

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RAFAMİN 600 mg İ.V. enjeksiyonluk liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rifampin.....600.0 mg

Yardımcı madde(ler):

Sodyum formaldehit sülfoksilat10.0 mg

Sodyum hidroksitk.m. (pH 8.4-8.7)

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için liyofilize toz.

Sulandırılmadan önce:

Koyu kırmızı, kırmızımsı kahverengi toz.

Sulandırıldıktan sonra:

Gözle görünür partikül içermeyen, berrak, kırmızı, kırmızımsı kahverengi çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RAFAMİN İ.V., oral tedaviyi tolere edemeyen (örn. post-operatif veya koma halinde hastalar) veya gastrointestinal emilimi bozulmuş akut hastalarda endikedir.

Tüberküloz: RAFAMİN yeni, ilerlemiş, kronik ve ilaca-dirençli vakalar dahil olmak üzere, tüberkülozün tüm formlarının tedavisinde kullanılır. RAFAMİN en az bir diğer antitüberküloz ilaçla (INH, pirazinamid, etambutol, vb) birlikte kullanılmalıdır. RAFAMİN ayrıca Mycobacteria'nın birçok atipik suşuna karşı da etkilidir.

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

Diğer enfeksiyonlar: RAFAMİN bruselloz, Lejyoner Hastalığı ve ciddi stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Dirençli organizmaların oluşmasına engel olmak için RAFAMİN organizmanın duyarlı olduğu diğer bir antibakteriyel ilaç ile birlikte verilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Dirençli organizmaların oluşmasına engel olmak için RAFAMİN, hastalığa neden olan organizmanın duyarlı olduğu diğer bir antibakteriyel ilaç ile birlikte verilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**Tüberküloz:**

Günlük 600 mg'ın 2 ila 3 saat süreyle tek doz intravenöz infüzyon şeklinde verilmesi yetişkinlerde etkili ve iyi tolere edilebilir bulunmuştur. Bu doz rejimini takiben serum konsantrasyonları ağızdan 600 mg verilmesiyle elde edilenlere benzer olmuştur.

Lepra:

Önerilen günlük doz 10 mg/kg'dır.

Olağan günlük doz: 50 kg'dan düşük ağırlıkta hastalarda – 450 mg
50 kg veya daha yüksek ağırlıkta hastalarda – 600 mg

Alternatif olarak, ayda bir defa 600 mg rifampin kullanılabilir.

Lepra tedavisinde, rifampin her zaman en az bir diğer lepra ilacı ile birlikte kullanılmalıdır.

Diğer enfeksiyonlar (bruselloz, Lejyoner Hastalığı ve ciddi stafilokok enfeksiyonları):

Önerilen günlük doz 2 ila 4'e bölünmüş şekilde günde 600 – 1200 mg'dır. Dirençli organizmaların oluşmasına engel olmak için RAFAMİN organizmanın duyarlı olduğu diğer bir antibakteriyel ilaç ile birlikte verilmelidir.

Uygulama şekli:

Sulandırıldıktan sonra intravenöz infüzyon şeklinde kullanılır.

Flakon içeriğindeki toz (600 mg rifampin) 10 mL saf su ile çözündürülerek ön çözelti hazırlanır. Ön çözelti %5 dekstroz veya % 0.9 sodyum klorür infüzyon çözeltilerine seyreltikten sonra 2 ila 3 saat süreyle intravenöz infüzyon şeklinde kullanılır (sulandırıldıktan sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk olan hastalarda günlük doz 8mg/kg'ı aşmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:**Tüberküloz:**

Olağan pediyatrik dozaj günde bir defa tek doz olarak 20 mg/kg'a kadar çıkarılabilir, toplam günlük doz normalde 600 mg'ı aşmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik hastalarda, böbrek fonksiyonlarının fizyolojik azalmasıyla orantılı olarak rifampin atılımı da azalmaktadır. Bu durumu dengeleyici karaciğer atılımı artışı nedeniyle serum terminal yarı ömrü daha genç hastalardakine benzerdir. Ancak, rifampin'in geriyatrik hastalardaki bir çalışmasında artmış kan seviyeleri gözlemlendiğinden, bu hasta grubunda, özellikle karaciğer yetmezliğine dair bulgu varsa, rifampin kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

RAFAMİN, rifamisinlere veya içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Sarılık olan hastalarda önerilmemesine rağmen, olası risklere karşı RAFAMİN'in terapötik yararı değerlendirilmelidir.

Rifampin'in sakonavir/ritonavir kombinasyonları ile aynı anda kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Rifampin solunum yolları uzmanı veya diğer uygun bir uzman doktor gözetiminde kullanılmalıdır.

600 mg/gün'ü geçen dozlarda böbrek yetmezliği durumuna karşı dikkatli olunmalıdır.

Tüm tüberküloz hastalarında tedavi öncesinde karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Rifampin ile tüberküloz tedavisi uygulanan erişkinlerde, başlangıçta hepatik enzimlerin, bilirübinin, 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 kuşkulandığı sürece, çocuklarda başlangıç testleri gerekli değildir.

Rifampin 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, ilk iki hafta her hafta, daha sonraki altı hafta da iki haftada bir kontrol edilmelidir. Eğer hepatoselüler hasarın belirtileri ortaya çıkarsa, rifampin tedavisi kesilmelidir.

Karaciğer fonksiyonunda klinik olarak önemli değişiklikler gerçekleşirse rifampin tedavisi durdurulmalıdır. Diğer tüberküloz tedavi yöntemleri ve farklı doz rejimleri düşünülmelidir. Acil olarak tüberküloz tedavisinde deneyimli bir uzmana danışılmalıdır. Karaciğer fonksiyonları normale döndükten sonra rifampin tedavisine tekrar başlanırsa, karaciğer fonksiyonları her gün kontrol edilmelidir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, geriyatrik hastalarda, beslenme yetersizliği olan hastalarda veya muhtemelen 2 yaşın altındaki çocuklarda, izoniyazid'in rifampin'le birlikte kullanılacağı tedavi doz rejimlerinin başlanmasında özellikle dikkatli olunmalıdır. Hastada daha önceden karaciğer hastalığına işaret eden bulgu yoksa ve tedavi öncesinde karaciğer fonksiyonları normale, ancak ateş, kusma, sarılık veya hastanın genel durumunda diğer bozulmalar gerçekleştiğinde karaciğer fonksiyon testleri tekrarlanmalıdır.

Tedavi sırasında hastalar en az ayda bir kere görülmeli ve advers reaksiyonlarla ilişkili semptomlar konusunda spesifik olarak sorgulanmalıdır.

Tedavinin ilk zamanlarında bazı olgularda rifampin ve bilirubinün 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.

Anafilaksiyi de içeren immünolojik reaksiyon (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler) 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.

Rifampin adrenal hormonlar, tiroid hormonları ve D vitamini de dahil olmak üzere endojen substratların metabolizmasını arttırılabilecek enzim indüksiyonu özelliklerine sahiptir. İzole bildirilerde, porfirin alevlenmesi rifampin kullanımıyla ilişkilendirilmiştir.

RAFAMİN İ.V. yalnızca intravenöz infüzyon kullanım içindir ve intramusküler veya subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılmamalıdır. Enjeksiyon sırasında ekstrevasyondan kaçınılmalıdır; infüzyonun ekstrevasküler infiltrasyonu sonucu lokal iritasyon ve inflamasyon gözlemlenmiştir. Bunlar gerçekleşirse, infüzyon durdurulmalı ve başka bir bölgede yeniden başlatılmalıdır.

Rifampin 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 (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Anormallik saptanan hastaların tümü, gerektiği takdirde laboratuvar testlerinin yapılması da dahil olmak üzere, takip edilmelidir.

RAFAMİN her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir, bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sitokrom P-450 enzimi etkileşimi

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

Sitokrom P-450 enzimiyle metabolize edilen ilaçlara örnekler aşağıdadır:

- Antiaritmikler (örn. dizopiramid, meksiletin, kinidin, propafenon, tokainid),
- Antiepileptikler (örn. fenitoin),
- Hormon antagonistleri (antiöstrojenler, örn. tamoksifen, toremifen, gestinon),
- Antipsikotikler (örn. haloperidol, aripiprazol),
- Antikoagülanlar (örn. kumarinler),
- Antifungaller (örn: flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol),
- Antiviraller (örn. sakonavir, indinavir, efavirenz, amprenavir, nelfinavir, atazanavir, lopinavir, nevirapin),
- Barbitüratlar,
- Beta-blokörler (örn. bisoprolol, propanolol),
- Anksiyolitikler ve hipnotikler (örn. diazepam, benzodiazepinler, zolpikolon, zolpidem),
- Kalsiyum kanal blokörleri (örn. diltiazem, nifedipin, verapamil, nimodipin, isradipin, nikardipin, nisoldipin),
- Antibakteriyeller (örn. kloramfenikol, klaritromisin, dapson, doksisisiklin, florokinolonlar, telitromisin),
- Kortikostreoidler,
- Kardiyak glikozitleri (dijitoksin, digoksin),
- Klofibrat,
- Sistemik hormonal kontraseptifler,
- Östrojen,
- Antidiyabetikler (örn. klorpropamid, tolbutamid, sülfonilüreler, rosiglitazon),
- İmmünosupresif ajanlar (ör. siklosporin, sirolimus takrolimus),
- İrinotekan,
- Tiroid hormonu (örn. levotiroksin),
- Losartan,
- Analjezikler (örn. metadon, narkotik analjezikler),
- Prazikuantel,
- Progestojenler,
- Kinin,
- Riluzol,
- Selektif 5-HT3 reseptör antagonistleri (örn. ondansetron),
- CYP3A4 ile metabolize olan statinler (örn. simvastatin),
- Teofilin,
- Trisiklik antidepresanlar (örn. amitriptilin, nortriptilin),
- Sitotoksikler (örn. imatinib),
- Diüretikler (örn. eplerenon).

Oral kontraseptifleri kullanmakta olan hastalara, rifampin tedavisi sırasında hormonal olmayan doğum kontrol yöntemleri uygulamaları önerilmelidir. Ayrıca diyabet kontrolü daha zor hale gelebilir.

Diğer etkileşimler

Rifampin'in sakonavir/ritonavir kombinasyonları ile aynı anda kullanımı hepatoksisite potansiyelini arttırabilir. Dolayısıyla rifampin'in sakonavir/ritonavir kombinasyonları ile aynı anda kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Atovakon ve rifampin birlikte kullanıldığında, atovakon konsantrasyonlarının azaldığı ve rifampin konsantrasyonlarının arttığı gözlenmiştir.

Ketokonazol ve rifampin'in birlikte kullanılması, her iki ilacın serum konsantrasyonlarının azalmasıyla sonuçlanmıştır.

Rifampin ve enalaprilin birlikte kullanılması, enalaprilin aktif metaboliti olan enalaprilatın konsantrasyonlarında azalmayla sonuçlanmıştır. Hastanın klinik durumu gerektirdiğinde, doz ayarlamaları yapılmalıdır.

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

Rifampin halotan ya da izoniazid ile birlikte verildiğinde, hepatotoksisite potansiyeli artar. Rifampin ve halotanın birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Rifampin ve izoniazidi birlikte kullanan hastalar hepatotoksisite açısından yakından izlenmelidir.

Tedavi rejimine *p*-aminosalisilik asit ve rifampin birlikte dahil ediliyorsa, yeterli kan seviyelerini sağlamak için iki ilacın uygulamaları arasında en az 8 saat olmalıdır.

Laboratuvar ve tanı testleriyle etkileşimler

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

RAFAMİN, sistemik hormonal kontraseptiflerin etkililiğini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Gebelik dönemi

Rifampin ile gebe kadınlarda yapılmış iyi kontrollü araştırmalar bulunmamaktadır. Rifampin'in 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, RAFAMİN gebe kadınlarda ya da çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda ancak potansiyel yararı fetus için riske ağır basması durumunda kullanılmalıdır. Rifampin gebeliğin son birkaç haftası içinde kullanıldığı takdirde, anne ve çocukta postnatal hemorajilere neden olabilir; bunlar için K vitamini tedavisi endike olabilir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bilinen herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Rifampin infüzyonu genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilir, ancak zaman zaman aşırı duyarlılık reaksiyonları tanımlanmıştır ve hastalarda ateş, deri reaksiyonları ve bulantı/kusma görülmüştür.

Enjeksiyon yerinde ağrı ve flebit rapor edilmiştir.

İstenmeyen etkiler sistem organ sınıfı ve görülme sıklığına göre aşağıdaki şekilde verilmiştir: 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 veya aralıklı doz rejimiyle görülen reaksiyonlar aşağıda verilmektedir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Agranülositoz.

Bilinmiyor: Rifampin tedavisi gören hastaların küçük bir yüzdesinde eozinofili, lökopeni, ödem, kas güçsüzlüğü, miyopati bildirilmiştir.

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 rifampin kullanımına devam edilmesi ya da yeniden başlanması durumlarında, serebral hemoraji ve ölümler bildirilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları:

Seyrek: Psikoz.

Vasküler hastalıklar:

Seyrek: Dissemine intravasküler koagülasyon.

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Anoreksi, bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık, diyare, psödomembranöz kolit.

Hepato-bilier hastalıklar:

Bilinmiyor: Rifampin hepatite neden olabilir; karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Ürtiker, kutanöz aşırı duyarlılık reaksiyonları.

Seyrek: Eksfoliyatif dermatit, pemfigoid reaksiyon, Stevens-Johnson sendromu dahil eritema multiforme, Lyell sendromu, vaskülit.

Bilinmiyor: Hafif ve kendini sınırlayan deri reaksiyonları meydana gelebilir, bunların aşırı duyarlılık reaksiyonları olmadığı sanılmaktadır. Bu reaksiyonlar tipik olarak raş ile birlikte ya da raş bulunmaksızın kızarıklık ve kaşınmadan oluşur.

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Seyrek: Adrenal yetmezlik (adrenal fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda).

Genellikle aralıklı doz rejimiyle ortaya çıkan ve immünolojik kaynaklı olmaları muhtemel reaksiyonlar aşağıda verilmiştir:

- Çoğunlukla tedavinin 3 ila 6'ncı aylarında ortaya çıkan, ateş, titreme, baş ağrısı, sersemlik ve kemiklerde ağrıdan oluşan 'grip sendromu'. Bu sendromun sıklığı değişmekle birlikte haftada bir 25 mg/kg veya daha yüksek dozda verilen hastaların %50'ye kadar olan kesiminde görülebilir.
- Nefes darlığı ve hırıltılı solunum.
- Kan basıncında düşme ve şok.
- Anafilaksi
- Akut hemolitik anemi
- Akut tübüler nekroza veya akut intersitisyel nefrite bağlı akut böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği, trombositopeni veya hemolitik anemi gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkarsa, rifampin tedavisi durdurulmalı ve asla yeniden başlatılmamalıdır.

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

Rifampin 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.

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 bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 0008; faks: 03122183599)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı dozun akut alımından kısa süre sonra bulantı, kusma, abdominal ağrı, kaşıntı, baş ağrısı ve artan letarji ortaya çıkabilir, 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 rifampin 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 aşımaları bildirilmiştir.

Doz aşımı durumunda, yaşamsal 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 – Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar

ATC kodu: J04AB02

Rifampin hızlı üreyen ekstraselüler organizmalar üzerinde özellikle etkili, aynı zamanda intraselüler bakterisidal aktivitesi olan aktif bakterisidal antitüberküloz ilacıdır. Yavaş ve aralıklarla üreyen *M. tuberculosis* üzerinde bakterisidal etki gösterir.

Rifampin, duyarlı hücrelerdeki DNA'ya bağımlı RNA polimeraz aktivitesini engeller. Özellikle de bakteriyel RNA polimeraza etki eder. Ancak memelilerdeki enzimi engellemez. Rifampin'e çapraz direnç sadece diğer rifamisinlerle görülür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Sağlıklı erkek gönüllülere (n = 12) 30 dakika süreyle 300 veya 600 mg rifampin'in intravenöz uygulanmasından sonra ortalama pik plazma konsantrasyonları sırasıyla 9.0 ve 17.5 µg/ml olmuştur. Bu gönüllülerde ortalama plazma konsantrasyonları sırasıyla 8 ve 12 saat süreyle saptanabilir olmuştur.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Normal kişilerde rifampin'in yarı ömrü 600 mg'lık tek doz sonrasında ortalama 3 saat olup 900 mg'lık dozdan sonra 5.1 saate yükselir. Tekrarlanan uygulamayla, yarılanma ömrü kısalır ve yaklaşık 2 ila 3 saatlik düzeylere ulaşır.

Eliminasyon:

Rifampin safrada süratle elimine olur ve enterohepatik sirkülasyon sırasında deasetilasyonla meydana gelen metabolit 6 saat süreyle safrada bulunur; bu metabolit antibakteriyel etkiyi devam ettirir. Bağırsaktan geri emilimi deasetilasyonla azalır ve atılım kolaylaştırılır. Dozun %30'a yakın bir kısmı, bunun da yarısı değişmemiş ilaç olarak, idrarla atılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan kişilerde, günde 600 mg'a kadar olan dozda yarı ömür değişmediğinden, doz ayarlaması gerekli olmaz.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklardaki farmakokinetik (oral ve intravenöz) özellikler yetişkinlerdekine benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Hayvanlarda çok yüksek dozlarda rifampin'in teratojenik etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum formaldehit sülfoksilat

Sodyum hidroksit

6.2. Geçimsizlikler

RAFAMİN, %0.9 sodyum klorür çözeltisi ve %5 dekstroz çözeltisi ile geçimlidir (saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler).

RAFAMİN perfudex, sodyum bikarbonat %5, sodyum laktat 0.167M ve glukozlu ringer asetat çözeltileriyle geçimsizdir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Çözündürülmemiş toz içeren flakon 25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. 40°C'nin üzerindeki sıcaklıklardan ve ışıktan korunmalıdır.

10 ml saf su ile çözündürülmüş ön çözelti oda sıcaklığında 24 saat stabilitesini korumaktadır.

%0.9 sodyum klorür ile elde edilen infüzyon çözeltisi 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat içinde; %5 dekstroz ile elde edilen infüzyon çözeltisi 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 4 saat içinde kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Enjeksiyonluk toz; üzeri şeffaf flip-off kapaklı, gri renkli, butil, kauçuk çentikli tıpa ile kapalı 30 ml şeffaf, renksiz, Tip I cam flakon içerisinde kullanıma sunulmuştur. Kutu içerisinde bir flakon ve kullanma talimatı birlikte sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

2016/197

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.03.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ