KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RAFAMİN 600 mg I.V. enjeksiyonluk liyofilize toz içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Rifampin.....600 mg
Önerilen şekilde rekonstitüye edildiğinde mL başına 60 mg rifampin içerir.

Yardımcı madde(ler):
Sodyum formaldehit sülfoksilat .....10 mg
Sodyum hidroksit .....k.m. (pH 8.4-8.7)
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için liyofilize toz.
Rekonstitüye edilmeden önce:
Koyu kırmızı, kırmızımsı kahverengi toz.
Rekonstitüye edildikten sonra:
Gözle görünür partikül içermeyen, berrak, kırmızı, kırmızımsı kahverengi çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RAFAMİN I.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:

Rekonstitüye edildikten sonra intravenöz infüzyon şeklinde kullanılır.

Flakon içeriğindeki toz (600 mg rifampin) 10 mL enjeksiyonluk su ile rekonstitüye edilerek ön çözelti hazırlanır. Ön çözelti %5 dekstroz veya %0,9 sodyum klorür infüzyon çözeltilerine seyreltildikten sonra 2 ila 3 saat süreyle intravenöz infüzyon şeklinde kullanılır (rekonstitüye edildikten 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 olarak; karaciğer eliminasyonundaki artış nedeniyle, serum terminal yarı ömrü daha genç hastalardakine benzerdir. Ancak, rifampinin 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 (bkz. Bölüm 6.1).

RAFAMİN'in sakinavir/ritonavir kombinasyonları ile aynı anda kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

RAFAMİN'in ilaç metabolize edici enzimleri ve taşıyıcıları uyarma potansiyeli nedeniyle, bu enzimlerden güçlü şekilde etkilenen ilaçlardan lurasidon, sofosbuvir ve antiretroviral ilaçlar olan kabotegravir, fostemsavir ve lenakapavir ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

RAFAMİN'in lurasidon ile eşzamanlı kullanımı, lurasidonun tek başına kullanımına kıyasla lurasidon maruziyetini belirgin şekilde azalttığı için birlikte kullanımları kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

Laboratuvar testleri:
Tüm tüberküloz hastalarında tedavi öncesinde karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Rifampin ile tüberküloz tedavisi uygulanacak 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 kuşkulanılmadığı sürece, çocuklarda başlangıç testleri gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:
Rifampin karaciğer yetmezliği olan hastalarda, sadece doktor kontrolü altında ve çok gerekliyse dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Bu hastalarda daha düşük rifampin dozları önerilmektedir ve karaciğer fonksiyonları dikkatle izlenmeli, özellikle serum alanin aminotransferaz (ALT - SGPT) ve aspartat aminotransferaz (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 yetmezliği olan hastalarda, geriyatrik hastalarda, beslenme yetersizliği olan hastalarda ve muhtemelen 2 yaşın altındaki çocuklarda, izoniyazidin rifampinle birlikte kullanılacağı tedavi doz rejimlerinin başlanmasında özellikle dikkatli olunmalıdır. Hastada daha önceden karaciğer hastalığına işaret eden bulgu yoksa ve tedavi öncesinde karaciğer fonksiyonları normalse, 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 hastalarda hiperbilirubinemi görülebilir. Bu durum rifampin ve bilirubin arasındaki hepatik atılım rekabetinden kaynaklanır. 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.

Ölümcül vakalar da dahil olmak üzere ilaca bağlı karaciğer hasarı vakaları (özellikle diğer antitüberküloz ilaçlarla kombinasyon halinde kullanıldığında), rifampin ile tedavi edilen hastalarda tedavinin başlamasından birkaç gün ila birkaç ay sonra ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Belirtiler ve semptomlar arasında; serum hepatik enzimlerinde yükselme, kolestatik sarılık, hepatit, hepatotoksisite, hepatoselüler hasar ve karışık karaciğer hasarı yer alır. Çoğu hasta rifampin tedavisinin kesilmesiyle iyileşmiştir; yine de karaciğer nakli gerektiren akut karaciğer yetmezliğinde ilerleme meydana gelebilir. Rifampinin neden olduğu karaciğer hasarının mekanizması net bir şekilde açıklanmamıştır, ancak veriler ya immüno-alerjik bir mekanizmaya ya da metabolik ürünlerin doğrudan toksisitesine işaret etmektedir. Hastalar, karaciğer hasarını düşündüren semptomların ortaya çıkması durumunda doktorlarıyla iletişime geçmeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Bu tür hastalarda rifampin kesilmeli ve karaciğer fonksiyonu değerlendirilmelidir. Rifampin tedavisi sırasında karaciğer hasarı atağı geçiren ve karaciğer hasarının başka bir nedeni tespit edilemeyen hastalara rifampin tekrar verilmemelidir.

İmmünolojik reaksiyonlar ve anafilaksi:
Aralıklı tedaviyle (haftada 2 ila 3 defadan az) ortaya çıkan anafilaksi (bkz. Bölüm 4.8) dahil olmak üzere immünolojik reaksiyon olasılığı nedeniyle hastalar yakından izlenmelidir. Bu reaksiyonlar meydana gelebileceğinden hastalar tedaviye ara vermemeleri konusunda uyarılmalıdır.

Diğer etkiler:
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.

Rifampin kullanımıyla ölümcül vakalar da dahil olmak üzere, trombotik trombositopenik purpura (TTP) veya hemolitik üremik sendrom (HUS) olarak ortaya çıkan trombotik mikroanjiyopati (TMA) vakaları rapor edilmiştir. RAFAMİN alan bir hastada TMA ile ilişkili laboratuvar veya klinik bulgular ortaya çıkarsa, tedavi kesilmeli ve trombosit seviyeleri, böbrek fonksiyonu, serum laktat dehidrojenaz (LDH) ve şistositler (eritrosit fragmentasyonu) için kan filmi dahil olmak üzere TMA için kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır. ADAMTS13 aktivitesi ve anti-ADAMTS13 antikor tespiti tamamlanmalıdır. Düşük ADAMTS13 aktivitesi ile birlikte anti-ADAMTS13 antikoru yükselirse, RAFAMİN ile tedaviye devam edilmemeli ve hastalar buna göre tedavi edilmelidir (plazma değişimi dikkate alınmalıdır).

Tüberküloz tedavisi sırasında Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlaç Reaksiyonu (DRESS) sendromu gibi ölümcül vakalar da dahil olmak üzere ciddi, sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Ateş, lenfadenopati veya biyolojik anormallikler (eozinofili, karaciğer anormallikleri dahil) gibi aşırı duyarlılığın erken belirtilerinin, döküntü belirgin olmasa bile mevcut olabileceğini unutmamak önemlidir. Bu tür belirti veya semptomlar mevcutsa hastaya derhal doktoruna başvurması önerilmelidir.

Belirti ve semptomlar için alternatif bir etiyoloji belirlenemezse RAFAMİN kesilmelidir.

Paradoksal İlaç Reaksiyonu:
RAFAMİN tedavisi altında tüberkülozun ilk iyileşmesinden sonra, semptomlar tekrar kötüleşebilir. Etkilenen hastalarda, mevcut tüberküloz lezyonlarının klinik veya radyolojik olarak kötüleştiği veya yeni lezyonların geliştiği tespit edilmiştir. Bu tür reaksiyonlar, tüberküloz tedavisinin başlamasından sonraki ilk birkaç hafta veya ay içinde gözlemlenmiştir. Kültürler genellikle negatiftir ve bu tür reaksiyonlar genellikle tedavinin başarısız olduğunu göstermez.

Bu paradoksal reaksiyonun nedeni hala belirsizdir, ancak olası bir neden olarak abartılı bir bağışıklık reaksiyonundan şüphelenilmektedir. Paradoksal bir reaksiyondan şüpheleniliyorsa, gerekirse abartılı immün reaksiyonu baskılayacak semptomatik tedavi başlatılmalıdır. Ayrıca planlanan tüberküloz kombinasyon tedavisine devam edilmesi önerilmektedir.

Hastalara semptomlarının kötüleşmesi durumunda derhal tıbbi yardım almaları önerilmelidir. Ortaya çıkan semptomlar genellikle etkilenen dokulara özgüdür. Olası genel semptomlar arasında öksürük, ateş, yorgunluk, nefes darlığı, baş ağrısı, iştahta azalma, kilo kaybı veya halsizlik yer alır (bkz. Bölüm 4.8).

Steven-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç reaksiyonu (DRESS) ve akut jeneralize ekzantematöz püstüloz

(AJEP) dahil olmak üzere, hayatı tehdit edici veya ölümcül olabilen ciddi kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) rifampin tedavisiyle ilişkili olarak bilinmeyen sıklıkta rapor edilmiştir.

Reçeteleme sırasında hastalara belirti ve semptomlar bilgilendirilmeli ve cilt reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir. Bu reaksiyonları düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, RAFAMİN derhal kesilmeli ve uygunsa alternatif bir tedavi düşünülmelidir.

Bu reaksiyonların çoğu tedavinin başlamasından sonraki 2 gün ila 2 ay içinde meydana gelmiştir; başlama zamanı koşullara bağlı olarak değişebilir.

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

Rifampin dişlerde, idrarda, terde, balgamda ve gözyaşında renk değişimi (sarı, turuncu, kırmızı, kahverengi) meydana getirilebilir ve hastalar bu konuda önceden uyarılmalıdır. Yumuşak kontakt lenslerde kalıcı özellikte boyanma meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Rifampin, ilacı metabolize eden enzimlerin ve taşıyıcıların iyi tanımlanmış ve güçlü bir indükleyicisidir ve bu nedenle eş zamanlı ilaç maruziyetini, güvenliğini ve etkinliğini azaltabilir veya artırabilir (bkz. Bölüm 4.5). Bu nedenle, rifampin tedavisine başlarken veya tedaviyi bırakırken olası ilaç etkileşimleri dikkate alınmalıdır.

Rifampin, K vitaminine bağlı koagülopati ve şiddetli kanamaya neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Özellikle kanama riski bulunan hastalarda koagülopati oluşumunun izlenmesi önerilir. Uygun olduğunda ilave K vitamini uygulaması düşünülmelidir (K vitamini eksikliği, hipoprotrombinemi).

Tüberküloz tedavisi için rifampin alan hastalarda interstisyel akciğer hastalığı (İAH) veya pnömonit raporları mevcuttur (bkz. Bölüm 4.8). İAH/pnömonit potansiyel olarak ölümcül bir hastalıktır. Akut başlangıçlı ve/veya akciğer semptomlarında açıklanamayan kötüleşme (kuru öksürüğün eşlik ettiği dispne) ve ateşi olan tüm hastaların, İAH/pnömonit tanısını doğrulamak için dikkatli bir değerlendirmesi yapılmalıdır. İAH/pnömonit tanısı koyulursa, ciddi belirtiler (solunum yetmezliği ve akut solunum sıkıntısı sendromu) durumunda RAFAMİN kalıcı olarak kesilmeli ve gerektiği şekilde uygun tedavi başlatılmalıdır.

Yardımcı madde:
RAFAMİN her flakon başına 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Laboratuvar ve tanı testleriyle etkileşim

Rifampinin terapötik seviyelerinin, serum folat ve B12 vitamini için standart mikrobiyolojik testleri inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle alternatif analiz yöntemleri dikkate alınmalıdır. BSP ve serum bilirubin düzeylerinde geçici yükselme rapor edilmiştir. Rifampin, safra atılımı için rekabet nedeniyle safra kesesinin görüntülenmesi için kullanılan kontrast maddenin safra yoluyla atılımını bozabilir. Bu nedenle bu testlerin RAFAMİN'in günlük uygulamasından önce yapılması gerekir.

Farmakodinamik etkileşimler

Rifampin, sakinavir/ritonavir kombinasyonu ile birlikte verildiğinde hepatotoksisite potansiyeli artar. Bu nedenle, RAFAMİN'in sakinvir/ritonavir ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Rifampin halotan veya izoniazid ile birlikte verildiğinde hepatotoksisite potansiyeli artar. Rifampin ve halotanın birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Hem rifampin hem de izoniazid alan hastalar hepatotoksisite açısından yakından izlenmelidir.

Rifampinin, sefazolin (veya N-metil-tiyotetrazol yan zincirine sahip diğer sefalosporinler) gibi K vitaminine bağlı koagülopatiye neden olan diğer antibiyotiklerle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır çünkü ölümcül sonuçlara yol açabilecek ciddi koagülasyon bozukluklarına yol açabilir (özellikle yüksek dozlar).

Rifampin infüzyonunun diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

İlaç Metabolize Eden Enzimlerin ve Taşıyıcıların İndüksiyonu

Rifampin infüzyonu, ilacı metabolize eden enzimlerin ve taşıyıcıların iyi karakterize edilmiş ve güçlü bir indükleyicisidir. Rifampin infüzyonundan etkilendiği bildirilen enzimler ve taşıyıcılar arasında sitokromlar P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ve 3A4, UDP-glukuroniltransferazlar (UGT), sülfotransferazlar, karboksilesterazlar ve taşıyıcılar arasında P-glikoprotein (P-gp) ve çoklu ilaç direnciyle ilişkili protein 2 (MRP2) bulunmaktadır. İlaçların çoğu, bu enzim veya taşıyıcı yollardan bir veya daha fazlası için substratlardır ve bu yollar, rifampin infüzyonu ile eş zamanlı olarak indüklenebilir. Bu nedenle rifampin infüzyonu, birlikte uygulanan bazı ilaçların metabolizmasını hızlandırabilir ve aktivitesini azaltabilir veya birlikte uygulanan bir ön ilacın (metabolik aktivasyonun gerekli olduğu durumlarda) aktivitesini artırabilir ve birçok ilaca ve birçok ilaç sınıfına karşı klinik açıdan önemli ilaç-ilaç etkileşimlerini sürdürme potansiyeline sahiptir. Optimum terapötik kan seviyelerini korumak için, eş zamanlı uygulanan rifampin infüzyonuna başlarken veya durdururken ilaç dozajlarının ayarlanması gerekebilir. Rifampinin ilaç metabolize edici enzimleri ve taşıyıcıları indükleme potansiyelinden güçlü şekilde etkilenen ilaçlarla eş zamanlı kullanımı kontrendike olup, bu ilaçlar arasında lurasidon, sofosbuvir, antiretroviral ilaçlar olan kabotegravir, fostemsavir ve lenakapavir bulunur. Rifampisinin CYP3A4, P-gp ve UGT1A1 enzim ve taşıyıcılarını güçlü biçimde indüklemesi sonucunda bu ilaçların plazma konsantrasyonlarında belirgin bir azalma görülür; bu durum tedavi edici etkinliklerinin kaybına yol açma olasılığı taşır.

Rifampinden etkilenen ilaç veya ilaç sınıfı örnekleri:

- Antiaritmikler (ör. dizopiramid, meksiletin, kinidin, propafenon, tokainid),
- Antiepileptikler (ör. fenitoin),
- Hormon antagonistleri (antiöstrojenler, ör. tamoksifen, toremifen, gestinon),
- Antipsikotikler (ör. haloperidol, aripiprazol),
- Antikoagülanlar (ör. kumarinler),
- Antiviraller (ör. sakinavir, indinavir, efavirenz, kabotegravir, fostemsavir, lenakapavir, amprenavir, nelfinavir, atazanavir, lopinavir, nevirapin),
- Barbitüratlar,
- Beta-blokörler (ör. bisoprolol, propanolol),
- Anksiyolitikler ve hipnotikler (ör. diazepam, benzodiazepinler, zopiklon, zolpidem),
- Kalsiyum kanal blokörleri (ör. diltiazem, nifedipin, verapamil, nimodipin, isradipin, nikardipin, nisoldipin),
- Antibakteriyeller (ör. kloramfenikol, klaritromisin, dapson, doksisiklin, florokinolonlar, telitromisin),
- Kortikostreoidler,
- Kalp glikozitleri (dijitoksin, digoksin),
- Klofibrat,
- İmmünosupresif ajanlar (ör. siklosporin, sirolimus, takrolimus),
- İrinotekan,
- Tiroid hormonu (ör. levotiroksin),
- Losartan,
- Analjezikler (ör. metadon, narkotik analjezikler),
- Prazikuantel,
- Kinin,
- Riluzol,
- Selektif 5-HT3 reseptör antagonistleri (ör. ondansetron),
- CYP3A4 ile metabolize olan statinler (ör. simvastatin),
- Teofilin,
- Trisiklik antidepresanlar (ör. amitriptilin, nortriptilin),
- Sitotoksikler (ör. imatinib),
- Diüretikler (ör. eplerenon).

Kabotegravir, fostemsavir, lenakapavir: Günde 600 mg rifampin, büyük olasılıkla UGT'lerin indüksiyonu yoluyla kabotegravir maruziyetini (AUC) %59 oranında azaltmıştır.
Günde 600 mg rifampin, büyük olasılıkla CYP3A4 indüksiyonu yoluyla fostemsavir maruziyetini (AUC) %82 oranında azaltmıştır.
Günde 600 mg rifampin, büyük olasılıkla CYP3A4, UGT1A1 ve P-gp indüksiyonu yoluyla lenakapavir maruziyetini (AUC) %84 oranında azaltmıştır.

Lurasidon: Rifampin 600 mg'ın lurasidonun eğri altında kalan alanını (EAA'sını) %81 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, lurasidonun rifampin gibi bir CYP3A4 indükleyicisi ile birlikte kullanıldığında lurasidon maruziyetinin belirgin şekilde azalması beklenebilir (bkz. Bölüm 4.3).

Enalapril: Enalapril aktif metabolit maruziyetini azaltır. Hastanın klinik durumuna göre endike ise dozaj ayarlamaları yapılmalıdır.

Hepatit-C tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlar (örn. daklatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir): Hepatit-C tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlar ile rifampinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Morfin: Rifampin, morfinin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Morfinin analjezik etkisi izlenmeli ve rifampin tedavisi sırasında ve sonrasında morfin dozları ayarlanmalıdır.

Klopidogrel: Aktif metabolit maruziyetini artırır. Rifampin, CYP2C19'u güçlü bir şekilde indükler, bu da hem klopidogrelin aktif metabolit seviyesinin artmasına hem de trombosit inhibisyonuna yol açar; bu da özellikle kanama riskini artırabilir. Bir önlem olarak klopidogrel ve rifampinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Dapson: Rifampinin ayrıca, dapson klirensini ve dapsonun hidroksilamin metabolitinin üretimini arttırdığı, bunun da; methemoglobinemi, hemolitik anemi, agranülositoz ve hemoliz riskini artırabileceği gösterilmiştir.

Östrojenler ve progestojenleri içeren sistemik hormonal kontraseptifler: Rifampin tedavisi, oral kontraseptiflerin sistemik maruziyetini azaltır. Oral kontraseptif kullanan hastalara, rifampin tedavisi sırasında hormonal olmayan alternatif doğum kontrol yöntemleri kullanmaları önerilmelidir.

Mifepriston: Rifampinin, mifepriston EAA'sını 6,3 kat ve metabolitleri olan 22-hidroksi mifepriston ve N-demetil mifepristonu sırasıyla 20 kat ve 5,9 kat azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle mifepriston, rifampin gibi güçlü bir CYP indükleyicisiyle birlikte verildiğinde etkinliğin azalması beklenebilir.

Antidiyabetik (ör. klorpropamid, tolbutamid, sülfonilüreler, rosiglitazon): Diyabetin kontrolü daha zor hale gelebilir.

Antifungaller (ör. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, kaspofungin): Ketokonazol ve rifampinin eş zamanlı kullanımı her iki ilacın serum konsantrasyonlarının azalmasına neden olmuştur. Rifampinin iki hafta boyunca tekrarlanan uygulanmasından sonra, kaspofunginin çukur düzeyleri, yalnızca kaspofungin alan yetişkin deneklere göre %30 daha düşüktür.

Tedavi rejimine hem p-aminosalisilik asit hem de rifampin dahil ediliyorsa, tatmin edici kan seviyelerinin sağlanması için bunlar en az sekiz saat arayla verilmelidir.

Diğer tıbbi ürünlerin rifampin infüzyonu üzerindeki etkisi
Antiasitler: Rifampin ile birlikte antiasit uygulanması, rifampinin emilimini azaltabilir. Günlük rifampin dozları antiasitlerin alınmasından en az 1 saat önce verilmelidir.

Parasetamol: Parasetamolün rifampin ile birlikte kullanılması hepatotoksisite riskini artırabilir.

Rifampin infüzyonu ile diğer ilaç etkileşimleri
İki ilaç eş zamanlı alındığında, atovakuon konsantrasyonlarında azalma ve rifampin konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Herhangi bir veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon :
Herhangi bir veri mevcut değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
RAFAMİN, oral kontraseptiflerin sistemik maruziyetini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.5). Oral kontraseptif kullanan hastalara, rifampin tedavisi sırasında hormonal olmayan alternatif doğum kontrol yöntemleri kullanmaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi
Hayvanlarda, çok yüksek dozlarda rifampinin teratojenik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Rifampin ile gebe kadınlarda yapılmış iyi kontrollü araştırmalar bulunmamaktadır. Rifampinin plasenta bariyerini geçtiği ve kordon kanında bulunduğunun bildirilmiş olmasına karşın, rifampinin tek başına ya da diğer antitüberküloz ilaçlarla kombinasyon halinde insan fetüsü üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

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

Rifampin gebeliğin son birkaç haftası içinde kullanıldığı takdirde, anne ve bebekte postnatal hemorajilere neden olabilir; bunlar için K1 vitamini tedavisi endike olabilir.

RAFAMİN'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

RAFAMİN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Rifampin anne sütüne geçmektedir. Bu nedenle rifampin, 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 araştıran çalışma yapılmamıştır.
RAFAMİN kullanımı sırasında ortaya çıkabilecek halsizlik, bitkinlik ya da görme problemleri gibi yan etkiler araç veya makine kullanımını etkileyebilir.

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.

İnfüzyon bölgesinde nadiren flebit ve ağrı vakaları rapor edilmiştir.

İstenmeyen etkiler sistem organ sınıfı ve görülme sıklığına göre aşağıdaki şekilde verilmiştir: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥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:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Bilinmiyor	Psödomembranöz kolit, influenza

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın:	Purpura ile birlikte veya purpura olmadan trombositopeni, genellikle aralıklı tedaviyle ilişkilidir, ancak purpura oluşur oluşmaz ilaç kesilirse geri dönüşümlüdür.
Yaygın olmayan	Lökopeni
Bilinmiyor:	Trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremik sendromu içeren trombotik mikroanjiyopati, dissemine intravasküler koagülasyon, eozinofili, agranülositoz, hemolitik anemi, K vitaminine bağlı pıhtılaşma bozuklukları

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon

Endokrin hastalıkları:
Bilinmiyor: Adrenal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda adrenal yetmezlik gözlenmiştir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:
Bilinmiyor: İştah azalması, hiperürisemi

Psikiyatrik hastalıklar:
Bilinmiyor: Psikotik bozukluk

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi
Bilinmiyor: Purpura ortaya çıktıktan sonra rifampin uygulamasına devam edildiğinde veya yeniden başlandığında beyin kanaması ve ölümler rapor edilmiştir.

Göz hastalıkları:
Bilinmiyor: Gözyaşı renk değişikliği

Vasküler hastalıklar:
Bilinmiyor: Şok, kızarma, vaskülit, kanama

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:
Bilinmiyor: Dispne, hırıltı, balgamın renginin değişmesi, interstisyel akciğer hastalığı (pnömonit dahil)

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın: Mide bulantısı, kusma
Yaygın olmayan: Diyare
Bilinmiyor: Gastrointestinal rahatsızlık, abdominal rahatsızlık, diş renginde değişiklik (kalıcı olabilir)

Hepato-bilier hastalıkları:
Bilinmiyor: İlaca bağlı karaciğer hasarı (özellikle diğer anti-tüberküloz ilaçlarla kombinasyon halinde kullanıldığında ölümcül vakalar dahil), hepatit, hiperbilirubinemi (bkz. Bölüm 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AJEP) (bkz. Bölüm 4.4), cilt reaksiyonu, kaşıntı, kaşıntılı döküntü, ürtiker, alerjik dermatit, pemfigoid, terde renk değişikliği

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor: Kas zayıflığı, miyopati, kemik ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: Genellikle renal tübüler nekroz veya tübülointerstisyel nefrite bağlı akut böbrek hasarı, kromatüri

Gebelik, pueperiyum durumları ve perinatal hastalıklar:

Bilinmiyor: Doğum sonrası kanama, fetal-maternal kanama

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Bilinmiyor: Menstrüasyon bozukluğu

Konjenital ve kalıtımsal/genetik hastalıklar:

Bilinmiyor: Porfiria

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Çok yaygın: Pireksi, titreme

Yaygın: Paradoksal ilaç reaksiyonu (hastanın tedaviye uyumsuzluğu, ilaca direnci, antitüberküloz tedavinin yan etkileri, sekonder bakteriyel/mantar enfeksiyonları dışlandıktan sonra tanı koyulan paradoksal reaksiyon: Daha önce uygun anti-tüberküloz tedavisi ile iyileşme gösteren bir hastada tüberkülozun yeni semptomlarının, fiziksel ve radyolojik bulguların tekrarlaması veya ortaya çıkmasını ifade eder).*

Bilinmiyor: Ödem

Araştırmalar:

Yaygın: Kan bilirubini artışı, aspartat aminotransferaz artışı, alanin aminotransferaz artışı

Bilinmiyor: Kan basıncında azalma, kan kreatininde artış, hepatik enzim artışı

*Paradoksal ilaç reaksiyonu insidansı: Düşük sıklık %9,2 (53/573) (Ekim 2007 ile Mart 2010 arasındaki veriler) ve yüksek sıklık %25 (19/76) (2000 ile 2010 arasındaki veriler) olarak rapor edilmiştir.

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: 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 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 kahverengimsi-kırmızı veya turuncu renge 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 aşımları bildirilmiştir. 14-60 g arasında değişen dozlarla, erişkinlerde fatal akut doz aşımları 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 aşımları bildirilmiştir.

Tedavi: Doz aşımı durumunda, yaşamsal destek girişimleri başlatılmalı ve ortaya çıkan her semptom tedavi edilmelidir. Bulantı ve kusmanın mevcut olması muhtemel olduğundan, gastrik lavaj kusturmaya tercih edilebilir. 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 (ölçülen alım ve çıkışla) ilacın atılımını hızlandırmaya yardımcı olur. Hemodiyaliz bazı hastalarda yararlı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antienfektifler, antimikobakteriyeller, tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar, antibiyotikler
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. Rifampine çapraz direnç sadece diğer rifamisinlerle görülür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Sağlıklı erkek gönüllülere (n = 12) 30 dakika süreyle 300 veya 600 mg rifampinin intravenöz uygulanmasından sonra ortalama pik plazma konsantrasyonları sırasıyla 9 ve 17,5 mcg/mL olmuştur. Bu gönüllülerde ortalama plazma konsantrasyonları sırasıyla 8 ve 12 saat süreyle saptanabilir olmuştur.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Normal kişilerde rifampinin biyolojik yarılanma 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 safraya süratle elimine olur ve enterohepatik sirkülasyon başlar. Bu süreç sırasında, rifampin ilerleyici deasetilasyona uğrar, böylece safradaki ilacın neredeyse tamamı yaklaşık 6 saat içinde bu formda olur. 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 güvenlilik verileri

Hayvanlarda çok yüksek dozlarda rifampinin 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

Rekonstitüye edilmemiş toz içeren flakon 25°C altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. 40°C üzerindeki sıcaklıklardan ve ışıktan korunmalıdır.

10 mL enjeksiyonluk su ile rekonstitüye edilmiş ön çözelti oda sıcaklığında 24 saat stabilitesini korumaktadır.

%0,9 sodyum klorür ile elde edilen infüzyon çözeltisi 25°C altındaki oda sıcaklığında 24 saat içinde; %5 dekstroz ile elde edilen infüzyon çözeltisi 25°C 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 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
E-mail: deva@devaholding.com.tr

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