

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİFEX 150 mg Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rifampisin 150 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Turuncu renkli sert kapsül içinde kiremit kırmızısı renkte toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tüberküloz: RİFEX yeni, ilerlemiş, kronik ve ilaca-dirençli vakalar dahil olmak üzere, tüberkülozun tüm formlarının tedavisinde kullanılır. RİFEX en az bir diğer antitüberküloz ilaçla (INH, pirazinamid, etambutol vb) birlikte kullanılmalıdır.

Lepra: RİFEX multibasiller veya pausibasiller lepranın tedavisinde en az bir diğer lepra ilacı ile birlikte kullanılmalıdır.

Diğer enfeksiyonlar: Bruselloz, Legionnaire hastalığı ve ciddi stafilokok enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Dirençli enfeksiyon organizmalarının oluşmasına engel olmak için, RİFEX enfeksiyon için uygun olan diğer bir antibiyotik ile birlikte verilmelidir.

Meningokokal hastalıkların profilaksisi: RİFEX, nasofarinksten meningokokları elimine etmek için, *N. meningitidis*'in asemptomatik taşıyıcılarının tedavisinde kullanılır.

Haemophilus influenzae: RİFEX *H. influenzae*'nin asemptomatik taşıyıcılarının tedavisinde ve mikroorganizma ile temas etmiş 4 yaş veya altındaki çocukların kemoprofilaksisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz:

Tüberküloz: RİFEX, rifampisin dirençli Mikobakteri çeşitlerinin ortaya çıkmasını önlemek amacı ile, diğer antitüberküloz ajanlardan en az biri ile birlikte verilmelidir.

Yetişkinler: Tavsiye edilen günlük tek doz 8-12 mg/kg'dır.

Günlük doz: Vücut ağırlığı 50 kg'dan daha düşük olan hastalarda: 450 mg

Vücut ağırlığı 50 kg ve üzeri olan hastalarda: 600 mg

Lepra: Önerilen doz ayda bir kez uygulanan 600 mg'dır. Alternatif olarak, günlük doz rejimi kullanılabilir. Tavsiye edilen günlük tek doz 10 mg/kg'dır.

Günlük doz: Vücut ağırlığı 50 kg'dan daha düşük olan hastalarda: 450 mg Vücut ağırlığı 50 kg ve üzeri olan hastalarda: 600 mg

RİFEX her zaman en az bir diğer antilepra ilaç ile birlikte kullanılmalıdır.

Bruselloz, Legionnaires hastalığı veya ciddi stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde:
Yetişkinler: Günlük 600-1200 mg'lık doz 2-4'e bölünerek, dirençli mikroorganizmalara karşı önlem almak amacı ile en az bir başka antibiyotikle birlikte verilir.

Meningokokal hastalıkların profilaksisinde temas etmiş kişilere: Yetişkinler: 2 gün süreyle günde 2 kez 600 mg

Çocuklar (1-12 yaş): 2 gün süreyle günde 2 kez 10 mg/kg

Çocuklar (3 ay-1 yaş): 2 gün süreyle günde 2 kez 5 mg/kg

Haemophilus influenzae invazif hastalıklarının profilaksisinde:

Yetişkinler ve çocuklar: *H.influenzae* tip B hastalığı ile temas etmiş ve 4 yaş veya daha küçük çocuklarla da temas halinde olan aile bireyleri (çocuk dahil) ve profilaksi endikasyonu alan diğer yakın temaslılar için doz profilaktik olarak 4 gün süre ile 20 mg/kg (günde 600 mg'ı aşmamak koşuluyla)'dır.

Hastaneden çıkmadan önce indeks vakalar tedavi edilmelidir.

Yeni doğan (1 aylıktan itibaren) 4 gün süreyle günde 1 kez 10 mg/kg'dır.

Diğer Enfeksiyonlar: RİFEX'a duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde günlük doz olan 600-1200 mg 2-4'e bölünerek diğer uygun bir antibiyotik ile birlikte verilmelidir.

Uygulama şekli:

Oral uygulama içindir.

RİFEX'ın günlük dozu, hastanın vücut ağırlığına göre hesaplanır, hızlı ve tamamen emilimi sağlamak için yemeklerden 30 dakika önce veya yemeklerden 2 saat sonra şeklinde kullanılması tercih edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon yetersizliği olan hastalarda günlük doz 8 mg/kg'dan daha fazla olmamalıdır. RİFEX karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda yakın takip altında kullanılır. Gerektiğinde doz azaltılabilir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda özellikle 600 mg dozun üzerinde kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Tüberküloz: Günlük doz, tüm yaş gruplarında 600 mg'ı aşmamak koşuluyla 8-12 mg/kg vücut ağırlığıdır.

Lepra: Önerilen doz ayda bir kez olarak uygulanan 600 mg'dır. Alternatif olarak, günlük doz rejimi kullanılabilir. Tavsiye edilen günlük tek doz 10 mg/kg'dır.

Günlük doz: Vücut ağırlığı 50 kg'dan daha düşük olan hastalarda: 450 mg

Vücut ağırlığı 50 kg ve üzeri olan hastalarda: 600 mg

RİFEX her zaman en az bir diğer antilepra ilaç ile birlikte kullanılmalıdır.

Meningokok menenjitisi profilaksisi:

1-12 yaş arasındaki çocuklar: 2 gün süreyle günde 2 kez 10 mg/kg

3 ay-1 yaş arası çocuklar: 2 gün süreyle günde 2 kez 5 mg/kg *Haemophilus influenzae* profilaksisi:

H.influenzae tip B hastalığı ile temas etmiş ve 4 yaş veya daha küçük çocuklarla da temas halinde olan aile bireyleri için (çocuk dahil) doz profilaktik olarak 4 gün süre ile 20 mg/kg (günde 600 mg'ı aşmamak koşuluyla)'dır.

Yeni doğan (1 aylıktan itibaren) 4 gün süreyle günde 1 kez 10 mg/kg'dır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda, karaciğerden atılımı artacağı için, renal fonksiyonların fizyolojik azalması ile birlikte rifampisin renal atılımı orantısız olarak azalmaktadır, serumdaki terminal yarılanma ömrü genç hastalarınkine benzemektedir. Ancak, yaşlı hastalarda rifampisin kullanılan bir çalışmada ilacın kan seviyesinde artış gözlenmiştir. Özellikle eğer karaciğer fonksiyon yetersizliği olan bu gibi hastalarda rifampisin kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Rifampisinlerden herhangi birine karşı geçmişte aşırı duyarlılık öyküsü bulunan kişilerde kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 6.1).

Rifampisinin sakonavir/ritonavir kombinasyonları ile aynı anda kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Sarılık hastalığı bulunanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer:

RİFEX karaciğer yetmezliği olan hastalarda, sadece doktor kontrolü altında ve çok gerekliyse kullanılmalıdır. Bu hastalarda, karaciğer fonksiyonları dikkatle izlenmeli ve özellikle serum ALT (SGPT) ve AST (SGOT) düzeyleri tedaviden önce ve daha sonra tedavi sırasında ilk iki hafta haftalık ve sonraki altı hafta için her iki haftada bir kontrol edilmelidir. Eğer hepatoselüler hasarın belirtileri ortaya çıkarsa, RİFEX tedavisi kesilmelidir.

Hepatik fonksiyonlarda klinik olarak anlamlı değişiklik ortaya çıkarsa rifampisin tedavisi kesilmelidir. Diğer antitüberküloz tedavi biçimleri ve farklı bir rejim düşünülmelidir. Tüberküloz tedavisinde uzmanlaşmış bir hekimden acil görüş alınmalıdır. Karaciğer fonksiyonları normale döndükten sonra tekrar rifampisin başlanırsa karaciğer fonksiyonu günlük olarak izlenmelidir.

Karaciğer fonksiyon yetersizliği olan hastalar, yaşlılar (>65 yaş), malnütrisyon hastaları ve 2 yaş altı çocuklarda; RİFEX özellikle izoniazid ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Eğer hastanın daha önceden geçirilmiş bir karaciğer hastalığı yoksa ve karaciğer fonksiyonları normal olan hastalarda, ateşlenme, kusma, sarılık veya başka problemler meydana geldiği takdirde karaciğer fonksiyon testleri tekrarlanmalıdır.

Tedavinin ilk zamanlarında bazı olgularda RİFEX ve bilirubinin karaciğerdeki atılım yolları için hücre seviyesinde yarışmalarından dolayı hiperbilirubinemi görülebilir. Bilirubin ve/veya transaminaz miktarlarının bir miktar artmış olduğunu gösteren tek bir laboratuvar sonucu

tedavinin kesilmesini gerektirmeyebilir. Testlerin tekrarlanması ve sonuçların hastanın durumunu dikkate alarak değerlendirilmesi daha uygun olur.

İmmünolojik Reaksiyonlar ve Anafilaksi:

Anafilaksiyi de içeren immünolojik reaksiyon daha çok aralıklı tedavi ile ortaya çıkar (haftada 2 veya 3 kezden az); bu nedenle hastalar yakından izlenmelidir. Hastalar tedavi rejimini bozdukları takdirde immünolojik reaksiyonların ortaya çıkabileceği konusunda uyarılmalıdır.

RİFEX ile tüberküloz tedavisi uygulanan erişkinlerde, başlangıçta hepatik enzimlerin, bilirubinin, serum kreatininin ölçülmesi, tam kan sayımı ve trombosit sayımının (ya da tahmininin) gerçekleştirilmesi gerekir. Komplikasyon oluşturan bir durum bilinmediği ya da klinik olarak böyle bir durumdan kuşulanılmadığı sürece, çocuklarda başlangıç testleri gerekli değildir.

Tedavi sırasında hastalar en az ayda bir kere görülmeli ve advers reaksiyonlarla ilişkili semptomlar konusunda spesifik olarak sorgulanmalıdır. Anormallik saptanan hastaların tümü, gerektiğinde laboratuvar testlerinin yapılması da dahil olmak üzere, takip edilmelidir.

RİFEX adrenal hormonlar, tiroid hormonları ve D vitamini de dahil olmak üzere endojen substratların metabolizmasını arttırılabilecek enzim indüksiyonu özelliklerine sahiptir. İzole bildirilerde, delta amino levulinik asit sentetaz indüksiyonunun bir sonucu olarak porfirinin alevlenmesi RİFEX kullanımıyla ilişkilendirilmiştir.

RİFEX idrarda, terde, balgamda ve gözyaşında kırmızımsı bir renk değişimi meydana getirilebilir ve hastalar bu konuda önceden uyarılmalıdır.

Yumuşak kontakt lenslerde kalıcı özellikte boyanma meydana gelmiştir.

Günde 600 mg üzerindeki dozlarda renal yetmezlik olgularında dikkatli olunmalıdır. RİFEX ile tedavi sırasında diabetes mellitus kontrolü zorlaşabilir.

Periferik nöropatisi olan hastalarda dikkatli kullanılması gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sitokrom P-450 enzimleri ile etkileşim:

Rifampisin bazı sitokrom P-450 enzimlerini indüklediği bilinmektedir. Sitokrom P 450 enzimiyle metabolize olan diğer ilaçların RİFEX ile birlikte uygulanması bu ilaçların metabolize olmasını hızlandırabilir ve bu ilaçların aktivitelerini azaltabilir. Dolayısıyla sitokrom P-450 enzimiyle metabolize edilen diğer ilaçlarla birlikte RİFEX kullanılmasında dikkatli olunmalıdır. Optimum terapötik kan düzeylerinin sürdürülmesi için RİFEX'e başlanırken ya da birlikte uygulanan RİFEX kesilirken bu enzimler tarafından metabolize edilen bu ilaçların dozajlarının ayarlanması gerekebilir.

Sitokrom P-450 enzimiyle metabolize edilen ilaçlara örnekler aşağıdaki gibidir:

- Antikonvülzanlar (örn: fenitoin),
- Antiaritmikler (örn. dizopiramid, meksiletin, kinidin, propafenon, tokainid),
- Hormon antagonistleri (antiöstrojenler, örneğin; tamoksifen, toremifen, gestinon),
- Antipsikotikler (örn. haloperidol, aripiprazol),
- Antikoagülanlar (örn: kumarin, varfarin),
- Antifungaller (örn: flukonazol, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol),
- Antiviral ilaçlar (zidovin, sakinavir, indinavir, efavirenz, amprenavir, nelfinavir, atazanavir, lopinavir, nevirapin),

- Barbitüratlar,
- Beta-blokerler (bisoprolol, propanolol),
- Anksiyolitikler ve hipnotikler (diazepam, benzodiazepinler, zolpiklon, zolpidem),
- Kalsiyum kanal blokerleri (örn.: diltiazem, nifedipin, verapamil, nimodipin, isradipin, nikardipin, nisoldipin),
- Antibakteriyeller (kloramfenikol, klaritromisin, dapson, doksisisiklin, florokinolonlar, telitromisin),
- Kortikostreoidler,
- Kardiyak glikozidleri (digitoksin, digoksin),
- Klofibrat,
- Sistemik hormonal kontraseptifler,
- Östrojenler,
- Antidiyabetikler (klorpropamid, tolbutamid, sülfanilüreler, rosiglitazon)
- İmmünosupresif ajanlar (örn. siklosporinler, sirolimus, takrolimus),
- İrinotekan,
- Tiroid hormonu (levotiroksin),
- Losartan,
- Analjezikler (metadon, narkotik analjezikler),
- Prazikuantel,
- Progestojenler,
- Kinin,
- Riluzol,
- Selektif 5-HT3 reseptör antagonistleri (örn. ondansetron),
- CYP3A4 ile metabolize olan statinler,
- Teofilin,
- Trisiklik antidepresanlar (örn: amitriptilin, nortriptilin),
- Sitotoksikler (örn.: imatinib),
- Diüretikler (örn.: eplerenone).

Oral kontraseptifleri kullanmakta olan hastalara, rifampisin tedavisi sırasında hormonal olmayan doğum kontrol yöntemleri uygulamaları önerilmelidir. Ayrıca diyabetin kontrol edilmesi daha zor olabilir.

Rifampisinin sakonavir/ritonavir kombinasyonları ile aynı anda kullanımı hepatoksisite potansiyelini artırabilir. Dolayısıyla rifampisinin sakonavir/ritonavir kombinasyonları ile aynı anda kullanımı kontrendikedir.

Atovakon ve rifampisin birlikte kullanıldığında, atovakon konsantrasyonlarının azaldığı (>% 50 oranında) ve rifampisin konsantrasyonlarının arttığı (>%30 oranında) gözlenmiştir. Ketokonazol ve Rifampisinin birlikte kullanılması, her iki ilacın serum konsantrasyonlarının azalmasıyla sonuçlanmıştır.

Rifampisin ve enalaprilin birlikte kullanılması, enalaprilin aktif metaboliti olan enalaprilatin konsantrasyonlarında azalmayla sonuçlanmıştır. Hastanın klinik durumu gerektirdiğinde, dozaj ayarlamaları yapılmalıdır.

Birlikte antiasit uygulanması, RİFEX'in emilimini azaltabilir. Günlük RİFEX dozları antasitlerin alınmasından en az 1 saat önce verilmelidir.

RİFEX halotan ya da izoniazid ile birlikte verildiğinde, hepatotoksisite potansiyeli artar. RİFEX ve halotanın birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

RİFEX ve izoniazidi birlikte kullanan hastalar hepatotoksisite açısından yakından

izlenmelidir.

Rifampisinin terapötik düzeylerinin serum folat ve B12 vitamininin standart laboratuvar tayinlerini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu durumda, alternatif tayin yöntemleri dikkate alınmalıdır. Serum bilirubinde geçici yükselme gözlenmiştir. Biliyer atılım için yarışmaya bağlı olarak, RİFEX safra kesesinin görüntülenmesinde kullanılan kontrast maddenin safra ile atılımını bozabilir. Bu nedenle, bu testler RİFEX'in sabah dozundan önce gerçekleştirilmelidir.

P. aminosalisilik asit (PAS) gibi tüberküloz tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar: PAS ve RİFEX en az 8 saat ara ile alınmalıdır.

Rifampisin almakta olan hastalarda KIMS (Kinetic Interaction of Microparticles in Solution) yöntemi kullanıldığında opiatlar için çapraz reaktivite ve yanlış-pozitif idrar tarama testleri bildirilmiştir. Gaz kromatografisi/kütle spektrometrisi gibi doğrulama testleri rifampisini opiatlardan ayırt edecektir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Günde 600 mg üzerindeki dozlarda renal yetmezlik olgularında dikkatli olunmalıdır.

Rifampisin içeren rejimlerle uzun süreli antitüberküloz tedavisi uygulanan kadınlarda zaman zaman menstrüel siklus bozuklukları bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

RİFEX her zaman en az bir diğer antilepra ilaç ile birlikte kullanılmalıdır. Yeni doğan (1 aylıktan itibaren) 4 gün süreyle günde 1 kez 10 mg/kg'dır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Oral kontraseptifleri kullanmakta olan hastalara, rifampisin tedavisi sırasında hormonal olmayan doğum kontrol yöntemleri uygulamaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi

Hayvanlarda yapılan rifampisin yüksek dozlu çalışmalarında teratojenik etkilerin olduğu gözlenmiştir. Rifampisin ile gebe kadınlarda yapılmış iyi kontrollü araştırmalar bulunmamaktadır.

Rifampisin plasenta bariyerini geçtiği ve kordon kanında bulunduğu bildirilmiş olmasına karşın, tek başına ya da diğer antitüberküloz ilaçlarla kombinasyon halinde insan fetusu üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Bu nedenle, RİFEX gebe kadınlarda ya da çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda ancak potansiyel yararı fetus için riske ağır basması durumunda kullanılmalıdır.

RİFEX gebeliğin son birkaç haftası içinde kullanıldığı takdirde, anne ve çocukta postnatal hemorajilere neden olabilir; bunlar için K vitamini tedavisi endike olabilir. RİFEX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Rifampisin insan sütüne geçmektedir. Bu nedenle RİFEX, emziren bir annede ancak hasta için potansiyel yararı bebek için potansiyel riske ağır basması durumunda kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Uzun dönemde fertilite bozukluğu potansiyeline ilişkin bilinen insan verileri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkileri araştırılan çalışma yapılmamıştır.

RİFEX kullanımı sırasında ortaya çıkabilecek halsizlik, bitkinlik ya da görme problemleri gibi yan etkiler araç veya makine kullanımını etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Günlük ve aralıklı doz uygulamalarında meydana gelen reaksiyonlar:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çoğunlukla aralıklı tedaviyle ilişkili olarak, purpura ile birlikte ya da purpura olmaksızın trombositopeni meydana gelebilir; ancak bu durum purpura meydana gelir gelmez ilaç kesilirse, geri dönüşümlüdür. Purpura ortaya çıktıktan sonra Rifampisin kullanımına devam edilmesi ya da yeniden başlanması durumlarında, serebral hemoraji ve ölümler bildirilmiştir.

Seyrek: Dissemine intravasküler koagülasyon da bildirilmiştir.

Rifampisin ile tedavi edilen hastaların küçük bir yüzdesinde eozinofili, lökopeni, ödem, kas zayıflığı ve miyopati olduğu bildirilmiştir.

Çok seyrek: Agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Hafif ve kendini sınırlayan deri reaksiyonları meydana gelebilir, bunların aşırı duyarlılık reaksiyonları olmadığı sanılmaktadır. Sıcak basması ve döküntü ile birlikte de görülebilen kaşıntı tipik belirtilerdir.

Yaygın olmayan: Ürtiker ve daha şiddetli kutanöz hipersensitivite reaksiyonları

Seyrek: Eksfoliyatif dermatiti, pemfigoid reaksiyon, Stevens - Johnson sendromu da dahil eritem multiforme, Lyells sendromu ve vaskulit

Endokrin hastalıkları:

Seyrek: Adrenal fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda, adrenal yetmezlik bildirimleri olmuştur. Santral sinir sistemi hastalıkları:

Seyrek: Psikoz

Gastrointestinal hastalıkları:

Bilinmiyor: İştahsızlık, bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık ve diyare gibi gastrointestinal

reaksiyonlar bildirilmiştir.

Psödomembranöz kolit rifampisin tedavisinde raporlanmıştır.

Hepatobiliyer hastalıkları:

Bilinmiyor: Rifampisinden kaynaklanan hepatit meydana gelebilir; karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Aralıklı doz uygulaması ile görülebilen ve özellikle immünolojik kaynaklı reaksiyonlar aşağıdaki gibidir:

- Ateş epizodları, titreme, baş ağrısı, sersemlik hissi ve tedavinin genellikle 3. ve 6. aylarında görülen kemik ağrısı belirtileri olan "Flu sendromu". Bu sendromun görülme sıklığı değişmektedir. Ancak 1 hafta boyunca 25 mg/kg veya daha fazla rifampisin dozu uygulanan hastaların %50'sinden fazlasında meydana gelebilmektedir.
- Nefes darlığı ve hırıltılı solunum
- Kan basıncında azalma ve şok
- Anafilaksi
- Akut hemolitik anemi
- Genellikle akut tübüler nekroza ya da akut interstisyel nefrite bağlı akut böbrek yetmezliği.

Eğer şiddetli komplikasyonlar artarsa; örn: böbrek yetmezliği, trombositopeni veya hemolitik anemi; rifampisin tedavisi kesilmelidir ve yeniden başlatılmamalıdır.

Üreme sistemi hastalıkları:

Rifampisin içeren rejimlerle uzun süreli antitüberküloz tedavisi uygulanan kadınlarda zaman zaman menstrüel siklus bozuklukları bildirilmiştir.

Rifampisin, idrar, ter, tükürük ve gözyaşında kırmızı renklenme yapabilir. Hastalar bu konuda önceden uyarılmalıdır. Yumuşak kontakt lenslerde kalıcı lekelenme yapabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler: Aşırı dozun akut alımından kısa süre sonra bulantı, kusma, abdominal ağrı, kaşıntı, baş ağrısı ve artan letarji ortaya çıkar, şiddetli karaciğer harabiyetine bağlı olarak bilinç kaybı görülebilir. Karaciğer enzimleri ve/veya bilirubin düzeylerinde geçici artışlar olabilir. Alınan dozun miktarına bağlı olarak deri, idrar, ter, tükürük, gözyaşı ve feçes kırmızı-kahverengiye veya portakal rengine boyanabilir. Pediyatrik hastalarda, fasiyal ya da periorbital ödem de bildirilmiştir. Bazı fatal olgularda hipotansiyon, sinüs taşikardisi, ventriküler aritmiler, nöbetler ve kardiyak arrest bildirilmiştir.

Minimum akut letal ya da toksik doz tam olarak saptanmamıştır. Bununla birlikte, erişkinlerde, 9 ila 12 g arasında değişen rifampisin dozlarıyla fatal olmayan akut doz aşımaları bildirilmiştir. 14-60 g arasında değişen dozlarla, erişkinlerde fatal akut doz aşımaları bildirilmiştir. Bazı fatal ve fatal olmayan bildirimlerde, alkol ya da alkolün kötüye kullanımı hikayesi yer almıştır.

1 ila 4 yaşındaki pediyatrik hastalarda 100 mg/kg'lık bir ya da iki doz ile fatal olmayan doz aşırımları bildirilmiştir.

Tedavi: Doz aşımı durumunda, yoğun destek girişimleri başlatılmalı ve ortaya çıkan her semptom tedavi edilmelidir. Bulantı ve kusmadan dolayı mide yıkanması kusturmaya tercih edilmelidir. Mide boşaldıktan sonra, gastrointestinal kanalda kalması muhtemel ilacın adsorbe edilmesine yardımcı olmak için aktif kömür verilmesi yararlı olabilir. Şiddetli bulantı, kusma görüldüğünde, antiemetiklere ihtiyaç olabilir. Aktif diürez ilacın atılımını hızlandırmaya yardımcı olur. Hemodiyaliz bazı hastalarda yararlı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antibiyotikler

ATC kodu: J04AB02

Rifampisin, duyarlı hücrelerdeki DNA'ya bağımlı RNA polimeraz aktivitesini engeller. Özellikle de bakteriyel RNA polimeraza etki eder. Ancak memelilerdeki enzimi engellemez. Rifampisinin terapötik etkisi bu mekanizmada oluşur.

Rifampisin özellikle hızlı üreyen ekstraselüler organizmalara etkili olmakla beraber, intraselüler olarak ya da yavaş ve intermitan üreyen *M. tuberculosis* üzerinde de bakterisidal etki gösterir.

In-vitro olarak, *Mycobacterium avium complex*, *M. kansasii* ve *M. Leprae* 'ya etkilidir.

Rifampisin, *in vitro* olarak, pek çok Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmaya etkilidir; bunlar arasında *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus* türleri, *Staphylococcus epidermidis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Brucella* türleri ve *Streptococcus pyogenes* bulunmaktadır.

Rifampisine çapraz direnç sadece diğer rifampisinlerle görülür.

Penisilinaz üreten ve üretmeyen suşlar ile beta-laktamlara dirençli olan stafilokoklar rifampisine duyarlıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Rifampisin mide-barsak kanalından kolay emilir. Normal yetişkinlerde ve çocuklarda maksimum kan seviyeleri kişiden kişiye değişir. Aç karnına 10 mg/kg'lık bir dozdan 2-4 saat sonra 10 µg/mL'lik zirve plazma konsantrasyonları oluşur. Gıdalarla birlikte alındığında, RİFEX'in emilimi azalır.

Dağılım:

Rifampisin vücutta iyi dağılır ve beyin-omurilik sıvısı dahil pek çok organ ve vücut sıvısında etkili konsantrasyonlarda bulunur. Rifampisin % 80 oranında proteinlere bağlanır. Bağlı olmayan fraksiyonun çoğu iyonize değildir ve bu nedenle dokularda serbestçe dağılır.

Biyotransformasyon:

Normal kişilerde rifampisinin yarı ömrü 600 mg'lık tek doz ile ortalama 3 saat olup 900 mg'lık dozdan sonra 5,1 saate yükselir. Tekrarlanan uygulamayla, yarılanma ömrü kısalır

ve 2 ila 3 saatlik düzeylere ulaşır.

Eliminasyon:

Rifampisin safraya süratle elimine olur. Enterohepatik sirkülasyon sırasında deasetilasyonla meydana gelen metabolit 6 saat süreyle safrada bulunur; bu metabolit antibakteriyel etkiyi devam ettirir.

Dozun %30'a yakın bir kısmı, bunun da yarısı değişmemiş ilaç olarak, idrarla atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon: Çocuklardaki farmakokinetik özellikler erişkindeki ile benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenite

İnsanlarda uzun süreli potansiyel karsinojenite riski bilinmemektedir. Erkeklerde hızlı büyüyen birkaç tane akciğer karsinoması vakası vardır ancak direk ilaçla olan ilişkisi kanıtlanmamıştır. 60 haftalık periyot süresince insan günlük ortalama dozunun 2-10 katı kadar doz uygulandığında, 46 haftanın sonunda, dişi farelerde karaciğer tümörü insidansında (özellikle spontan karaciğer tümörü gelişiminde) artış meydana gelmiştir. Benzer deneylerde aynı özellikte erkek farelerde, farklı özelliklerde farelerde veya sıçanlarda karsinojenite ile ilgili kanıt yoktur.

Tavşanlarda, farelerde, sıçanlarda, kobaylarda, *in vitro* insan lenfositlerinde ve insanlarda rifampisinin immunosupresif potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir.

RİFEX'in ayrıca antitümöral etkisi bulunmaktadır.

Mutajenite

İnsanlarda uzun süreli potansiyel mutajenite riski bilinmemektedir. Bakterilerde, *Drosophila* melangaster veya farelerde mutajenite ile ilgili bir kanıt bulunmamaktadır. Bütün beyaz kan hücreleri rifampisin ile tedavi edildiğinde kromatid kırıklıklarında artış bildirilmiştir. Streptomisin, rifampisin, izoniazid ve pirazinamid ile kombinasyonu ve rifampisin, izoniazid ve pirazinamid kombinasyonu ile tedavi edilen hastalardan elde edilen *in vitro* lenfositlerde kromozomal sapmaların sıklığında artış gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

150 mg Rifampisin ihtiya eden 16 kapsüllük Alu/PVC blister ambalajlarda ve 10, 100, 500 ve 1000 kapsüllük hastane ambalajında

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğeri özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ATABAY İLAÇ FABRİKASI A.Ş.
Kadıköy/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

142/88

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.08.1987

Ruhsat yenileme tarihi: 10.10.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.../.../....