

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

BENEMICIN 150 mg tvrdé kapsuly
BENEMICIN 300 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

BENEMICIN 150 mg: Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg rifampicínu.
BENEMICIN 300 mg: Každá tvrdá kapsula obsahuje 300 mg rifampicínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

BENEMICIN 150 mg: Červené kapsuly číslo 2, obsahujúce červený až červenohnedý prášok s viditeľnými bielymi bodkami.

BENEMICIN 300 mg: Červené kapsuly číslo 0, obsahujúce červený až červenohnedý prášok s viditeľnými bielymi bodkami.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rifampicín sa používa pri chemoterapii:

- všetkých foriem tuberkulózy (spôsobených *Mycobacterium tuberculosis*), rovnako pri prvom diagnostikovaní, ako aj pri opakovanom výskyte, vždy v kombinácii s inými antimykobakteriálnymi liekmi ako sú izoniazid, pyrazinamid a streptomycín alebo etambutol,
- lepry (spôsobenej *Mycobacterium leprae*).

Vo výnimočných prípadoch, keď je bakteriálny kmeň odolný voči iným antibiotikám, rifampicín sa môže používať pri liečbe:

- nosičstva *Neisseria meningitidis*, aby sa zabránilo prepuknutiu meningokokovej meningitídy,
- ťažkých infekcií spôsobených stafylokokmi odolnými voči iným liekom, v kombinácii s inými antibiotikami vhodnými pri danej infekcii,
- legionelózy (*Legionella pneumophila*) v kombinácii s erytromycínom,
- nosičstva *Haemophilus influenzae* typu B.

Upozornenie

V dôsledku rýchlo narastajúcej rezistencie baktérií na rifampicín je potrebné stanoviť citlivosť kmeňa na rifampicín pred liečbou a niekoľkokrát počas liečby. V prípade, že sú odolné voči rifampicínu a pacient nereaguje na liečbu, je nutné pozmeniť schému podávania lieku.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka je 10 mg/kg telesnej hmotnosti denne.

- pacientom s hmotnosťou pod 50 kg sa podáva 450 mg denne,
- pacientom s hmotnosťou nad 50 kg sa podáva 600 mg denne.

Toto dávkovanie sa aplikuje rovnako pri súvislej, ako aj pri prerušovanej liečbe, t.j. 2 až 3-krát týždenne.

Pediatrická populácia

Odporúčaná dávka je 10 - 20 mg/kg telesnej hmotnosti denne.

Upozornenie

Neprekračujte dennú dávku 600 mg. Vyššie dávky rifampicínu nie sú pacientmi dobre znášané a neprinášajú lepšie liečebné výsledky.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nemá denná dávka presiahnuť 8 mg/kg telesnej hmotnosti.

Starší pacienti

U starších pacientov, najmä s poruchou funkcie pečene, je potrebné k liečbe pristupovať opatrne.

Spôsob podávania

BENEMICIN sa užíva perorálne.

Rifampicín sa má podávať v kombinácii s inými antimykobakteriálnymi liekmi.

Liek sa má užívať vcelku a nalačno, zapiť pohárom vody, jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle, jedenkrát denne.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na rifampicín alebo iné antibiotiká zo skupiny rifamycínov alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažná porucha funkcie pečene, žltáčka.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Počas liečby má byť pacient pod dohľadom pneumológa alebo iného lekára s náležitou špecializáciou. Krvné a pečenevé testy sa majú vykonať u každého pacienta začínajúceho liečbu rifampicínom.

Pri liečbe tuberkulózy sa odporúča podávať rifampicín denne.

Prerušovaná liečba

Prerušovaná liečba vedie k výskytu zosilnených nežiaducich účinkov. Takáto liečba môže byť aplikovaná len u pacientov, u ktorých z rôznych dôvodov nie je zaručené pravidelné užívanie lieku.

Pacienti s prerušovanou liečbou musia byť pod prísny dohľad zdravotníckeho personálu.

Odporúčajú sa časté testy, aby sa predišlo komplikáciám.

Dávky rifampicínu nad 600 mg podávané jedenkrát alebo dvakrát za týždeň v rámci prerušovanej liečby nie sú dobre znášané. Zaznamenal sa zosilnený výskyt nežiaducich účinkov, ako napríklad príznaky podobné chrípke, poruchy srdcovo-cievnej sústavy, kožné reakcie, poruchy tráviacej sústavy, poruchy funkcie pečene a (alebo) obličiek, dýchavičnosť, lapanie po dychu, anafylaktický šok.

Pripúšťa sa, že rifampicín podávaný dvakrát týždenne v 600 mg dávkach v kombinácii s izoniazidom v dávkach 15 mg/kg telesnej hmotnosti je efektívny pri liečbe tuberkulózy a oveľa lepšie znášaný.

Porucha funkcie pečene

Pacienti s poruchou funkcie pečene majú užívať rifampicín v znížených dávkach, prispôbených funkcii pečene, pod prísny lekársky dohľad. Použitie rifampicínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je kontraindikované - pozri časť 4.3. Odporúča sa sledovať funkciu pečene u týchto pacientov, najmä hladiny aspartátaminotransferázy a alanínaminotransferázy. Tieto testy sa majú vykonávať pred začiatkom liečby a potom každé 2 - 4 týždne počas liečby.

V prípade príznakov naznačujúcich poškodenie pečenevých buniek sa odporúča liek vysadiť.

Rifampicín sa tiež má vysadiť, ak sa počas liečby objavia závažné klinické príznaky naznačujúce závažnú poruchu funkcie pečene. Je treba zvážiť alternatívnu metódu liečby tuberkulózy. Ak sa po

stabilizácii funkcie pečene opäť začne podávať rifampicín, odporúča sa denne sledovať parametre funkcie pečene.

U pacientov so správne fungujúcou pečeňou zvýšená koncentrácia bilirubínu, aktivita alkalickej fosfatázy alebo aminotransferázy na začiatku liečby nie je indikáciou pre vysadenie lieku. Spomínané príznaky sú najčastejšie prechodné. Odporúča sa počas liečby zopakovať pečeňové testy.

Pri podávaní rifampicínu pacienti nesmú užívať alkohol, kvôli zvýšenému riziku toxického účinku na pečeň.

Pseudomembranózna kolitída

Hnačka, ktorá sa vyskytne počas liečby rifampicínom môže byť príznakom pseudomembranózneho kolitídy.

Počas liečby rifampicínom sa sliny, spútum, slzy, moč môžu sfarbiť do červena, hnedá alebo oranžová. Mäkké kontaktné šošovky sa tiež môžu sfarbiť.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Rifampicín indukuje niektoré enzýmy cytochrómu P-450, čím mení metabolizmus mnohých liekov, ktoré sa pomocou týchto enzýmov metabolizujú. Dodržanie správnej terapeuticko-konzernačnej koncentrácie súbežne užívaných liekov po nasadení rifampicínu môže vyžadovať primerané zmeny ich dávkovania.

Účinok Benemicínu na iné lieky

Rifampicín zrýchľuje metabolizmus nasledujúcich liekov:

- antiepileptiká (napr. fenytoín),
- antiarytmiká (napr. dizopyramid, mexiletín, chinidín, tokainid),
- perorálne antikoagulanty, v prípade súbežného podávania rifampicínu a antikoagulantov, derivátov kumarínu, sa odporúča denne zaznamenávať protrombínový čas a podľa toho pozmeniť dávkovanie lieku
- azolové antimykotiká (napr. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol),
- barbituráty,
- beta-blokátory,
- blokátory kalciového kanála (napr. diltiazem, nifedipín, verapamil),
- imunosupresíva (napr. ciklosporín, takrolimus),
- náprstníkové glykozidy,
- klofibrát,
- hormonálne lieky (napr. perorálna antikoncepcia, progestagény, kortikosteroidy),
Pacientkám, ktoré užívajú perorálnu antikoncepciu počas liečby rifampicínom, sa odporúča použiť alternatívne, nehormonálne metódy antikoncepcie.
- antibiotiká (napr. dapsón, doxycyklín, chloramfenikol, klaritromycín, fluórchinolóny [napr. ciprofloxacín]),
- antivirotiká (napr. zidovudín),
- antipsychotiká (napr. haloperidol),
- perorálne deriváty sulfonylmočoviny,
- hormóny štítnej žľazy (napr. levotyroxín),
- narkotické analgetiká (napr. metadón),
- chinín,
- tricyklické antidepresíva (napr. amitriptylín, nortriptylín),
- teofylínové deriváty

Súbežné podávanie rifampicínu a vyššie uvedených liekov môže vyžadovať zvýšenie ich dávkovania, aby bol udržaný optimálny liečebný účinok.

Rifampicín je silným induktorom CYP3A4, preto sa pri súbežnej liečbe s amlodipínom (substrát CYP3A4) môžu meniť plazmatické koncentrácie amlodipínu. V priebehu súbežnej liečby a po nej je nutné monitorovať krvný tlak a prípadne zvážiť úpravu dávky amlodipínu.

Iné liekové interakcie

Antidiabetická liečba

- Pacienti s cukrovkou, ktorí užívajú rifampicín, môžu pozorovať ťažkosti pri dosahovaní správnych hodnôt koncentrácie glukózy v krvi (normoglykémie).

Kyselina paraaminosalicylová

Súbežné užívanie kyseliny paraaminosalicylovej (PAS) a rifampicínu spôsobuje zníženie koncentrácie rifampicínu v krvi. Z tohto dôvodu sa odporúča medzi podávaním týchto dvoch liekov dodržať osemhodinový interval.

Antacidá

Lieky neutralizujúce žalúdočnú kyselinu (napr. hydrogenuhličitan sodný – jedlá sóda, hydroxid hlinitý, trikremičitan horečnatý) znižujú vstrebávanie rifampicínu. Tieto lieky sa odporúča neužívať skôr ako jednu hodinu po užití rifampicínu.

Enalapril

Súbežné užívanie rifampicínu a enalaprilu znižuje koncentráciu enalaprilátu (účinného metabolitu enalaprilu) v krvi. Podľa klinických príznakov pacienta môže byť potrebné dávkovanie enalaprilu zvýšiť.

Kotrimoxazol a probenecid zvyšujú koncentráciu rifampicínu v krvnom sére.

Súbežné podávanie rifampicínu a *halotanu alebo izoniazidu* zvyšuje hepatotoxicitu.

Súbežné podávanie rifampicínu a *sulfasalazínu* spôsobuje pokles koncentrácie sulfapyridínu v sére.

Morfín

Rifampicín môže znížiť plazmatické koncentrácie morfínu. V priebehu liečby rifampicínom a po jej ukončení je treba monitorovať analgetický účinok morfínu a upraviť dávku morfínu.

Vplyv na výsledky laboratórnych testov:

U pacientov užívajúcich rifampicín boli pozorované falošne pozitívne testy na opioidy. Za účelom rozlíšenia sa odporúča použiť metódu plynovej spektrometrickej chromatografie.

Terapeutické koncentrácie rifampicínu v sére môžu skresľovať výsledky testov vykonávaných podľa mikrobiologickej metódy stanovenia kyseliny listovej a vitamínu B12. Odporúčajú sa alternatívne metódy.

Testy na zistenie koncentrácie bilirubínu, aktivity alkalickéj fosfatázy alebo aminotransferázy, ako aj kontrastné vyšetrenie žlčníka u pacientov užívajúcich rifampicín, je treba vykonávať ráno pred užitím lieku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Vzhľadom na nedostatočný počet správne kontrolovaných štúdií u tehotných žien, rifampicín môže byť podávaný tehotným ženám, iba ak nie je sporné, že je tuberkulózný proces aktívny a že prínos pre matku preváži možné riziká pre plod.

Rifampicín užívaný v posledných mesiacoch tehotenstva môže spôsobiť popôrodné krvácanie u matky aj u novorodenca. V takých prípadoch je možné odporúčať podávanie vitamínu K.

Dojčenie

Rifampicín prechádza do ľudského mlieka. Dojčiace ženy môžu užívať rifampicín, len ak lekár starostlivo zváži prínos vyplývajúci z liečby matky v porovnaní s rizikom pre dieťa.

Fertilita

Testy vykonané na hlodavcoch, ktorým boli podávané vysoké dávky rifampicínu, preukázali teratogénny účinok lieku.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neexistujú údaje týkajúce sa účinku lieku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Počas liečby rifampicínom sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky:

Poruchy krvi a lymfatického systému

- trombocytopenia (vyskytuje sa hlavne pri prerušovanej liečbe u pacientov užívajúcich vysoké dávky rifampicínu a ustupuje po vysadení lieku. V prípade výskytu trombocytopenie musí byť liek okamžite vysadený, pretože inak hrozí mŕtvica alebo dokonca smrť),
- dočasná leukopénia,
- hemolytická anémia,
- pokles koncentrácie hemoglobínu v krvi.

Poruchy imunitného systému

- svrbenie,
- žihľavka, vyrážka,
- eozinofília, herpetická stomatitída (zápal sliznice ústnej dutiny) a glositída (zápal jazyka), konjunktivitída (zápal spojoviek),
- exfoliatívna dermatitída (zápal kože spojený s olupovaním),
- Toxická epidermálna nekrolýza –(Lyellov syndróm),
- opuchy tváre a končatín.

Príznaky podobné chrípke (horúčka, zimnica, bolesť hlavy a myalgia – bolesť svalov, závraty), dýchavičnosť, lapanie po dychu, pokles krvného tlaku, či dokonca anafylaktický šok sa môžu prejaviť u pacientov s prerušovanou liečbou. Vyššie riziko výskytu týchto príznakov je u pacientov užívajúcich vysoké dávky rifampicínu (nad 600 mg denne).

Poruchy endokrinného systému

u žien dlhodobo liečených rifampicínom sa môžu objaviť poruchy menštruačného cyklu.

Poruchy nervového systému

- bolesti hlavy a (alebo) závrat,
- vyčerpanosť, ospalivosť,
- horúčka,
- nekoordinované pohyby (ataxia),
- znížená schopnosť sústredenia,
- stavy zmätenosti, zmeny správania,
- bolesť a necitlivosť končatín.

Poruchy oka

poruchy videnia.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

- pálenie záhy, bolesti brucha, nechutenstvo, nevoľnosť, vracanie, nadúvanie,
- hnačka (môže indikovať pseudomembranóznu kolitídu).

Poruchy pečene a žľových ciest

žltáčka, zriedkavo hepatitída (zápal pečene).

Poruchy kože a podkožného tkaniva

mierne poruchy kože a podkožného tkaniva, ktoré ustupujú sami od seba – sčervenanie, svrbenie, niekedy vyrážka.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

svalová slabosť, myopatia (veľmi zriedkavo).

Poruchy obličiek a močových ciest

- hemoglobínúria, hematúria,
- intersticiálna nefritída,
- zlyhanie obličiek sa môže vyskytnúť sporadicky, hlavne u pacientov s prerušovanou liečbou. Tieto príznaky ustúpia po vysadení lieku a nasadení vhodnej liečby.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

oranžová farba slín, moču, slz, potu, stolice.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Krátko po predávkovaní rifampicínom sa môže dostaviť nevoľnosť, vracanie, žltacka a v prípade závažného zlyhania pečene, dokonca aj kóma.

Liečba

V prípade intoxikácie rifampicínom musí byť nevstrebávané liečivo okamžite z organizmu odstránené, alebo musí byť obmedzené jeho vstrebávanie v tráviacej sústave (vyvolaním vracania, výplachom žalúdka, podaním aktívneho uhlia – ak je pacient pri vedomí).

Postup pri intoxikácii je predovšetkým symptomatický a pozostáva z monitorovania a udržiavania základných vitálnych funkcií. Rifampicín môže byť z organizmu odstránený hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antituberkulotiká a antileprotiká, antibiotiká,
ATC kód: J04AB02

Mechanizmus účinku

Rifampicín patrí do skupiny ansamycínových antibiotík. Je to polosyntetický derivát rifamycínu B produkovaného baktériami druhu *Streptomyces mediterranei*. Rifampicín má baktericídny účinok, obmedzujúci aktivitu DNA-dependentnej RNA polymerázy.

Spektrum účinku

Rifampicín má silný baktericídny účinok na tuberkulózne mykobaktérie, atypické mykobaktérie a mykobaktérie spôsobujúce lepru (malomocenstvo). V podmienkach *in vitro* sa tiež preukázala schopnosť obmedzovať rast grampozitívnych baktérií (najmä stafylokokov, napr. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) a gramnegatívnych baktérií (napr. *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella spp.*)

Rezistencia

Počas liečby rifampicínom sa vyskytujú rôzne odolné kmene, preto sa odporúča toto antibiotikum používať len pri liečbe infekcií spôsobených kmeňmi odolnými voči iným antibiotikám až po stanovení citlivosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Rifampicín podávaný perorálne sa rýchlo vstrebáva v tráviacej sústave takmer na 100 %. Prítomnosť potravy v žalúdku významne znižuje jeho vstrebávanie.

Distribúcia

Približne 75 % liečiva sa naviaže na krvné bielkoviny, maximálna koncentrácia v plazme sa dosiahne po 2 až 5 hodinách. Po perorálnom podaní 600 mg dávky sa maximálna koncentrácia dosiahne približne o 3 hodiny a po 900 mg dávke sa tento čas zvýši na približne 5 hodín. Perorálne podávaný rifampicín pri dávkovaní 10 mg/kg telesnej hmotnosti dosahuje maximálnu koncentráciu v krvi (10 µg/ml) po asi 2 – 4 hodinách.

Rifampicín veľmi dobre preniká do tuberkulózných ložísk, lymfatických uzlín a telových tekutín. Preniká do placenty a bol nájdený v materskom mlieku. V mozgovomiechovom moku dosahuje terapeutickú koncentráciu pri zápalových stavoch.

Metabolizmus

Rifampicín sa metabolizuje v pečeni.

Eliminácia

Asi 60 % perorálnej dávky rifampicínu sa vylučuje stolicou a 30 % močom. Malé množstvo lieku sa vylučuje slzami, potom a inými telovými tekutinami, spôsobujúc ich oranžové sfarbenie.

Porucha funkcie pečene je indikáciou pre zníženie dávky lieku a porucha funkcie obličiek dovoľuje udržiavanie plnej dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Žiadne údaje nie sú k dispozícii.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

mastenec

stearát horečnatý

laurylsíran sodný

Vrchnák a telo kapsuly:

želatína

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polypropylénová fľaša uzatvorená polyetylénovým viečkom s bezpečnostným uzáverom obsahujúca 100 tvrdých kapsúl.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

BENEMICIN 150 mg: 15/0050/88-S

BENEMICIN 300 mg: 15/0227/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

BENEMICIN 150 mg

Dátum prvej registrácie: 19. október 1988

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. august 2006

BENEMICIN 300 mg

Dátum prvej registrácie: 19. október 1988

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. august 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2023