

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sinerdol Iso 300 mg/150 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține rifampicină 300 mg și izoniazidă 150 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 35,0 mg, Galben Amurg FCF (E110), Carmoisină (E122), Negru strălucitor BN (E151), p-hidroxibenzoat de metil (E218) și p-hidroxibenzoat de propil (E216).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsule gelatinoase tari numărul 0, cu cap de culoare negru transparent și corp de culoare maro opac, care conține o pulbere omogenă de culoare roșie cărămizie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sinerdol Iso capsule este indicat în toate formele de tuberculoză pulmonară și extrapulmonară, cauzate de sușe de *Mycobacterium tuberculosis* sensibile la rifampicină și izoniazidă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de 2 capsule pe zi, într-o singură priză.

-Doza uzuală de rifampicină: 8-12 mg/kg corp/zi;

-Doza uzuală de izoniazidă: 5 mg/kg corp/zi.

Principii de tratament:

Acest medicament se va administra à jeun (cu ½ oră înainte sau cu 2 ore după masă).

Tratamentul cu Sinerdol Iso se va iniția doar după ce prezența tuberculozei s-a demonstrat bacteriologic. Totuși, dacă este o urgență sau dacă leziunile sunt tipice, iar baciloscopia rămâne negativă chiar după repetare (4-6 prelevări), tratamentul se poate institui și se va reconsidera odată cu aflarea rezultatelor culturilor.

Tratamentul corect și bine urmat, cu negativarea durabilă a examenelor bacteriologice, este criteriul principal de vindecare.

Pentru a fi eficient, acest tratament trebuie:

- asociat cu mai multe medicamente antituberculoase:

- 3 sau 4 antituberculoase, până la obținerea rezultatului antibiogrammei, pentru a ține cont de o eventuală rezistență primară (minimum 2 luni);

- apoi minimum 2 antituberculoase, pentru evitarea apariției rezistenței dobândite;

- să se utilizeze medicamentele antituberculoase cele mai active (bactericide) în doze eficiente, dar ajustate pentru a evita supradozajul.

În chimioterapia tuberculozei se asociază de obicei: rifampicină (RMP), izoniazidă (INH), pirazinamidă (PZA) și etambutol (EMB).

Sinerdol Iso este destinat pacienților de peste 50 kg.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la rifampicină, izoniazidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;

- Insuficiență hepatică;

- Porfirie;

- Intervenții care necesită anestezie generală;

- Administrare de antiproteaze (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir) sau delavirdina (Vezi cap. 4.5.).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții cu funcție hepatică perturbată, nu ar trebui să primească Sinerdol Iso, decât dacă este absolut necesar, cu precauție și sub supraveghere medicală strictă. Riscul de hepatotoxicitate posibil indusă de izoniazidă și de rifampicină necesită o supraveghere clinică și biologică regulată: hemograma (într-o 8-a zi, la sfârșitul primei luni, apoi la intervale mai lungi, de 2 luni), funcția hepatică (nivelul transaminazelor). Dacă apar semne de afectare hepatică la nivel celular (hepatită), tratamentul trebuie întrerupt. Bolile hepatice preexistente, alcoolismul, vârsta înaintată sau sub 2 ani și malnutriția necesită precauție la inițierea tratamentului cu rifampicină, mai ales atunci când aceasta este asociată cu izoniazidă.

În urma terapiei cu Sinerdol Iso pot să apară neuropatii periferice. De aceea se indică efectuarea examenului neurologic regulat, administrarea cu prudență la etilici, suplimentarea tratamentului cu piridoxină (vitamina B6), care determină regresivitatea cazurilor rare de neuropatie provocată de acest medicament, în special la pacienți vârstnici sau malnutriți.

Administrarea intermitentă favorizează creșterea riscului de reacții imuno-alergice.

Rifampicina

Rifampicina poate întârzia excreția biliară a substanțelor de contrast.

Rifampicina intră în competiție cu bilirubina și testul BSP. Pentru a evita rezultate fals pozitive, testul BSP se va realiza dimineața, înainte de administrarea rifampicinei.

Rifampicina poate interfera determinările microbiologice standard ale acidului folic și vitaminei B12.

Rifampicina poate influența unele rezultate de laborator: testul Combs; determinarea acidului folic și a vitaminei B12; analiza de urină bazată pe reacții colorimetrice sau spectrofotometrice; concentrațiile serice ale acidului uric, bilirubina, transaminazele.

Rifampicina colorează în roșu urina, saliva, lacrimile, sputa și transpirația, iar pacienții trebuie avertizați asupra acestei posibilități. Lentilele de contact se pot de asemenea colora în roșu.

Metodele contraceptive hormonale sistemice trebuie înlocuite cu metode non-hormonale în timpul tratamentului cu rifampicină. (Vezi cap. 4.5.).

În insuficiența renală severă este necesară ajustarea dozei de Sinerdol Iso.

Izoniazida

Izoniazida poate provoca crize convulsive în cazul supradozajului sau în cazul unui teren favorabil (la pacienți cu acetilare lentă). Supravegherea și administrarea de anticonvulsivante la nevoie sunt măsuri esențiale.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sinerdol Iso conține **Galben Amurg FCF (E110), Carmoisină (E122) și Negru strălucitor BN (E151)**. De aceea, acest medicament poate provoca reacții alergice (chiar întârziate).

Sinerdol Iso conține **p-hidroxibenzoat de metil (E218) și p-hidroxibenzoat de propil (E216)**. De aceea, acest medicament poate provoca reacții alergice (chiar întârziate).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rifampicina este un inductor al enzimelor microzomale hepatice, putând să favorizeze metabolizarea și scăderea concentrațiile plasmatice și pentru o serie de alte medicamente: anticonvulsivante, antiaritmice, beta-blocante, blocanți de calciu, glucocorticoizi, antidiabetice, anticoagulante orale, digoxin, combinații estroprogestative, antiestrogeni (tamoxifen, toremifen), antipsihotice (haloperidol), antidepresive triciclice (amitriptilină) benzodiazepine (diazepam), barbiturice, cloramfenicol, claritromicina, doxiciclina, fluorochinolone, medicamente antiretrovirale (zidovudina), ciclofosfamida, fenitoin, ciclosporina, tacrolimus, metadona, teofilina, terbinafină. Asocierea acestor medicamente cu rifampicina necesită ajustarea dozelor.

Medicamente antiproteaze

Administrarea concomitentă a Sinerdol Iso cu antiproteaze: amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir precum și cu efavirenz sau nevirapin este contraindicată, din cauza reducerii concentrațiilor plasmatice și a eficacității antiproteazelor prin creșterea metabolismului hepatic. De asemenea este contraindicată administrarea împreună cu delavirdin, deoarece se produce scăderea concentrației plasmatice și eficacitatea acestuia prin creșterea metabolizării hepatice.

Disulfiram

Administrarea împreună cu disulfiram: determină tulburări de comportament și afectează coordonarea.

Antiacidele sau acidul paraaminosalicilic

Acestea vor fi administrate la cel puțin 4 ore de la administrarea rifampicinei, pentru a se evita diminuarea absorbției antibioticului.

Anestezice volatile halogenate

Folosirea concomitentă Sinerdol Iso cu halotan sau alte anestezice volatile halogenate trebuie evitată, datorită riscului crescut de hepatotoxicitate. În cazul unor intervenții programate, se va întrerupe tratamentul cu Sinerdol Iso cu o săptămână înainte de intervenție și se va relua doar după 15 zile.

Antagoniști de calciu

În urma tratamentului cu Sinerdol Iso scade concentrația plasmatică a antagoniștilor de calciu (verapamil, diltiazem și nifedipină) datorită creșterii metabolismului hepatic. În cazul necesității terapiei combinate, se recomandă adaptarea dozelor antagoniștilor de calciu și supraveghere clinică în timpul tratamentului cu rifampicină și după întreruperea acestuia.

Antiaritmice de clasă I

Sinerdol Iso scade concentrația plasmatică a antiaritmicelelor de clasă I (disopiramide, hidrochinidină, chinidină). Este recomandată supravegherea clinică, EKG și eventual dozarea plasmatică a antiaritmicelelor. La nevoie se va adapta posologia antiaritmicelelor în timpul tratamentului cu Sinerdol Iso și după întreruperea sa (poate exista risc de supradozaj al antiaritmicelelor).

Anticoagulante orale

Administrarea de Sinerdol Iso scade efectul anticoagulantelor orale. În aceste situații este indicat controlul nivelului de protrombină. De asemenea, se vor ajusta dozele de anticoagulant, atât în timpul tratamentului cu Sinerdol Iso, cât și 8 zile după încheierea tratamentului.

Azoli antifungici

Tratamentul cu Sinerdol Iso și antifungice (fluconazol, itraconazol, ketoconazol) scade concentrația plasmatică și eficacitatea celor două medicamente antiinfecțioase (inducție enzimatică a rifampicinei și scăderea absorbției intestinale din cauza grupării azol antifungice). Scăderea concentrației plasmatică a fluconazolului este mai marcată decât a celorlalte antifungice. Se indică spațierea administrării celor două antiinfecțioase la interval de 12 ore, supravegherea concentrației plasmatică a azolilor antifungici și eventuala ajustare a posologiei.

Morfina

Acest medicament determină scăderea concentrației plasmatică și a eficacității morfinei și a metabolitului său activ. Este indicată supravegherea clinică și ajustarea dozelor de morfină în timpul tratamentului cu rifampicină și după întreruperea sa.

Pirazinamida

În cazul administrării de Sinerdol Iso cu pirazinamidă, efectele hepatotoxice sunt adăugate. Se indică supraveghere clinică și biologică.

Substanțe de contrast

Rifampicina poate întârzia excreția biliară a substanțelor de contrast radiologice utilizate pentru opacifierea veziculei biliare.

Bromo-sulfoftaleina

Rifampicina provoacă o inhibare competitivă temporară a eliminării bromo-sulfoftaleinei. Pentru a evita rezultate patologice inexacte, trebuie efectuat testul cu bromosulfoftaleina, dimineața înainte de administrarea rifampicinei. (Vezi pct. 4.4.).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Rifampicina

Experimentele pe animale au pus în evidență un efect teratogen al rifampicinei în doze crescute, la șobolani și soareci.

În clinică, utilizarea rifampicinei în cursul unui număr limitat de sarcini, nu a dus aparent la efecte malformative sau fetotoxice. Totuși sunt necesare studii complementare pentru a evalua consecințele unei expuneri la rifampicină în timpul sarcinii. În consecință, rifampicina nu se va utiliza în timpul sarcinii decât în absența alternativei terapeutice.

Izoniazida

Studiile pe animale nu au pus în evidență efecte teratogene ale izoniazidei. În absența efectelor teratogene la animale, un efect malformativ la om este puțin probabil să apară.

Utilizarea izoniazidei în cursul unui număr limitat de sarcini, aparent nu a dus la efecte malformative sau fetotoxice. Totuși sunt necesare studii complementare pentru a evalua consecințele unei expuneri la izoniazidă în timpul sarcinii.

Utilizarea acestei combinații medicamentoase nu este indicată în cursul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Alăptare

Datorită trecerii în laptele matern a ambelor componente ale Sinerdol Iso, nu este recomandată alăptarea în timpul tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au raportat cazuri de afectare a capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, în cazul apariției reacțiilor neurologice trebuie manifestată prudență.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Rifampicina și izoniazida sunt în general bine tolerate la dozele recomandate.

Rifampicina

Tulburări hematologice

-rar: eozinofilie, leucopenie și edeme.

Pot apărea cazuri izolate de trombocitopenie, cu sau fără purpură, în mod obișnuit asociate cu tratamentul intermitent, reversibile la întreruperea tratamentului. În cazul apariției purperei, administrarea rifampicinei trebuie întreruptă; au fost raportate cazuri de hemoragii cerebrale fatale în cazul în care tratamentul a fost menținut.

Tulburări ale sistemului imunitar

-aceste reacții apar obișnuit în cazul tratamentului intermitent sau după întreruperea momentană a administrării: sindrom gripal (cu episoade febrile, frisoane, cefalee, vertij și dureri osoase; apar mai frecvent între a 3-a și a 6-a lună de tratament).

Frecvența acestui sindrom variază, dar se poate observa la 50% dintre pacienții care au primit tratament o dată pe săptămână, în doze de 25 mg/kg corp. Acest sindrom poate fi însoțit de tulburări respiratorii și astmatiforme, scăderea tensiunii arteriale și șoc, anemie hemolitică acută, insuficiență renală acută în urma unei necroze tubulare acute reversibile. S-au raportat și cazuri de necroză corticală.

Tulburări endocrine

-mai puțin frecvente: s-au raportat cazuri de perturbări ale ciclului menstrual la pacientele care au primit tratament antituberculos prelungit cu rifampicină.

Tulburări gastro-intestinale

-mai puțin frecvente: anorexie, greață, dureri abdominale, meteorism;

-rar: vomă, diaree;

-cu frecvență necunoscută: colită pseudomembranoasă.

Tulburări hepato-biliare

-rar: manifestări precoce de reactivitate hepatică (după prima lună de tratament): creșterea izolată a nivelului seric al transaminazelor, excepțional asociate cu semne clinice.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

-mai puțin frecvente: reacții vasomotorii, prurit, cu sau fără erupții și urticarie.

-cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate cutanate; câteva cazuri de sindrom Lyell.

Alte reacții:

Rifampicina poate determina colorarea în roșu a secrețiilor: urină, spută și lichidul lacrimal. De asemenea colorează ireversibil lentilele de contact.

Izoniazida:

Tulburări ale sistemului imunitar

-rar: febră, erupții cutanate, acnee, icter sau hepatită, limfadenopatie, dureri musculare, artralгии, eozinofilie, discrazie sanguină;
-cu frecvență necunoscută: sindrom reumatoid, algodistrofie (sindrom umăr-mână), sindrom lupic.

Tulburări psihice

-excitație neuropsihică: hiperactivitate, euforie, insomnie;
-în cazul unui teren predispozant, în special în urma asocierii cu etionamidă, pot să apară: accese maniacale, delir acut sau depresie.

Tulburări ale sistemului nervos

-neurotoxicitate (se pare că din cauza carenței de piridoxină): neuropatie periferică, cu parestezii distale care apar mai ales la acetilatorii lenți, la subnutriți și la etilici.
-convulsii, nevrită și atrofie optică.

Tulburări gastro-intestinale

-greață, vărsături, dureri epigastrice, anorexie.

Tulburări hepato-biliare

-creșterea relativ frecventă a nivelului transaminazelor serice, bilirubinurie, cazuri rare de hepatită acută (cu sau fără icter), unele severe.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome:

Simptomele de supradozaj sunt în general în legătură cu izoniazida. Doza letală este de 200 mg/kg corp. Absorbția unor doze masive determină apariția în interval de ½ de oră-3 ore a următoarelor simptome: greață, vărsături, vertij, tulburări vizuale, halucinații, colorarea în roșu a tegumentelor și a urinei, hepatomegalie, creșterea moderată a nivelului seric al fosfatazelor alcaline și al transaminazelor.

Se poate instala coma convulsivă, care poate determina anoxie și moarte.

Se instalează acidoza metabolică, cetonurie și hiperglicemie.

Tratament:

Tratamentul se va institui în centre specializate: lavaj gastric, tratarea acidozei metabolice, reanimare cardiorespiratorie, administrare de anticonvulsivante și doze mari de piridoxină. În cazurile foarte severe, hemodializa poate fi utilă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antimicobacteriacee; combinații de substanțe pentru tratamentul tuberculozei, codul ATC: J04AM02.

Mecanism de acțiune

Rifampicina și izoniazida sunt antituberculoase bactericide. Sunt în general active asupra bacililor în mediu extracelular cu creștere rapidă, dar au și o activitate bactericidă intracelulară.

Rifampicina este activă asupra *Mycobacterium tuberculosis* cu creștere lentă și intermitentă.

Rifampicina acționează asupra ARN-polimeraza ADN-dependentă a sușelor sensibile.

Isoniazida este activă asupra bacililor tuberculoși cu creștere rapidă.

Spectrul de activitate antibacteriană

Isoniazida

Specii sensibile: *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis BCG*, *Mycobacterium tuberculosis* (3-12%);

Specii moderat sensibile (cu sensibilitate intermediară *in vitro*): *Mycobacterium kansasii*.

Specii rezistente: Micobacterii atipice (cu excepția *Mycobacterium kansasii*).

Rifampicina:

Specii sensibile:

-aerobi gram-pozitiv: *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Rhodococcus equi*, *Staphylococcus aureus* meticilino-sensibil, *Staphylococcus* meticilino-rezistent, *Stafilococcus* coagulazo-negativ (0-25%), streptococi de grup A, B, C, G, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans* sau neclasificabili;

-aerobi gram-negativ: *Branhamella catarrhalis*, *Brucella*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducrey*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella*.

-anaerobi: bacteroides, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, fusobacterium, peptostreptococcus, *Propionibacterium acnes*.

-alte: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Legionella*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis BCG*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium tuberculosis*.

Specii moderat sensibile (in vitro de sensibilitate intermediară)

-aerobi gram-pozitiv: enterococi;

Specii rezistente:

-aerobi gram-negativ: enterobacteriacee, *Pseudomonas*,

-alte: micobacterii atipice (cu excepția *Mycobacterium kansasii*).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Rifampicină:

Absorbție: Absorbția digestivă este rapidă și practic totală. Administrarea simultană de alimente reduce absorbția rifampicinei. Concentrațiile plasmatice maxime sunt în jur de 10 µg/ml, atinse în 2-3 ore după administrarea unei doze unice de 600 mg de rifampicină à jeun.

Distribuție: Volumul de distribuție aparent este de 0,8 l/kg corp la adulți, iar la copii este de 1,1 l/kg corp. Legarea de proteinele serice este de aproximativ 80%. Penetrarea intracelulară este bună, ajungând până la nivelul macrofagelor care includ BK. Difuziunea este excelentă la nivelul plămânilor, ficatului și rinichilor, bună la nivelul celorlalte țesuturi, dar redusă la nivelul LCR și doar în caz de meningită. Rifampicina traversează bariera placentară.

Metabolizare: Rifampicina este metabolizată în special în dezacetil-rifampicină, cu aceeași activitate antibacteriană. Rifampicina are un efect inductor asupra propriului metabolism.

Eliminare: Timpul de înjumătățire a eliminării plasmatice depinde de doză: este în jur de 2,5 ore după o doză unică de 300 mg, de 3-4 ore după 600 mg și în jur de 5 ore după 900 mg. După administrare zilnică repetată, timp de câteva zile, biodisponibilitatea rifampicinei scade, iar timpul de înjumătățire scade la 1-2 ore după doze repetate de 66 mg. Datorită efectului său inductor enzimatic la nivelul

ficatului, rifampicina accelerează propriul său metabolism, astfel, clearance-ul său sistemic crește după administrări repetate. Cea mai mare parte a medicamentului este eliminată pe cale biliară; 80% din cantitatea excretată este constituită dintr-un metabolit, dezacetil-rifampicina. Rifampicina se regăsește în urină. În urma administrării a 150-900 mg, 4-18 % din doză se excretă în urină, dependent de doză și sub formă neschimbată. Eliminarea în lapte este în jur de 2 µg/ml după o administrare de 600 mg și în salivă, aproximativ 0,5 µg/ml în urma administrării unei doze de 600 mg.

Caracteristici legate de pacienți

La pacienții vârstnici, concentrațiile plasmatice sunt asemănătoare celor de la pacienții tineri. Dacă funcția renală este supravegheată, timpul de înjumătățire al eliminării nu crește decât dacă dozele depășesc 600 mg/zi. Nu este necesară ajustarea posologiei în timpul dializei. Dacă funcția hepatică este alterată, concentrațiile plasmatice cresc și crește și timpul de înjumătățire a eliminării. În prezența unei disfuncționalități hepatice grave, se va ajusta posologia.

Isoniazida

Absorbție: După administrarea orală, nivelul maxim al concentrației este atins în 1-2 ore. După 3 ore, nivelul seric eficace este între 1-2 µg/ml.

Distribuție: Isoniazida difuzează bine în tot organismul, în special la nivelul pleurei, plămânilor, sputei, salivei, lichidului cefalorahidian, peritoneal și ascitei. Isoniazida traversează bariera placentară. Concentrația în lapte este identică celei plasmatice.

Metabolizare: Isoniazida este metabolizată în special prin acetilare, în acetil-izoniazidă. Procesul de acetilare al izoniazidei prezintă determinism genetic (există acetilatori lenți și acetilatori rapizi).

Acetil-izoniazida este apoi transformată în acetil-hidrazină, responsabilă de hepatotoxicitatea izoniazidei. Timpul de înjumătățire poate varia, în aceste condiții, între 1-6 ore. Determinarea vitezei acetilării permite administrarea fiecărui pacient a celei mai mici doze active: această doză este de 3 mg/kg corp pentru acetilatorii lenți și de 6 mg/kg corp pentru acetilatorii rapizi.

Eliminare: 75-95 % din dozele administrate sunt regăsite în urina de 24 de ore, în special sub formă de metaboliți. Celelalte căi de eliminare (ex.: salivă) sunt puțin importante cantitativ.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenicitate

Șoarecii albi, femele, în special cele cu hematoame, au primit timp de 60 de săptămâni doze crescute de rifampicină. Au fost supravegheate timp de 46 de săptămâni, timp în care s-a remarcat o creștere a frecvenței hematoamelor.

Nu a fost observat nici un semn de carcinogenicitate la șoareci și la șobolani, în aceleași condiții experimentale.

S-a demonstrat că rifampicina posedă in vitro o acțiune imunodepresivă la iepuri, șoareci, șobolani, cobai și la oameni.

S-a raportat apariția tumorilor pulmonare în urma administrării de izoniazidă la anumite rase de șoareci.

Mutagenicitate:

Nu s-a demonstrat nici un semn de mutagenicitate în urma administrării acestui medicament la bacterii, la *Drosophila melanogaster* sau la șoareci. Rifampicina nu determină anomalii cromosomiale pe limfocitele umane. Totuși, s-a observat înmulțirea aberațiilor cromosomiale în culturile celulare de sânge tratate în prealabil cu rifampicină. A fost observată creșterea anomaliilor cromosomiale in vitro la pacienții tratați cu asocierea medicamentoasă formată din: rifampicină-izoniazidă-pirazinamidă.

Toxicitatea reproducției:

Rifampicina are efecte embriotoxice la iepuri și efecte teratogene la șoareci și șobolani.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Lactoză monohidrat

Amidon glicolat de sodiu (tip A)

Talc

Stearat de magneziu.

Capacul capsulei:

Negru strălucitor BN (E151)

Gelatină

p-hidroxi benzoat de metil (E218)

p-hidroxibenzoat de propil (E216)

Corpul capsulei

Dioxid de titan (E171)

Galben Amurg FCF (E 110)

Carmoisină (E122)

Albastru strălucitor FCF (E133)

Gelatină

p-hidroxibenzoat de metil (E218)

p-hidroxibenzoat de propil (E 216)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/Al a 10 capsule.

Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Antibiotice SA

Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13454/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2020.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2020.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.