nutnost monitorování
Imunomodulátory		
<u>BCG vakcína (očkovací látka s Bacillus Calmette Guerin)</u>	Ztráta účinnosti očkovací látky (také při použití u karcinomu močového měchýře)	Současné používání se nedoporučuje
Interferon beta-1a	Zvýšené riziko hepatotoxicity	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>Tacrolimus</u>	Eliminace azathioprinu a tacrolimu je rifampicinem zrychlená	Současné podávání se nedoporučuje, je zde riziko odmítnutí transplantátu
<u>Ciclosporin</u> <u>Everolimus</u> <u>Temsirolimus</u>	Rifampicin urychluje vylučování ciclosporinu, 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>Mycofenolát</u>	Rifampicin urychluje eliminaci sirolimu a mycofenolátu. C_{max} ▼ a AUC ▼ sirolimu a mycofenolátu	Současné podávání se nedoporučuje, je zde riziko odmítnutí transplantátu; pokud je současné užívání nutné, pak pečlivé monitorování plazmatických hladin a úprava dávky sirolimu a mycofenolátu
<u>Leflunomid / teriflunomid</u>	Plazmatická koncentrace aktivního metabolitu leflunomidu je rifampicinem zvýšena o asi 40 %, z důvodu dlouhého $t_{1/2}$ je možná kumulace leflunomidu	Zvýšené riziko poškození jater, periferní neuropatie, imunosuprese a myelosuprese; před začátkem terapie leflunomidem zkontrolovat jaterní enzymy a bilirubin, poté provést kontrolu aspoň 1x měsíčně po dobu 6 měsíců a poté v intervalech 6 – 8 týdnů; pacienti s poruchou jater či se zvýšenými transaminázami (ALT > dvojnásobně vyšší než norma) by leflunomid neměli užívat; vysazení léčby, když je ALT > trojnásobek normy, eliminace aktivního metabolitu leflunomidu cholestyraminem nebo aktivním uhlím, monitorování týdně, pokud je třeba, opakovat eliminaci

Inhibitory integrázy		
<u>Raltegravir</u>	AUC ▼, C_{max} ▼ raltegraviru	Ztráta účinnosti raltegraviru, nutnost zvýšení dávky raltegraviru
Kontrastní látky		
<u>Radiokontrastní látky</u> (např. pro vyšetření žlučníku)	Rifampicin může zpomalit vylučování radiokontrastních látek	Testování provádět před ranním podáním přípravku EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg
Antilipidemika		

<u>Fluvastatin</u>	Rifampicin urychluje metabolismus fluvastatinu, C_{max} fluvastatinu ▼ (o 59 %)	Možná ztráta účinku fluvastatinu, pečlivé monitorování, případná nutnost zvýšení dávky fluvastatinu
<u>Simvastatin</u>	Plazmatické koncentrace a biologická dostupnost simvastatinu je rifampicinem snižena, 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>	U některých pacientů může rifampicin snižovat orální biologickou dostupnost pravastatinu	Možná ztráta účinku pravastatinu, pečlivé monitorování, případná nutnost zvýšení dávky pravastatinu
<u>Atorvastatin</u>	Plazmatické koncentrace a biologická dostupnost atorvastatinu je rifampicinem snižena, AUC ▼ (o 78 %)	Možná ztráta účinku atorvastatinu, pečlivé monitorování, ke snížení interakcí se doporučuje stejný čas podání přípravku EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg a atorvastatinu
<u>Ezetimib</u>	Rifampicin může snižovat plazmatické koncentrace ezetimibu	Možná ztráta účinnosti ezetimibu, pečlivé monitorování
Neuroleptika		
<u>Clozapin</u> <u>Quetiapin</u>	Rifampicin může snižovat plazmatické koncentrace clozapinu a quetiapinu	Možná ztráta účinku clozapinu a quetiapinu; nutnost pečlivého monitorování neurologického stavu, stanovení hladin clozapinu a quetiapinu v séru se doporučuje; případná nutnost úpravy dávky clozapinu a quetiapinu

<u>Haloperidol</u>	Rifampicin urychluje metabolismus haloperidolu	Možná ztráta účinku haloperidolu; pečlivý monitoring neurologického stavu, případná úprava dávky haloperidolu
<u>Risperidon</u>	Plazmatická koncentrace risperidonu ▼, AUC ▼ (o 72 %), C _{max} ▼ (o 50 %)	Možná ztráta účinnosti risperidonu, pečlivé monitorování nutné
Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTIs)		
<u>Etravirin</u>	Nebylo zkoumáno	Schváleno pouze v kombinaci s kontraindikovanými inhibitory proteáz → kontraindikováno (viz bod 4.3)
<u>Delavirdin</u> <u>Nevirapin</u>	Plazmatická koncentrace a AUC delavirdinu a nevirapinu snižené	Nekompenzovatelná ztráta účinnosti inhibitorů reverzní transkriptázy → kontraindikováno (viz bod 4.3)
<u>Efavirenz</u>	Rifampicin snižuje C _{max} a AUC efavirenz, zvýšené riziko hepatotoxicity	Případné zvýšení dávky efavirenz; pečlivé monitorování hladiny efavirenz, kontrola jaterních funkcí před a během léčby nutná
Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTIs)		
<u>Abacavir</u>	Plazmatická koncentrace abacaviru může být rifampicinem lehce snižena	Klinická relevance neznámá

<u>Zidovudin</u>	C_{\max} zidovudinu ▼ (o 43 %) a AUC ▼ (o 47 %)	Pečlivé monitorování účinku zidovudinu se vyžaduje, možná ztráta účinnosti; pokud je zidovudin užíván v rámci fungování režimu antiretrovirové terapie, úprava dávky často není nutná; rozhodnutí by měl provést HIV specialista
Antagonisté opioidů		
Naltrexon	Zvýšené riziko hepatotoxicity	Neměl by se podávat současně; vyžaduje se vyšetření jaterních testů
Léky proti osteoporóze		
<u>Cinacalcet</u>	Metabolismus cinacalcetu může být zrychlen	Možná ztráta účinnosti cinacalcetu, případná nutnost úpravy dávky cinacalcetu
Inhibitory fosfodiesterázy-4		
<u>Roflumilast</u>	C_{\max} a AUC roflumilastu a N-oxidu roflumilastu jsou rifampicinem sníženy	Kvůli silné interakci s rifampicinem by se mělo současnému používání zamezit, pečlivé monitorování, případná úprava dávky roflumilastu
Inhibitory proteáz		
<u>Amprenavir</u> <u>Atazanavir</u> <u>Darunavir</u> <u>Fosamprenavir</u> <u>Indinavir</u> <u>Lopinavir</u> <u>Ritonavir</u> <u>Saquinavir</u> <u>Tipranavir</u>	Biologická dostupnost (AUC) inhibitorů proteáz je rifampicinem snížena ▼	Nekompenzovatelná ztráta účinnosti inhibitorů proteáz → kontraindikováno (viz bod 4.3)

Selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM)

<u>Tamoxifen</u>	Rifampicin snižuje C_{max} tamoxifenu o 55 %, a AUC o 86 %	Současné užívání se nedoporučuje, pečlivé monitorování, případná nutnost úpravy dávky tamoxifenu
<u>Toremifen</u>	Rifampicin snižuje C_{max} tamoxifenu o 55 %, a AUC o 87 %	Současné užívání se nedoporučuje, pečlivé monitorování, pravidelná kontrola elektrolytů, krevního obrazu a jaterních enzymů, případná nutnost úpravy dávky toremifenu
Protidestičkové látky		
<u>Clopidogrel</u>	Rifampicin způsobuje zesílenou aktivaci a účinek clopidogrelu	Pečlivé monitorování nutné, antikoagulační efekt clopidogrelu se zvyšuje, zvýšený sklon ke krvácení
Trankvilizéry		
<u>Benzodiazepiny</u> (např. diazepam, midazolam, triazolam)	Metabolismus benzodiazepinů může být rifampicinem zrychlen	Pečlivé monitorování, případná nutnost úpravy dávky benzodiazepinů
<u>Buspiron</u>	Plazmatická koncentrace a $t_{1/2}$ buspironu ▼	Anxiolytický efekt buspironu může být snížen, pečlivé monitorování, případná úprava dávky buspironu
Urikosurika		
<u>Probenecid-rifampicin</u>	Probenecid může u některých pacientů zvýšit plazmatickou koncentraci rifampicinu, zvýšené riziko poškození jater	Monitorování jaterních funkcí
Vitamíny		

<u>Vitamin D</u>	Rifampicin snižuje plazmatickou koncentraci vitamínu D	Příznaky onemocnění kostí lze pouze očekávat 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>	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 reakcí
<u>Bexaroten</u>	Rifampicin může snižovat plazmatické koncentrace bexarotenu	Monitorování nutné
<u>Clofarabin</u>	Zvýšené riziko hepatotoxicity	Současné užívání se nedoporučuje, pečlivé monitorování jaterních funkcí nutné
<u>Gefitinib</u>	Rifampicin urychluje metabolismus gefitinibu	Pečlivé monitorování, případná nutnost úpravy dávky gefitinibu
<u>Imatinib</u>	Rifampicin snižuje AUC imatinibu o 74 %, a C_{max} o 54 %	Současné užívání se nedoporučuje, ztráta účinku imatinibu pravděpodobná
<u>Irinotecan</u>	Rifampicin urychluje odbourávání irinotecanu, ▼ AUC irinotecanu (aktivní metabolity)	Možná ztráta účinku irinotecanu, případná nutnost úpravy dávky irinotecanu
<u>Metotrexat</u>	Zvýšené riziko hepatotoxicity	Současné podávání se nedoporučuje, nutnost kontroly funkce jater

<u>Pazopanib</u>	Rifampicin urychluje metabolismus pazopanibu	Současné užívání se nedoporučuje, ztráta účinku pazopanibu pravděpodobná
Thioguanin	Zvýšené riziko hepatotoxicity	Současné podávání se nedoporučuje, nutnost kontroly funkce jater

4.6 Plodnost, těhotenství a kojení

Ženy v plodném věku/antikoncepce:

Během léčby rifampicinem se musí zabránit otěhotnění a musí být proto použita spolehlivá metoda zamezení početí (viz bod 4.4 a 4.5).

Těhotenství:

Rifampicin prochází placentou, koncentrace u plodu dosahují přibližně 12-33 % koncentrace v mateřské krvi. Kvůli pomalejší eliminaci mohou být v amniové 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 čtyřech měsících gravidity. U novorozenců byla pozorována zvýšená incidence hypoprotrombinémie či sklonu ke krvácení. Ve studiích u zvířat byla zjištěna reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

V případě již přítomného těhotenství smí být rifampicin během prvního trimestru předepsán pouze v absolutně nutných případech, protože nelze vyloučit zvýšení rizika malformací. Ve druhém a třetím trimestru smí být rifampicin používán pouze po pečlivém zvážení poměru prospěchu a rizika. 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 malformace.

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

Kojení:

Rifampicin se vylučuje do mateřského mléka, ale předpokládá se, že jeho koncentrace, které vstřebá kojeneček, jsou příliš malé na to, aby u kojence vyvolaly nežádoucí účinky.

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

Plodnost:

Plodnost potkanů nebyla po léčbě rifampicinem narušena.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kvůli nežádoucím reakcím, které se mohou případně vyskytnout (viz bod 4.8), může tento přípravek, i když je používán dle návodu, změnit reakční schopnost 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

Nejčastějším nežádoucím účinkem léčby rifampicinem je změna jaterních testů (zejména zvýšení aktivity transamináz), což obecně není klinicky relevantní a při pokračování léčby se normalizuje. Ve velmi vzácných případech se může však vyskytnout také symptomatická hepatitida, která může být v některých případech fatální.

Dalšími častými nežádoucími reakcemi na léčbu rifampicinem jsou alergické reakce a gastrointestinální obtíže.

V místě aplikace infuze může při parenterálním 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 (z dostupných údajů nelze odhadnout)
Onemocnění krve a lymfatického systému					
			Eozinofilie, leukopenie, granulocytopenie, trombocytopenie, trombocytopenická purpura, hypoprotrombinémie, hemolytická anémie, diseminovaná intravaskulární koagulopatie		
Onemocnění imunitního systému					

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 (z dostupných údajů nelze odhadnout)
	Mírné alergické reakce (horečka, erythema multiforme, svědění, kopřivka)		Těžká alergická reakce, např. dušnost, záchvaty podobné astmatickému záchvatu, plicní edém nebo další typy edému a dokonce i anafylaktický šok (viz bod 4.4)	Lupus podobný (lupus-like) syndrom ^a , syndrom chřipky ^b , těžké kožní alergické reakce jako toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) a exfoliativní dermatitida ^c	Reakce na lék s eozinofilií a systémovými syndromy (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)

Endokrinní onemocnění

			Poruchy menstruace ^d , Addisonská krize u pacientů s Addisonovou chorobou		
Poruchy metabolismu a výživy					
					Porfyrie (viz bod 4.4)
Psychické poruchy					
				Zmatenost, psychózy	
Poruchy nervového systému					
				Ataxie, neschopnost koncentrace, bolesti hlavy, únava, závratě, parestézie	
Zrakové vady					
			Poruchy vidění, ztráta zraku, neuritida n. opticus		Hnědočervené zbarvení slz ^e

Poruchy zažívacího traktu					
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 (z dostupných údajů nelze odhadnout)
	Nechutenství, bolesti žaludku, nevolnost, zvracení, nadýmání průjem		Akutní pankreatitida (viz bod 4.4)	Kolitida spojená s používáním antibiotik (pseudomembranózní enterokolitida), průjem způsobený <i>Clostridium difficile</i> (viz bod 4.4)	
Hepatobiliární poruchy					
Zvýšení enzymatické aktivity jako AST, ALT, ALP, gamma- glutamyltrans- peptidázy		Žloutenka, hepatomegalie ^f	Zvýšený sérový bilirubin	Akutní hepatitida (v závažných případech může být fatální)	
Onemocnění kosterního svalstva, pojivové tkáně a kostí					
			Myopatie	Svalová slabost	
Poruchy ledvin a močových cest					
			Poruchy ledvin	Akutní selhání ledvin	Intersticiální nefritida, nekróza tubulů
Těhotenství, šestinedělí a perinatální onemocnění					
					Poporodní krvácení matky a novorozence ^g
Cévní onemocnění					
					Leukocytoklastická vaskulitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace					
					Iritace žíly

^a s horečkou, slabostí, bolestmi svalů a kloubů a výskytem antinukleárních protilátek.

^b ve spojení s intermitentním nebo po nepravidelném užíváním rifampicinu, příznaky podobné „lupus-like“ syndromu (viz 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 sekundární k účinku, který má rifampicin na metabolismus steroidních hormonů.

^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 bod 4.4 a 4.6).

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 na adrese:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48,
100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Po akutním předávkování byly hlášeny následující příznaky:

- nevolnost, zvracení (zbarvení žaludečního obsahu), svědění, bolest v celém břiše, cholestáza
- kůže, skléry a sliznice mohou mít žlutooranžové 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 i.v. podání nebo po požití potenciálně toxických dávek přípravku EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg (např. kvůli administrativním chybám) musí být ihned zajištěna léčba (poznámka TIS: efekt aktivního uhlí je sporný, antidotum není). Další terapie je symptomatická. Monitorování jaterních testů 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 podpora vitálních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

ATC kód: J04AB02

Mechanismus působení

Mechanismus spočívá ve vazbě na bakteriální RNA polymerázu, a tím 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 mechanismus účinku u proliferujících organismů a u organismů v klidové fázi je jeho působení významně menší.

Spektrum účinku rifampicinu zahrnuje tuberkulózní patogeny *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* a další členy komplexu *Mycobacteria tuberculosis*, non-tuberkulózní mykobakteria a další bakteriální druhy.

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

Farmakokineticky/farmakodynamicky vztah s ohledem na *Mycobacterium tuberculosis*

Rifampicin vykazuje baktericidní účinek proti *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 vede k jedнокrokové („one-step“), vysokostupňové rezistenci *M. tuberculosis* na rifampicin.

Existuje paralelní rezistence s rifabutinem a rifapentinem a jinými chemicky příbuznými látkami.

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 vyšší než MIC a znamená klinickou rezistenci.

Prevalence získané rezistence

U tuberkulózních patogenů, kde se setkáváme nejčastěji s bakterií *Mycobacterium tuberculosis*, nejčastěji hlášeným patogenem z komplexu *Mycobacterium tuberculosis* (který zahrnuje *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*), prevalence získané rezistence na rifampicin kolísá 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 % v 2014. To znamená, že tuberkulózní patogeny jsou na rifampicin obvykle citlivé. Při volbě terapeutického režimu by vždy měl být konzultován odborník.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pokud jde o farmakokinetické parametry, není na začátku léčby nebo po jednotlivém podání rozdíl mezi perorálním a intravenózním použitím. To se změní po několika týdnech užívání. Kvůli auto-indukci 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 distribučním objemu, 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 do 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 kaseózní dutiny 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 amniové tekutině (viz bod 4.6). Průchod bariérou mezi krví a mlékem vede k tomu, že koncentrace v mateřském mléku jsou přibližně 10 - 25 % koncentrace v krvi.

Biotransformace

U člověka se rifampicin biotransformuje v játrech na 25-desacetyl rifampicin jakožto hlavní metabolit. Výsledkem indukce mikrozomálních enzymů P450 je to, že rychlost metabolismu se při opakovaném podávání rifampicinu zvyšuje, což vede k posunu z renální exkrece ve prospěch biliární exkrece.

Současně se tímto procesem zkracuje poločas v séru.

Mikrobiologický účinek hlavního metabolitu nebyl zatím dostatečně prozkoumán.

Vylučování

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-desacetyl rifampicin jsou vylučovány převážně hepatobiliární cestou (přibližně 70 - 80 % celkové clearance). Přibližně 10 - 15 % podané látky se vyloučí močí; poměr rifampicinu a 25-desacetyl 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 významného snížení sérových koncentrací rifampicinu.

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 savčích buňkách však produkovaly protichůdné výsledky než dosud provedené testy *in vivo*. Mutagení potenciál rifampicinu nelze na základě dosud provedených studií přesvědčivě stanovit.

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

Toxicita vůči reprodukci

Ve studiích provedených v tomto ohledu se vyskytly fetotoxické účinky u potkanů od 100 mg/kg/den a malformace u potkanů a myší od 150 mg/kg/den (CNS, spina bifida, anencefalie, rozštěp patra). Plodnost a perinatální a postnatální vývoj nebyly u potkanů nepříznivě postíženy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

EREMFAT i.v. 300 mg:

Askorbát sodný 5 mg (jako stabilizátor)

EREMFAT i.v. 600 mg:

Askorbát sodný 10 mg (jako stabilizátor)

6.2 Inkompatibility

Čerstvě připravený roztok může být mísen s následujícími infuzními roztoky: 5% roztok glukózy, 5% roztok fruktózy a izotonický roztok chloridu sodného. Použití jiných infuzních roztoků se nedoporučuje. Roztoky obsahující bikarbonát sodný a/nebo laktát sodný jsou s rifampicinem fyzikálně inkompatibilní a nesmí být použity.

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

Fyzikální inkompatibilita (precipitát) byla pozorována mezi neředěným (5 mg / 5 ml) nebo ředěným (1 mg / ml ve fyziologickém NaCl roztoku) diltiazem hydrochloridem a rifampicinem (6 mg / ml ve fyziologickém NaCl roztoku) při podání cestou stejné kanyly.

Podobná inkompatibilita 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 chloridu sodného jsou stabilní při pokojové teplotě po dobu 4 hodin (viz 6.3 Doba použitelnosti).

Míšené 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 přípravky pro kombinace jiným způsobem, než bylo uvedeno výše.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti je 2 roky

Tento léčivý přípravek nesmí být použit po datu expirace.

Doba použitelnosti po rekonstituci:

Roztok připravený za aseptických podmínek z prášku a vody pro injekce má při skladování v lednici trvanlivost až 48 hodin.

Připravené infuzní roztoky mají při pokojové teplotě trvanlivost 4 hodiny. 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

Druh: čirá skleněná lahvička

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

EREMFAT i.v. 300 mg

Originální balení s 1 lahvičkou s práškem pro přípravu infuzního roztoku

Nemocniční balení s 10 lahvičkami s práškem pro přípravu infuzního roztoku

EREMFAT i.v. 600 mg

Originální balení s 1 lahvičkou s práškem pro přípravu infuzního roztoku

Nemocniční balení s 10 lahvičkami s práškem pro přípravu infuzního roztoku

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a další manipulaci s ním

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 lahvičky s práškem, která se potom energicky po dobu půl minuty protřepává.

Poté, co pěna úplně opadne, se musí roztok rifampicinu ihned přidat k 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, které se pak pouze – k doplnění na vyšší dávku – spolu s další dávkou přidá k infuznímu roztoku.

Připravené infuzní roztoky mají při pokojové teplotě trvanlivost 4 hodiny. Infuzní roztoky připravené k aplikaci musí být tedy použity bezprostředně, v podobě intravenózní kapénkové 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 každý zvlášť a zvlášť injikovány do infuzního roztoku.

Upozornění tykající se manipulace s přípravkem EREMFAT i.v. 300 mg / 600 mg:

Ošetrovatelský 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 ruce.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
17493 Greifswald – Insel Riems
Německo tel +49 30 338427-0
fax +49 38351 308 e-mail
info@RIEMSER.com

8. MARKETINGOVÁ 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

03.2019

11. OBECNÁ KLASIFIKACE PRO DODÁVÁNÍ

Léčivý přípravek pouze na lékařský předpis