

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
(ριφαμπικίνη + ισονιαζίδη)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rifinah®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 300 mg ριφαμπικίνη και 150 mg ισονιαζίδη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα δισκία, σχήματος κάψουλας και χρώματος πορτοκαλί.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία ενεργού φυματίωσης από ευαίσθητα στην INH και RMP μυκοβακτηρίδια.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες:

Συνεχής θεραπεία:

Σωματικό βάρος μικρότερο των 50 kg:

Να γίνει αναφορά στον παρακάτω πίνακα των συνιστώμενων δοσολογιών από τα Κέντρα Ελέγχου και Προφύλαξης Ασθενειών.

Σωματικό βάρος 50 kg ή περισσότερο:

Ποσότητα που αντιστοιχεί σε 600 mg rifampicin+300 mg INH εφάπαξ ημερησίως.

Διακεκομμένη θεραπεία:

Για όλα τα σωματικά βάρη: Ποσότητα που αντιστοιχεί σε 600 mg rifampicin + 300 mg INH 2 ή 3 φορές την εβδομάδα. Το φάρμακο πρέπει να συμπληρώνεται με 150 mg INH για κάθε 10 kg σωματικού βάρους πάνω από 20 kg (δηλαδή σωματικό βάρος 60 kg: 150 x 4 = 600 mg επιπρόσθετης INH χρειάζεται).

Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, που χρησιμοποιούνται συνήθως σήμερα σαν θεραπεία συνδυασμού για τη φυματίωση είναι ριφαμπικίνη (RMP), ισονιαζίδη (INH), πυραζιναμίδη (PZA), εθαμβουτόλη (EMB), στρεπτομυκίνη (STM).

Οι συνιστώμενες δοσολογίες από τα Κέντρα Ελέγχου και Προφύλαξης Ασθενειών είναι οι παρακάτω:

Φ άρ-μ μακο	Ημερησίως			2 φορές την εβδομάδα			3 φορές την εβδομάδα		
	mg/kg		max. mg	mg/kg		max. mg	mg/kg		max. mg
	Παιδιά	Ενήλικες		Παιδιά	Ενήλικες		Παιδιά	Ενήλικες	
RMP	10-20	10	600	10-20	10	600	10-20	10	600
INH	10-20	5	300	20-40	15	900	20-40	15	900
PZA	15-30	15-30	2.000	50-70	50-70	4.000	50-70	50-70	3.000
EMB	15-25	5-25	2.500	50	50	2.500	25-30	25-30	2.500
STM	20-30	15	1.000	25-30	25-30	1.500	25-30	25-30	1.000

Για μερικά από τα φάρμακα, που αναφέρονται στον παραπάνω πίνακα, οι συνιστώμενες δοσολογίες από τα Κέντρα Ελέγχου και Προφύλαξης Ασθενειών (CDC) μπορεί να διαφέρουν από εκείνες που συνιστώνται από τον Π.Ο.Υ.

Για τη θεραπεία της πνευμονικής φυματίωσης με θετικά πτύελα, δίδεται σήμερα προτίμηση στα ακόλουθα σχήματα:

Συνεχής θεραπεία (7 φορές την εβδομάδα)

Συνολική διάρκεια 9 μήνες:

Αρχική φάση για 2 μήνες: RMP+INH+PZA+EMB ή STM

Φάση συνέχισης για 7 μήνες: RMP+INH

Μια συνολική διάρκεια 9 μηνών συνιστάται για φυματίωση με HIV λοίμωξη και για φυματιώδη μηνιγγίτιδα, κεγχροειδή φυματίωση ή συμμετοχή του νωτιαίου μυελού με νευρολογικές επιπλοκές.

Συνολική διάρκεια 6 μήνες:

Αρχική φάση για 2 μήνες: RMP+INH+PZA+EMB ή STM

Φάση συνέχισης για 4 μήνες: RMP+INH

Μερικώς διακεκομμένη θεραπεία

Συνολική διάρκεια 6 μήνες:

Αρχική φάση για 2 μήνες: RMP+INH+PZA+EMB ή STM ημερησίως

Φάση συνέχισης για 4 μήνες: RMP+INH 2 ή 3 φορές την εβδομάδα

Πλήρως διακεκομμένη θεραπεία

Συνολική διάρκεια 6 μήνες: RMP+INH+PZA+EMB ή STM 3 φορές την εβδομάδα.

Η στρατηγική DOTS (άμεσα παρακολουθούμενη θεραπεία, βραχυπρόθεσμη, δηλαδή χορήγηση των αντιφυματικών παραγόντων κάτω από παρακολούθηση) πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από το θεραπευτικό σχήμα που λαμβάνουν.

Δοσολογικές συστάσεις για πνευμονική φυματίωση με αρνητικά πτύελα και εξωπνευμονική φυματίωση και δοσολογικές συστάσεις για υπερήλικες και/ή υποσιτιζόμενους ασθενείς και

εκείνους με βαριά ηπατική βλάβη μπορούν να ανευρεθούν στη σχετική βιβλιογραφία.

Για να εξασφαλιστεί η άριστη απορρόφηση, το Rifinah πρέπει να λαμβάνεται κατά προτίμηση με άδειο στομάχι, δηλ. τουλάχιστον 1/2 ώρα πριν από ένα γεύμα γεύμα (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση» και 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης» και 5.2 «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες»).

Παιδιά:

Στο Rifinah η ριφαμπικίνη και η INH περιλαμβάνονται σε αναλογία που είναι ουσιαστικά αδύνατη η χορήγηση και των δύο συστατικών με μια δόση κατάλληλη για παιδιά. Κατά συνέπεια, δεν ενδείκνυται το Rifinah για παιδιατρική χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

Γνωστή ή πιθανή υπερευαισθησία στις ριφαμπικίνες και/ή στην INH και/ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα, περιλαμβανόμενου ιστορικού φαρμακευτικής ηπατίτιδας.

Οξείες ή βαριές ηπατοπάθειες, ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Ιστορικό ηπατοτοξικότητας από προηγούμενη χορήγηση INH και ριφαμπικίνης. Περιφερική νευρίτιδα.

Η χρήση του Rifinah αντενδείκνυται όταν συγχωρηγείται με τον συνδυασμό σακουΐναβίρης/ριτοναβίρης (βλ. παράγραφο 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

Η συγχωρήγηση του Rifinah με βορικοναζόλη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Rifinah είναι συνδυασμός δύο φαρμάκων όπου το καθένα από αυτά συνδέεται με ηπατική δυσλειτουργία.

Διακεκομμένη θεραπεία, επανάληψη της θεραπείας μετά τη διακοπή της

Η παρουσία της ριφαμπικίνης σημαίνει ότι, εάν η θεραπεία με το φάρμακο διακοπεί για λίγο και στη συνέχεια επαναληφθεί ή εάν η αγωγή δε λαμβάνεται τακτικά, δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρουσιαστούν (βλέπε κάτω από ριφαμπικίνη στις «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Για το λόγο αυτό, τόσο η προσωρινή διακοπή της θεραπείας, όσο και η μη συμμόρφωση πρέπει, εάν είναι δυνατό, ν' αποφευχθούν.

Σε περίπτωση, που είναι αναπόφευκτη η προσωρινή διακοπή της αγωγής, πρέπει να χορηγούνται χωριστά τα δύο συστατικά ριφαμπικίνη και INH κατά την επανάληψη της θεραπείας, επειδή η ριφαμπικίνη πρέπει να χορηγείται τότε αρχικά σε χαμηλή και κατόπιν αυξανόμενη δοσολογία. Πρέπει να γίνεται έναρξη με περίπου 75-150 mg ριφαμπικίνης την πρώτη ημέρα και να επιτυγχάνεται η επιθυμητή θεραπευτική δόση μέσα σε 3 - 4 ημέρες.

Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, πρέπει να ελέγχεται στενά η νεφρική λειτουργία του ασθενή. Τα κορτικοστεροειδή μπορεί ν' αποδειχθούν χρήσιμα για τη μετρίαση πιθανών ανοσοπαθολογικών αντιδράσεων. Η INH πρέπει να χορηγηθεί στη συνηθισμένη δοσολογία της από την πρώτη ημέρα και μετά.

Εάν εμφανιστούν σοβαρές, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως θρομβοκυτοπενία, πορφύρα, αιμολυτική αναιμία, δύσπνοια και κρίσεις όμοιες με του άσθματος, shock ή νεφρική ανεπάρκεια (αυτές είναι ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να προκαλέσει η ριφαμπικίνη σε

εξαιρετικές περιπτώσεις), πρέπει να διακοπεί το φάρμακο αμέσως.

Οι ασθενείς, που αναπτύσσουν παρόμοιες επιπλοκές, δεν πρέπει να ξαναυποβληθούν ποτέ σε θεραπεία με ριφαμπικίνη.

Εάν εμφανιστούν άλλα σημεία υπερευαισθησίας, όπως φαρμακευτικός πυρετός ή δερματικές αντιδράσεις, πρέπει να διακοπεί επίσης το φάρμακο. Για λόγους ασφάλειας δεν πρέπει να συνεχίζεται η θεραπεία με ριφαμπικίνη. Αντί αυτής ένας άλλος αντιφυματικός παράγοντας πρέπει να χορηγηθεί.

Σε μερικές περιπτώσεις κατά τις πρώτες ημέρες της αγωγής μπορεί να παρουσιαστεί υπερχολερυθριναιμία λόγω ανταγωνισμού της ριφαμπικίνης με τη χολερυθρίνη για τις απεκκριτικές οδούς του ήπατος στο επίπεδο του κυττάρου. Μια μεμονωμένη μέτρηση όπου εντοπίστηκε μέτρια αύξηση των επιπέδων χολερυθρίνης ή/και των τρανσαμινασών δεν αποτελεί ένδειξη διακοπής της αγωγής. Η απόφαση θα πρέπει να ληφθεί μάλλον μετά από επανάληψη των δοκιμασιών, παρακολουθώντας την πορεία των τιμών και λαμβάνοντας υπόψη τις τιμές αυτές σε συνδυασμό με την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Όπου η INH θεωρείται απαραίτητη για αγωγή συνδυασμού και κατά συνέπεια δε διακόπτεται, η θεραπεία με αυτήν πρέπει να επαναληφθεί με χαμηλές δόσεις και κάτω από αυστηρή παρακολούθηση.

Ηπατοπάθειες, υποσιτισμός, αλκοολισμός

Σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια, καθώς επίσης σε χρόνιους αλκοολικούς, σε υποσιτιζόμενους ασθενείς και σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να ζυγίζονται τα οφέλη της αγωγής με το φάρμακο έναντι των πιθανών κινδύνων. Εάν η αγωγή θεωρείται απαραίτητη, η δοσολογία και των δύο συστατικών πρέπει να μειωθεί αντίστοιχα. Η επίτευξη της σωστής προσαρμογής της δοσολογίας είναι δυνατή μόνο με τη χωριστή χορήγηση ριφαμπικίνης και INH. Στους προαναφερόμενους ασθενείς επιβάλλεται τακτική παρακολούθηση για τον κίνδυνο εμφάνισης ηπατίτιδας (ενίοτε θανατηφόρου). Εμφάνιση κλινικών σημείων ηπατίτιδας (ανορεξία, κόπωση, ναυτία, έμετοι κ.λπ.) ή αύξηση των τρανσαμινασών πάνω από το 4 – 5πλάσιο του φυσιολογικού απαιτεί διακοπή της θεραπείας.

Πορφυρία

Λόγω της ενζυμοεπαγωγικής δράσης της, η ριφαμπικίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με πορφυρία, γιατί η δραστηριοποίηση της συνθέσεως του δέλτα-aminolaevulinic acid μπορεί να οδηγήσει σε οξεία εκδήλωση πορφυρίας.

Ασθενείς με επιληψία

Λόγω της νευροτοξικής δράσης του INH, οι ασθενείς με επιληψία πρέπει να τίθενται κάτω από ειδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το φάρμακο (βλέπε επίσης αναφορές σε αλληλεπιδράσεις με αντισπασμωδικά στο κεφάλαιο 4.5).

Νευροπάθεια

Η πυριδοξίνη (βιταμίνη B6) μπορεί να είναι χρήσιμη για το μετριασμό οποιασδήποτε νευροπάθειας, που οφείλεται στην INH.

Οινόπνευμα

Οι ασθενείς πρέπει ν' απέχουν από το οινόπνευμα, ενώ είναι κάτω από θεραπεία με το φάρμακο (βλέπε επίσης «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

Αντισύλληψη

Για να αποκλειστεί κάθε ενδεχόμενο κύησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το φάρμακο πρέπει να εφαρμοστούν επιπρόσθετα μη ορμονικά μέσα αντισύλληψης (βλέπε «Αλληλεπιδράσεις

με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

Έλεγχοι που πρέπει να γίνονται

Αιματολογικές εξετάσεις και έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να γίνονται περιοδικά όπως επίσης και πριν την έναρξη της θεραπείας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπίδραση με ένζυμα του κυτοχρώματος P-450

Είναι γνωστό ότι η ριφαμπικίνη επάγει συγκεκριμένα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450, ενώ η ισονιαζίδη είναι εξίσου γνωστό ότι τα αναστέλλει. Κατά κανόνα, η επίδραση της ανταγωνιστικής δράσης της ριφαμπικίνης και της ισονιαζίδης στο μεταβολισμό των φαρμάκων που υφίστανται βιομετασχηματισμό μέσω του κυτοχρώματος P-450 είναι άγνωστη. Συνεπώς χρειάζεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Rifinah με φάρμακα που μεταβολίζονται στο κυτόχρωμα P-450. Προκειμένου να επιτευχθούν τα βέλτιστα θεραπευτικά επίπεδα στο αίμα, η δοσολογία των φαρμάκων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα πιθανόν να απαιτεί τροποποίηση, όταν γίνεται έναρξη ή διακοπή του Rifinah.

Ριφαμπικίνη :

Επαγωγή ενζύμων: Παραδείγματα φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 είναι:

Αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινοτοΐνη), αντιαρρυθμικά (π.χ. δισοπυραμίδη, μεξιλετίνη, κινιδίνη, προπαφαινόνη, τοκαϊνίδη), αντιστρωγόνα (π.χ. ταμοξιφαίνη, τορεμιφαίνη), αντιψυχωσικά (π.χ. αλοπεριδόλη), από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη), αντιμυκητιασικά (π.χ. φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη), αντιρετροϊκά φάρμακα (π.χ. ζιδοβουδίνη, σακουϊναβίρη, ινδιναβίρη, εφαβιρένζη), βαρβιτουρικά, βήτα αναστολείς, βενζοδιαζεπίνες (π.χ. διαζεπάμη), φάρμακα σχετιζόμενα με τη βενζοδιαζεπίνη (π.χ. ζοπικλόνη, ζολπιδέμη), αναστολείς των διαύλων του ασβεστίου (π.χ. διλτιαζέμη, νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη), χλωραμφαινικόλη, κλαριθρομυκίνη, κορτικοστεροειδή, σκευάσματα καρδιακών γλυκοσιδών, κλοφιβράτη, συστηματικά ορμονικά αντισυλληπτικά, δαψόνη, δοξουκυκλίνη, οιστρογόνα, φθοριοκινολόνες, γεστρινόνη, από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά σκευάσματα (σουλφονουλουρίες), ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμος), ιρινοτεκάνη, λεβοθυροξίνη, λοσαρτάνη, ναρκωτικά αναλγητικά, μεθαδόνη, πραζικουαντέλη, προγεστόνη, κινίνη, ριλουζόλη, εκλεκτικοί ανταγωνιστές των 5-HT₃ υποδοχέων (π.χ. ονδανσετρόνη), στατίνες που μεταβολίζονται από το CYP 3A4, τελιθρομυκίνη, θεοφυλλίνη, θειαζολιδινεδιόνες (π.χ. ροσιγλιταζόνη), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. αμιτριπτυλίνη, νορτριπτυλίνη). Στην περίπτωση που η ριφαμπικίνη συγχωρηγηθεί με κάποιο από αυτά τα φάρμακα είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας αυτών των φαρμάκων.

Οι ασθενείς οι οποίες λαμβάνουν συστηματικά ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να ενημερωθούν ότι κατά την αγωγή με ριφαμπικίνη είναι απαραίτητο να χρησιμοποιούν μη ορμονικές μεθόδους ως αντισύλληψη.

Άλλες αλληλεπιδράσεις:

Όταν το Rifinah συγχωρηγείται με το συνδυασμό σακουϊναβίρης/ριτοναβίρης, αυξάνεται η πιθανότητα ηπατοτοξικότητας. Συνεπώς, η συγχωρήγηση του Rifinah με σακουϊναβίρη/ριτοναβίρη αντενδείκνυται (βλ. 4.3 «Αντενδείξεις»).

Η συγχωρήγηση του Rifinah με βορικοναζόλη αντενδείκνυται (βλ. 4.3 «Αντενδείξεις»).

Όταν συγχωρηγηθούν τα δύο φάρμακα παρατηρούνται μειωμένα επίπεδα ατοβακόνης και αυξημένες συγκεντρώσεις ριφαμπικίνης.

Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση κετοκοναζόλης με ριφαμπικίνη εντοπίστηκαν μειωμένα επίπεδα και των δύο ουσιών στον ορό.

Η συγχορήγηση ριφαμπικίνης και εναλαπρίλης προκάλεσε ελαττωμένα επίπεδα εναλαπριλάτης, ο δραστικός μεταβολίτης της εναλαπρίλης. Απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας εφόσον είναι δυνατό από την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Η ταυτόχρονη χορήγηση με αντιόξινα, δυνατόν να μειώσει την απορρόφηση της ριφαμπικίνης. Οι ημερήσιες δόσεις ριφαμπικίνης πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον 1 ώρα πριν από τη λήψη των αντιόξινων.

Στην περίπτωση που η ριφαμπικίνη χορηγηθεί ταυτόχρονα με αλοθάνιο ή ισονιαζίδη, αυξάνεται η πιθανότητα ηπατοτοξικότητας. Η συγχορήγηση ριφαμπικίνης και αλοθάνιου πρέπει να αποφεύγεται. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ηπατοτοξικότητα.

Αλληλεπιδράσεις εργαστηριακών δοκιμασιών / φαρμάκων:

Τα θεραπευτικά επίπεδα της ριφαμπικίνης αναστέλλουν τις συνήθεις μικροβιολογικές δοκιμασίες μέτρησης του φυλλικού οξέος του ορού και τη βιταμίνη B₁₂. Γι' αυτό θα πρέπει να ληφθούν υπόψη εναλλακτικές μέθοδοι δοκιμασιών.

Επίσης παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της χολερυθρίνης ορού (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Η ριφαμπικίνη μπορεί να επηρεάσει την απέκκριση, από τις χοληφόρες οδούς, των σκιαγραφικών μέσων, τα οποία χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση της χοληδόχου κύστης λόγω του ανταγωνισμού για απέκκριση από τις χοληφόρες οδούς. Γι' αυτό, οι εξετάσεις αυτές θα πρέπει να διεξάγονται πριν από την πρωινή δόση της ριφαμπικίνης.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ριφαμπικίνη αναφέρθηκε διασταυρούμενη αντίδραση και ψευδώς θετική δοκιμασία κατά την εξέταση των ούρων για οπιούχα, όταν εφαρμόστηκε η μέθοδος KIMS (κινητική αλληλεπίδραση μικρομορίων σε διάλυμα, π.χ. με τη δοκιμασία οπιούχων Abuscreen OnLine των Διαγνωστικών Συστημάτων της Roche). Δοκιμασίες επιβεβαίωσης, τέτοιες όπως η αεριοχρωματογραφία/ φασματοφωτομετρία μάζας, θα διαχωρίσουν τη ριφαμπικίνη από τα οπιούχα.

Ισονιαζίδη:

Αναφέρθηκε ότι η ισονιαζίδη αναστέλλει το μεταβολισμό των ακόλουθων φαρμάκων: καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη.

Άλλες αλληλεπιδράσεις: Το παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ (PAS) δυνατόν να αυξήσει τα επίπεδα του πλάσματος και την ημιπερίοδο ζωής της αποβολής της ισονιαζίδης μέσω ανταγωνισμού των ενζύμων για ακετυλίωση.

Αλληλεπίδραση με την τροφή: Μπορεί να παρουσιαστεί αλληλεπίδραση με τις τροφές που περιέχουν τυραμίνη (τυρί, ερυθρός οίνος) λόγω του ότι η ισονιαζίδη εμφανίζει κάποια ανασταλτική επίδραση στη μονοαμινο-οξειδάση. Ακόμη και η διαμινο-οξειδάση μπορεί να ανασταλεί, προκαλώντας υπερβολική ανταπόκριση (π.χ. κεφαλαλγία, εφίδρωση, παλμοί, ερυθρίαση, υπόταση) στις τροφές που περιέχουν ισταμίνη (π.χ. σκαθάρι, τόνος, άλλα τροπικά ψάρια).

Τροφές που περιέχουν τυραμίνη και ισταμίνη θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς που λαμβάνουν το Rifinah.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Δεν υπάρχουν καλά ελεγχόμενες μελέτες με τη ριφαμπικίνη σε έγκυες γυναίκες.

Ριφαμπικίνη

Σε ποντικούς και αρουραίους η ριφαμπικίνη απέβη τερατογόνος σε ημερήσιες δόσεις πάνω από 150 mg/kg, σε τέτοιο βαθμό, που παρατηρήθηκε αυξημένη εμφάνιση δισχιδούς ράχης και λυκοστόματος. Σε κουνέλια δεν είχε τερατογόνο δράση. Και στα τρία είδη ζώων εμφανίστηκαν μη ειδικές εμβρυοτοξικές επιδράσεις μετά από δόσεις > 150 mg/kg.

Στον άνθρωπο δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του ποσοστού δυσπλασιών στα παιδιά περισσότερο από 300 γυναικών, που εκτέθηκαν στη ριφαμπικίνη κατά τη διάρκεια της κύησης.

Μολονότι έχει αναφερθεί ότι η ριφαμπικίνη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα και εμφανίζεται στο λώρο, η επίδραση της ριφαμπικίνης, χορηγούμενη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά, στο έμβρυο δεν είναι γνωστή.

Η χορήγηση της ριφαμπικίνης κατά τη διάρκεια των τελευταίων λίγων εβδομάδων της κύησης μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία μετά τον τοκετό στη μητέρα και στο νεογέννητο βρέφος, που μπορεί να καταστήσει αναγκαία τη θεραπεία με σκευάσματα βιταμίνης K.

Ισονιαζίδη

Τερατογόνες επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε πειραματόζωα. Παρά ταύτα, η ισονιαζίδη βρέθηκε να επιφέρει σχετικά μικρό κίνδυνο κατά τη διάρκεια της κύησης στον άνθρωπο. Συγγενείς δυσμορφίες δεν είναι μεγαλύτερες από εκείνες, που αναμένονται στο φυσιολογικό πληθυσμό. Επειδή είναι θεωρητικά πιθανόν ότι το φάρμακο μπορεί να ασκήσει νευροτοξικές επιδράσεις στο παιδί, συνιστάται στη μητέρα να παίρνει πυριδοξίνη κατά τη διάρκεια της κύησης της.

Το Rifinah δεν πρέπει να δίδεται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Χρήση κατά τη γαλουχία

Η ριφαμπικίνη και η ισονιαζίδη είναι γνωστό ότι περνούν στο μητρικό γάλα. Έτσι, το Rifinah θα πρέπει να χορηγείται στη μητέρα μόνο εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Όμως, λόγω της θεωρητικής πιθανότητας νευροτοξικών επιδράσεων, που οφείλονται στην ισονιαζίδη, τα βρέφη, που θηλάζουν, πρέπει να είναι κάτω από προσεκτική επιτήρηση. Συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση πυριδοξίνης, τόσο στη μητέρα, όσο και στο βρέφος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η ισονιαζίδη σε υψηλές δόσεις μπορεί πιθανώς να επιδράσει αρνητικά.

4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Εκτίμηση συχνότητας: συχνές > 10%, περιστασιακές 1% - 10%, σπάνιες 0,001% - 1%, μεμονωμένα περιστατικά < 0,001%.

Ριφαμπικίνη

Η ριφαμπικίνη μπορεί να προκαλέσει ερυθρό χρωματισμό των υγρών του σώματος και περιστασιακά άλλων σωματικών εκκρίσεων π.χ. ούρων, πτυέλων και δακρύων, κοπράνων, σιέλου, ιδρώτα. Μπορεί να χρωματίσει μόνιμα τους μαλακούς φακούς επαφής.

Ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια συνεχούς ημερήσιας ή διακεκομμένης θεραπείας:

Δέρμα και εξαρτήματα

Περιστασιακά: έξαψη, κνησμός με ή χωρίς δερματικό εξάνθημα, κνίδωση και πιο βαριάς μορφής αντιδράσεις υπερευαισθησίας του δέρματος καθώς και ερυθρότητα των ματιών.

Σπάνια: πολύμορφο ερύθημα συμπεριλαμβανόμενου του συνδρόμου Stevens–Johnson και της αγγειίτιδας.

Μεμονωμένα περιστατικά: σοβαρά σημεία και συμπτώματα, όπως εξιδρωματική επιπεφυκίτιδα ή γενικευμένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, που αφορούν στο δέρμα (όπως αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Lyell) και πεμφιγοειδείς αντιδράσεις.

Γαστρεντερικός σωλήνας

Περιστασιακά: ανορεξία, ναυτία, κοιλιακοί πόνοι, μετεωρισμός.

Σπάνια: έμετος ή διάρροια.

Μεμονωμένα περιστατικά: διαβρωτική γαστρίτιδα και ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα.

Ήπαρ

Συχνά: μια ασυμπτωματική αύξηση των ηπατικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Σπάνια: ηπατίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4) ή ίκτερος, εμφάνιση πορφύρας σε μεμονωμένες περιπτώσεις.

Μπορεί να παρατηρηθεί ελαφρά παροδική αύξηση στις τιμές των τρανσαμινασών, κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας. Αυτές οι αυξημένες τιμές συνήθως επανέρχονται στο φυσιολογικό, ακόμη και όταν η θεραπεία συνεχίζεται. Γενικά δεν απαιτείται η διακοπή της αγωγής.

Κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα

Περιστασιακά: κόπωση, υπνηλία, κεφαλαλγία, θόλωση της διάνοιας, ζάλη.

Σπάνια: αταξία, πνευματική σύγχυση, ψυχώσεις.

Μεμονωμένα περιστατικά: οίδημα και μυοπάθεια, διαταραχές της όρασης, μυϊκή αδυναμία.

Αίμα

Μεμονωμένα περιστατικά παροδικής λευκοπενίας, ηωσινοφιλίας, θρομβοκυτοπενίας και θρομβοκυτοπενικής πορφύρας εμφανίζονται συχνότερα κάτω από διακεκομμένη θεραπεία από ότι σε συνεχή ημερήσια αγωγή.

Αναφέρθηκε εγκεφαλική αιμορραγία και θάνατος όταν συνεχίστηκε η αγωγή ριφαμπικίνης ή επαναλήφθηκε μετά την εμφάνιση της πορφύρας.

Σπάνια: διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκε ακοκκιοκυτταραιμία.

Ενδοκρινικές αντιδράσεις

Σπάνια: διαταραχές στον εμμηνορρυσιακό κύκλο, επαγωγή μιας κρίσης σε ασθενείς με νόσο του Addison (βλέπε «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

Ανεπιθύμητες ενέργειες, που εμφανίζονται κυρίως κατά τη διάρκεια διακεκομμένης θεραπείας ή κατά την επανάληψη της αγωγής μετά από προσωρινή διακοπή:

Σε ασθενείς, που παίρνουν ριφαμπικίνη όχι σε ημερήσια βάση ή σε εκείνους, που επαναλαμβάνουν την αγωγή με το φάρμακο μετά από προσωρινή διακοπή, μπορεί να εμφανιστεί ένα σύνδρομο όμοιο με της γρίπης (σύνδρομο γρίπης), που πολύ πιθανό να είναι ανοσολογικής αιτιολογίας. Χαρακτηρίζεται από πυρετό, τρόμο και πιθανόν κεφαλαλγία, ζάλη και οστικό πόνο. Σε σπάνιες περιπτώσεις το «σύνδρομο γρίπης» μπορεί να συνοδεύεται από θρομβοκυτοπενία, πορφύρα, δύσπνοια, κρίσεις όμοιες με του άσθματος, λευκοπενία, ηωσινοφιλία, οξεία αιμολυτική αναιμία, μείωση της πίεσης του αίματος και καταπληξία, αναφυλαξία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω οξείας σωληναριακής νέκρωσης ή λόγω οξείας διάμεσης νεφρίτιδας. Αυτές οι σοβαρές επιπλοκές μπορεί, όμως, να εμφανιστούν ξαφνικά χωρίς προϋπάρχον «σύνδρομο γρίπης», κυρίως όταν επαναλαμβάνεται η θεραπεία μετά από προσωρινή διακοπή ή όταν η ριφαμπικίνη χορηγείται μόνον μια φορά την εβδομάδα σε υψηλές δόσεις (25 mg/kg ή περισσότερο). Όταν η ριφαμπικίνη χορηγείται σε μικρότερη δόση (600 mg) 2 – 3 φορές την εβδομάδα, το σύνδρομο εμφανίζεται μόνον σπάνια και η συχνότητά του τότε είναι συγκρίσιμη με αυτήν που παρατηρείται κατά τη διάρκεια ημερήσιας αγωγής.

Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας το φάρμακο πρέπει να διακοπεί αμέσως και να μην επαναληφθεί η χορήγησή του. Πρωτεϊνουρία ελαφρών αλύσεων έχει αναφερθεί περιστασιακά, σχετιζόμενη με νεφρική ανεπάρκεια.

Ισονιαζίδη

Κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα

Συχνά: περιφερική νευροπάθεια – παραισθησίες άκρων, μυϊκή αδυναμία, απώλεια αντανάκλαστικών των τενόντων κ.λπ. – (δοσοεξαρτώμενη και συνηθέστερη σε υποσιτιζόμενους ασθενείς, αλκοολικούς και διαβητικούς).

Σπάνια: βλάβη του οπτικού νεύρου με ατροφία, σπασμοί (βλ. 4.9 «Υπερδοσολογία»), ψυχώσεις, ζάλη, διαταραχές μνήμης, θόλωση της διάνοιας, κεφαλαλγία.

Μεμονωμένα περιστατικά τοξικής εγκεφαλοπάθειας. Οι υψηλές δόσεις μπορεί ν' αυξήσουν τη συχνότητα των κρίσεων στους επιληπτικούς.

Γαστρεντερικός σωλήνας

Περιστασιακά: ναυτία, έμετος, επιγαστρική ενόχληση, παγκρεατίτις.

Ήπαρ

Συχνά: διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας (συνήθως παροδικές)-

Σπάνια: ηπατίτιδα, που σε μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι σοβαρή και ενίοτε θανατηφόρος. Η συχνότητα της ηπατίτιδας μεγαλώνει με την αύξηση της ηλικίας.

Ηπατοτοξικότητα ιδιαίτερα σε άτομα άνω από 35 ετών.

Αιματολογικές αντιδράσεις

Μεμονωμένα περιστατικά: ακοκκιοκυτταραιμίας, ηωσινοφιλίας, θρομβοκυτοπενίας, αναιμίας (αιμολυτικής, υποπλαστικής, σιδηροβλαστικής, απλαστικής).

Αλλεργικές - αναφυλακτικές αντιδράσεις

Περιστασιακά: δερματικό εξάνθημα, πυρετός και λεμφαδενοπάθεια

Σπάνια: ξηροστομία, καύσος στο στομάχι, διαταραχές της ούρησης, σύνδρομο ρευματοειδούς αρθρίτιδας (θετική αντίδραση RA TEST), σημεία και συμπτώματα ερυθματώδους λύκου (θετική αντίδραση κυττάρων λύκου και ANA χωρίς όμως κλινικό σύνδρομο).

Μεμονωμένα περιστατικά: γυναικομαστία, αγγειίτιδα.

Δερματικές αντιδράσεις

Εξάνθημα, ακμή, σύνδρομο Stevens-Johnson, αποφολιδωτική δερματίτις, πέμφιγα.

Άλλες αντιδράσεις

Επίσης έχουν αναφερθεί ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές, όπως ένδεια πυριδοξίνης, πελλάγρα, υπεργλυκαιμία, μεταβολική οξέωση.

4.9 Υπερδοσολογία

Οι πληροφορίες που υπάρχουν από περιπτώσεις υπερδοσολογίας όσον αφορά στο Rifinah είναι ελάχιστες.

Σημεία και συμπτώματα

Ριφαμπικίνη

Καφέ-κόκκινος ή πορτοκαλής χρωματισμός του δέρματος, του σιέλου, των δακρύων, του ιδρώτα, των κοπράνων (σύνδρομο «ερυθρόδερμου»). Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, κνησμός, κεφαλαλγία και αυξανόμενος λήθαργος πιθανότατα θα συμβούν μετά από οξεία λήψη. Διόγκωση του ήπατος, ίκτερος, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων και/ή χολερυθρίνης. Πιθανώς οξύ πνευμονικό οίδημα, θόλωση της συνείδησης, σπασμοί.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς αναφέρθηκε ακόμη οίδημα του προσώπου ή περικογχικό. Σε ορισμένες μοιραίες περιπτώσεις αναφέρθηκε υπόταση, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, κοιλιακές αρρυθμίες, αποπληξία και καρδιακή ανακοπή.

Δεν έχει πλήρως εδραιωθεί η ελάχιστη οξεία θανατηφόρος ή τοξική δόση. Παρ' όλα αυτά, σε ενήλικες αναφέρθηκε οξεία, μη θανατηφόρος υπερδοσολογία σε δόσεις που εκυμαίνοντο από 9-12 g ριφαμπικίνης. Σε ενήλικες εντοπίστηκε θανατηφόρος οξεία υπερδοσολογία σε δόσεις από 14-60 g.

Σε κάποιες από τις θανατηφόρες ή μη περιπτώσεις ενέχεται το οινόπνευμα ή ιστορικό κατάχρησης οινόπνευματος.

Αναφέρθηκε μη θανατηφόρος υπερδοσολογία σε παιδιά, ηλικίας 1-4 ετών με δόσεις 100 mg/kg, 1-2 φορές.

Ισονιαζίδη

Σε ήπια δηλητηρίαση: ναυτία, έμετος, ζάλη, αταξία, συμπτώματα πολυνευρίτιδας, διαταραγμένη άρθρωση, ασταθής όραση (swimming before the eyes), θολή όραση.

Σε βαριά δηλητηρίαση: ψευδαισθήσεις, τονικοκλονικές κρίσεις επιληπτικού τύπου, καταστολή της αναπνοής, καταστολή του Κ.Ν.Σ., κόμα, βαριά μεταβολική οξέωση, υπεργλυκαιμία, ακετονουρία.

Θεραπεία

Γενικά υποστηρικτικά μέτρα για τη διατήρηση των ζωτικών λειτουργιών. Ενδοφλέβια χορήγηση αντισπασμωδικών και πυριδοξίνης σε μεγάλες δόσεις. Έλεγχος της μεταβολικής οξέωσης, πλύση του στομάχου μαζί με ενστάλαξη εναιωρήματος ενεργού άνθρακα μέσω γαστρικού σωλήνα. Προκλητή διούρηση, αιμοδιάλυση. Σε παρουσία σοβαρής ηπατικής βλάβης, μπορεί να ενδείκνυται παροχέτευση της χολής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το φάρμακο είναι ένας σταθερός συνδυασμός για τη θεραπεία της φυματίωσης.

Ριφαμπικίνη

Η ριφαμπικίνη είναι ένα αντιβιοτικό, που *in vivo* έχει βακτηριοκτόνο δράση στα στελέχη του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης, που βρίσκονται, όχι μόνο στα εξωκυττάρια, αλλά και ενδοκυτταρικά. Ιδιαίτερης κλινικής σημασίας στη θεραπεία της φυματίωσης είναι η ταχεία έναρξη της δράσης της. Η ριφαμπικίνη έχει μια υψηλή αποστειρωτική δράση.

Μηχανισμός δράσης: Η ριφαμπικίνη αναστέλλει την από το DNA εξαρτώμενη RNA πολυμεράση των ευαίσθητων βακτηριακών στελεχών, χωρίς να επηρεάζει το αντίστοιχο ανθρώπινο ένζυμο.

Ισονιαζίδη

Η ισονιαζίδη είναι ένας ειδικός αντιφυματικός παράγοντας, που ασκεί ισχυρή βακτηριοκτόνο δράση κυρίως στους γρήγορα αυξανόμενους πληθυσμούς του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης. Ο μηχανισμός δράσης της βασίζεται προφανώς κυρίως στην αναστολή της σύνθεσης του μυκολικού οξέος. Το μυκολικό οξύ είναι ένα σημαντικό συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος του μυκοβακτηριδίου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η βιοδιαθεσιμότητα και των δύο δραστικών συστατικών, ριφαμπικίνης και ισονιαζίδης είναι συγκρίσιμη, όταν χορηγούνται σαν σταθερός συνδυασμός ή όταν χορηγούνται ξεχωριστά. Κανένα συστατικό δεν παρεμβαίνει στη φαρμακοκινητική του άλλου όταν χορηγούνται ξεχωριστά. Κανένα συστατικό δεν παρεμβαίνει στη φαρμακοκινητική του άλλου όταν χορηγούνται ξεχωριστά ή ταυτόχρονα.

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση από το στόμα του σταθερού συνδυασμού με άδειο στομάχι, οι δύο δραστικές ουσίες απορροφώνται καλά.

Η ριφαμπικίνη, μετά από χορήγηση από το στόμα εφάπαξ δόσης 600 mg, φθάνει σε μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 9,4 µg/ml, μετά από 2 - 3 ώρες.

Η ισονιαζίδη, μετά από εφάπαξ δόση 300 mg, φθάνει σε μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 6,1 µg/ml μετά από 0,5 – 2 ώρες. Όμως, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ποικίλλουν μεταξύ ατόμων ανάλογα με τον ακετυλιωτικό φαινότυπο του ασθενούς.

Η ταυτόχρονη λήψη τροφής μειώνει την απορρόφηση και των δύο δραστικών συστατικών.

Κατανομή

Ριφαμπικίνη: Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 1,6 l/kg σε ενήλικες και 1,1 l/kg σε παιδιά. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του ορού ανέρχεται σε 84% - 91%.

Ισονιαζίδη: Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 0,61 l/kg. Η ισονιαζίδη δε δεσμεύεται ικανοποιητικά με τις πρωτεΐνες του ορού.

Η ριφαμπικίνη και η ισονιαζίδη εισχωρούν γρήγορα σε διάφορα σωματικά υγρά και ιστούς, περιλαμβανόμενου του οστικού ιστού (ριφαμπικίνη) και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού σε θεραπευτικά δραστικές συγκεντρώσεις.

Η ριφαμπικίνη διαπερνά τον εγκεφαλικό φραγμό σε περίπτωση που φλεγμαίνουν οι μήνιγγες μόνο, αλλά οι συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μπορεί να παραμείνουν πάνω από τη μέση ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) για το *Μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης* για μέχρι και δύο μήνες με συνεχή θεραπεία 600 mg/ημέρα από το στόμα.

Η ριφαμπικίνη και η ισονιαζίδη διαπερνούν τον ανθρώπινο πλακούντα και εκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η *ισονιαζίδη* επιτυγχάνει τα μέγιστα επίπεδα, αλλά ένα βρέφος που θηλάζει θα έπαιρνε όχι περισσότερο από το 20% και στην περίπτωση της ριφαμπικίνης λιγότερο από 1% της συνηθισμένης θεραπευτικής δόσης.

Βιομετατροπή

Η ριφαμπικίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ. Ο κύριος μεταβολίτης είναι το 25-diacetylrifampicin, που είναι μικροβιολογικά δραστικό και όπως η ριφαμπικίνη υπόκειται σε εντεροηπατική κυκλοφορία. Η ριφαμπικίνη επάγει τον ίδιο το μεταβολισμό της.

Η ισονιαζίδη ακετυλιώνεται και υδρολύεται στο ήπαρ. Η ακετυλίωση είναι η σημαντικότερη μεταβολική οδός και είναι γενετικά καθορισμένη (ταχείς και βραδείς ακετυλιωτές).

Αποβολή/Απέκκριση

Ριφαμπικίνη: Η ημιπερίοδος αποβολής από το πλάσμα αυξάνει με αυξανόμενες δόσεις και ανέρχεται σε 2,5 ώρες, 3 – 4 ώρες και περίπου 5 ώρες μετά από εφάπαξ δόση 300 mg, 600 mg και 900 mg, αντίστοιχα. Μετά από μερικές ημέρες επαναλαμβανόμενης ημερήσιας χορήγησης, η βιοδιαθεσιμότητα της ριφαμπικίνης ελαττώνεται και η τιμή ημιπεριόδου ζωής μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις 600 mg πέφτει σε 1 – 2 ώρες. Λόγω της ενζυμοεπαγωγικής δράσης της στο ήπαρ, η ριφαμπικίνη επιταχύνει τον ίδιο της το μεταβολισμό, με αποτέλεσμα η συστηματική της κάθαρση, που ανέρχεται σε περίπου 6 l/ώρα μετά την πρώτη δόση, ν' αυξηθεί σε περίπου 9 l/ώρα μετά από επαναλαμβανόμενη δόσολογία.

Μολονότι ο όγκος του φαρμάκου αποβάλλεται μέσα από τη χολή, το 80% της ποσότητας που απεκκρίνεται αποδιδόμενο στο μεταβολίτη diacetylrifampicin, η ριφαμπικίνη εμφανίζεται επίσης στα ούρα.

Σε δόσολογικό φάσμα 150 – 900 mg, το 4 - 18% της δόσης απεκκρίνεται σε συνάρτηση με τη δόση στα ούρα σε αναλλοίωτη μορφή.

Ισονιαζίδη: Η ημιπερίοδος αποβολής από το πλάσμα είναι 0,6 - 1,8 ώρες σε ταχείς ακετυλιωτές και 1,8 - 6,7 ώρες σε βραδείς ακετυλιωτές.

Μέσα σε 24 ώρες το 75 - 95% της δόσης, που χορηγείται, απεκκρίνεται στα ούρα, κυρίως ως μεταβολίτες. Η N-acetylisoniazid αποβάλλεται στα ούρα μαζί με άλλους μεταβολίτες. Η ποσότητα, που εμφανίζεται στα ούρα σαν αμετάβλητη ισονιαζίδη, αντιστοιχεί στο 12% της δόσης σε ταχείς ακετυλιωτές και στο 27% σε βραδείς ακετυλιωτές.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Ριφαμπικίνη

Σε **υπερήλικες ασθενείς** οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι όμοιες με εκείνες σε νέους ασθενείς.

Σε **έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας**, η ημιπερίοδος αποβολής παρατείνεται μόνο με δόσεις άνω των 600 mg την ημέρα. Με την προϋπόθεση ότι είναι φυσιολογική η λειτουργία απέκκρισης από το ήπαρ, η δοσολογία σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας δε χρειάζεται να μειωθεί κάτω από 600 mg την ημέρα.

Η ριφαμπικίνη αποβάλλεται με περιτοναϊκή διάλυση ή αιμοδιάλυση. Η προσαρμογή της δοσολογίας δεν είναι απαραίτητη κατά τη διάρκεια της διάλυσης.

Σε ασθενείς με **έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας** οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυξάνονται και παρατείνεται η ημιπερίοδος αποβολής. Σε παρουσία σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας, η δοσολογία μπορεί να πρέπει να αναπροσαρμοστεί κατάλληλα.

Ισονιαζίδη

Υπερήλικες ασθενείς: Σε ταχείς ακετυλιωτές, το γήρας δεν έχει σημαντική επίδραση στο ρυθμό αποβολής του φαρμάκου. Όμως, η κάθαρση και η ημιπερίοδος αποβολής ποικίλουν σημαντικά στους υπερήλικες βραδείς ακετυλιωτές, έτσι ώστε να μπορεί να είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης αντίστοιχα.

Σε βραδείς ακετυλιωτές με σοβαρή **έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας**, μπορεί να εμφανιστεί συσσώρευση της ισονιαζίδης. Σε παρόμοιες περιπτώσεις, η συγκέντρωση ισονιαζίδης στον ορό πρέπει να ελέγχεται και, εάν είναι ανάγκη, να μειώνεται η δοσολογία.

Σε παρουσία **έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας** παρατείνεται η ημιζωή αποβολής της ισονιαζίδης. Για να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες, μπορεί, κατά συνέπεια να είναι αναγκαία η προσαρμογή της δοσολογίας αντίστοιχα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ριφαμπικίνη

Καρκινογένεση: Υπάρχουν μόνον περιορισμένες ενδείξεις ως προς τη δυνατότητα καρκινογένεσης της ριφαμπικίνης σε ζώα. Μετά από χορήγηση από το στόμα σε δύο είδη ποντικών, παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση στους καλοήθεις και κακοήθεις ηπατοκυτταρικούς όγκους 1 χρόνο μετά από τη θεραπεία με ριφαμπικίνη σε ποσότητες αντίστοιχες στο 2 - 10πλάσιο των μέγιστων κλινικών δόσεων σε θηλυκά ζώα ενός είδους (γνωστά ως επιρρεπή σε ηπατώματα) μόνο. Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη καρκινογένεσης σε θηλυκά ζώα του άλλου είδους ή σε αρσενικά ζώα και των δύο ειδών, καθώς επίσης σε αρουραίους και των δύο φύλων, που υποβλήθηκαν σε αγωγή για 2 χρόνια.

Μεταλλαξιγένεση: Σε διάφορες βραχυπρόθεσμες *in vitro* δοκιμασίες και *in vivo* δοκιμασίες σε ζώα, η ριφαμπικίνη δεν προκάλεσε μεταλλαξιγόνες επιδράσεις. Μια ελαφρά αύξηση στην εμφάνιση χρωμοσωματικών αποκλίσεων μπορεί να παρατηρηθεί σε καλλιέργειες ανθρώπινων αιμοκυττάρων, σύμφωνα με τη μέθοδο εκτίμησης, που χρησιμοποιήθηκε.

Ισονιαζίδη

Καρκινογένεση: Περιορισμένες μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η ισονιαζίδη προκαλεί πνευμονικούς όγκους στους ποντικούς μετά από διάφορους τρόπους χορήγησης. Διαθέσιμη μαρτυρία ανθρώπινης έκθεσης δεν υποδηλοί ότι η ισονιαζίδη είναι καρκινογόνος στον άνθρωπο σε δόσεις εφαρμόσιμες στην αγωγή και προφύλαξη από τη φυματίωση.

Μεταλλαξιγένεση: Η ισονιαζίδη, εκτός του ότι έχει ασθενή άμεση γονοτοξική δράση, είναι ένα προμεταλλαξιγόνο υπό την έννοια ότι ο σχηματισμός των τοξικών μεταβολιτών, υδραζίνης και ακετυλο-υδραζίνης, είναι το πρώτο βήμα στη μεταβολική ενεργοποίηση. Στα λεμφοκύτταρα ασθενών, που υποβλήθηκαν σε αγωγή με ισονιαζίδη, δεν μπόρεσαν να ανιχνευθούν χρωμοσωματικές αποκλίσεις, ενώ σε μια μελέτη, που συγκρίνονται οι επιδράσεις της αγωγής συνδυασμού, παρατηρήθηκε μια αυξημένη συχνότητα χρωμοσωματικών αποκλίσεων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Sodium lauryl sulfate
Calcium stearate (vegetable origin)
Carmellose sodium
Magnesium stearate (vegetable origin)
Cellulose microcrystalline

Επικάλυψη

Titanium dioxide CI 77891 E171
Gelatin
Acacia
Kaolin
Magnesium carbonate light
Talc purified
Silicon dioxide, colloidal
Polyvidone K30
Orange yellow S sunset yellow FCF CI 15985 E110
Sucrose
Colophony

Παράγοντας στίλβωσης

Carnauba wax
Beeswax yellow
Paraffin
Ethanol

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

48 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το Rifinah διατηρείται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (<25 °C).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα επικαλυμμένα δισκία φέρονται σε κυψέλες.
Κάθε κυψέλη περιέχει 8 δισκία. Η συσκευασία αποτελείται από 2 κυψέλες, ΒΤ x 16 (BLIST 2 x 8).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Δεν εφαρμόζεται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis ΑΕΒΕ

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτήριο Α΄

176 74 Καλλιθέα

Τηλ.: 210 90 01 600

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

41415/07/27.05.2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας:

27.05.2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

01.09.2010