

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rimapen 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 600 mg rifampisiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää sakkaroosia n. 2,1 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Punaruskea, jakourteellinen, kalvopäällysteinen kapselitabletti, pituus noin 19 mm, leveys noin 7,3 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tuberkuloosi. Tuberkuloosin hoidossa rifampisiinia on käytettävä aina yhdessä muiden tuberkuloosilääkkeiden kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Tuberkuloosin hoito perustuu virallisiin ohjeisiin.

Annostus

Aikuiset

Suositusannos aikuisille on:

- 10 mg/kg (8–12 mg/kg) kerran vuorokaudessa tai kolme kertaa viikossa, enintään 600 mg vuorokaudessa.

Tavallinen annos aikuisille (> 50 kg) on 600 mg kerran vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Suositusannos yli 3 kuukauden ikäisille lapsille on:

- 10–20 mg/kg kerran vuorokaudessa tai 15 mg/kg kolme kertaa viikossa, enintään 600 mg vuorokaudessa.

Lapsille, jotka painavat 25 kg tai enemmän, voidaan noudattaa aikuisten annossuosituksista.

Antotapa

Lääkeannos tulee ottaa 1 tunti ennen ruokailua tai 2 tuntia ruuan jälkeen lääkeaineen riittävän imeytymisen varmistamiseksi.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Rifampisiinin annoksen pienentämistä puoleen normaalista annoksesta on harkittava kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min tai S-Krea yli 160 mikromol/l) sairastavilla potilailla. Annoksen pienentämistä on harkittava myös maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille rifamysiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Ikterus ja vakava maksavaurio tai aktiivinen, epästabiili maksasairaus
- Käyttö samanaikaisesti yhdessä sakinaviirin/ritonaviirin kanssa

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seerumin bilirubiini- ja transaminaasiarvojen kohtalainen ja ohimenevä kohoaminen on yleistä hoidon alussa eikä sillä ole yleensä kliinistä merkitystä. Annosriippuvaista hepatiittia voi kuitenkin ilmetä ja se voi johtaa kuolemaan. Siksi on tärkeää, että enimmäisannosta 600 mg/vuorokausi ei ylitetä.

Rifampisiinin aiheuttaman maksavaurion riski on lisääntynyt kroonista maksatautiä sairastavilla, alkoholisteilla ja vanhuksilla sekä kun sitä käytetään yhdessä isoniatsidin tai pyratsiiniamidin kanssa. Rifampisiinin eliminaatio voi olla merkittävästi hidastunut maksan vajaatoimintaa tai sapenerityksen häiriöitä sairastavilla. Näiden potilaiden rifampisiiniannosta voidaan joutua pienentämään ja maksan transaminaasi- ja bilirubiinitasot tulee kontrolloida säännöllisesti. Lääkitys tulee lopettaa, jos epäillään rifampisiinin aiheuttamaa maksa- tai munuaisvauriota.

Tilapäistä virtsan erityksen vähenemistä, hengenahdistusta ja hemolyyttistä anemiaa on myös raportoitu kun lääkettä on otettu kolme kertaa viikossa. Oireet ovat yleensä menneet ohi kun on siirrytty kerran päivässä annosteluun.

Vakavia immunologisia reaktioita, jotka ovat johtaneet munuaisten vajaatoimintaan, hemolyyysiin tai trombosytopeniaan on raportoitu potilailla, jotka ovat aloittaneet rifampisiinin käytön pitkään kestäneen tauon jälkeen. Jos tällainen harvinainen reaktio ilmenee, rifampisiinihoito pitää lopettaa välittömästi ja pysyvästi (ks. kohta 4.8).

Aivoverenvuotoja, myös kuolemaan johtavia, on raportoitu kun rifampisiinihoitoa on jatkettu tai uudelleen aloitettu sen jälkeen kun potilaalle on ilmennyt trombosytopeniasta johtuva purppura.

Rifampisiinini värjää virtsan, syljen, hampaat, kynnelneesten ja hien oranssinpunaiseksi. Myös pehmeät piilolinssit voivat värjäytyä pysyvästi.

Porfyriaa sairastavilla rifampisiinini saattaa laukaista porfyriakohtauksen.

Vakavia iho-/yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien Steven-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia, on ilmennyt rifampisiinihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Eksfoliatiivinen dermatiitti on yleisempää HIV-positiivisilla tuberkuloosipotilailla.

Paradoksaaliset reaktiot hoidon aikana

Antimikrobihoidon aikana voi paradoksaalisesti ilmetä mykobakteeri-infektion ohimenevää pahenemista, elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymää (IRIS) tai uusia tautipesäkkeitä. Paradoksaaliset reaktiot ja IRIS ovat mahdollisia etenkin potilailla, joilla on samanaikaisesti tuberkuloosi ja HIV-infektio ja jotka aloittavat antiretroviraalisen lääkityksen.

Vaikka tuberkuloosin oireet olisivat parantuneet Rimapen-hoidon aikana, ne voivat pahentua uudelleen. Potilailla on havaittu olemassa olevien tautipesäkkeiden kliinistä tai radiologista pahenemista tai uusien tautipesäkkeiden kehittymistä ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana tuberkuloosihoidon aloittamisesta. Bakteeriviljelyt ovat yleensä negatiivisia, eikä paradoksaalisia reaktioita pidä sekoittaa hoidon epäonnistumiseen.

Paradoksaalisen reaktion syy on epäselvä, mutta mahdolliseksi syyksi epäillään liiallista immuunireaktiota. Jos paradoksaalista reaktiota epäillään, on tarvittaessa aloitettava oireenmukainen hoito liiallisen immuunireaktion vaimentamiseksi. Lisäksi suositellaan suunnitellun tuberkuloosin yhdistelmähoiton jatkamista.

Potilaita on kehotettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos oireet pahenevat. Oireet ovat yleensä spesifisiä kudoksille, joissa tuberkuloosipesäkkeitä esiintyy. Mahdollisia yleisoireita ovat yskä, kuume, väsymys, hengenahdistus, päänsärky, ruokahaluttomuus, painon lasku tai heikkous (ks. kohta 4.8).

Antiretroviraalisten HIV-lääkkeiden (non-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät ja proteaasin estäjät) samanaikainen käyttö yhdessä rifampisiin kanssa voi heikentää antiretroviraalisten lääkkeiden tehoa ja lisätä toksisuusriskiä. Lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Sakinaviiria/ritonaviiria ei pidä käyttää yhdessä rifampisiin kanssa. Mikäli näitä kolmea lääkettä käytetään yhdessä, on olemassa vaikean maksatoksisuuden riski (ilmenee maksan transaminaasiarvojen nousuna) (ks. kohdat 4.3 ja 4.5)

Rifampisiinilla on entsyymejä indusoiva vaikutus ja se voi kiihdyttää endogeenisten aineiden metaboliaa. Tällaisia aineita ovat esim. lisämunuaisen erittämät hormonit, kilpirauhashormonit ja D-vitamiini.

Rifampisiin voi aiheuttaa K-vitamiinista riippuvan veren hyytymishäiriön ja vakavan verenvuodon (ks. kohta 4.8). Potilaita, joilla on erityinen riski verenvuotoon, on seurattava laboratoriotuloksilla verenhyytymishäiriön varalta ja K-vitamiinilisää on harkittava tarvittaessa (K-vitamiinin puutos, hypoprotrombinemia).

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rifampisiin on merkittävä maksan mikrosomaalista entsyymijärjestelmää (sytokromi P 450) indusoiva lääkeaine. Rifampisiin indusoi CYP-entsyymejä (esim. CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6) ja sekä muita entsyymejä (esim. UDP-glukuronyylitransferaasi (UGT), sulfotransferaasi, karboksyyliesteriini) ja kuljetusproteiineja (esim. P-glykoproteiini, monilääkeresistenssiin liittyvä proteiini 2). Entsyymi-induktion seurauksena rifampisiin nopeuttaa monien muiden samanaikaisesti käytettävien lääkeaineiden metaboliaa, pienentää niiden pitoisuuksia plasmassa ja heikentää niiden farmakologisia vaikutuksia. Jos tällaisten lääkeaineiden annoksia on lisätty rifampisiinilääkityksen aikana, niitä tulee pienentää, kun rifampisiinilääkitys lopetetaan.

Samanaikainen rifampisiin käyttö voi pienentää mm. alla mainittujen lääkeaineiden pitoisuuksia. Lista ei ole kaikenkattava ja siksi yhteisvaikutuksen mahdollisuus rifampisiin kanssa on aina tarkistettava.

Sydänlääkkeet:	Amiodaroni, beetasalpaajat, digoksiini, digitoksiini, disopyramidi, enalapriili, kalsiumkanavan salpaajat, kinidiini, losartaani, meksiletiini, propafenoni, tokainidi
Infektiolääkkeet:	Atovakoni, atsoli-sienilääkkeet, antiretroviraaliset HIV-lääkkeet*), dapsoni, delavirdiini, doksisykliini, erytromysiini, klaritromysiini, kloramfenikoli, meflokiini, tsidovudiini, terbinafiini
Immunosuppressantit:	Atsatiopriini, glukokortikoidit, siklosporiini, sulfasalatsiini, takrolimuusi
Keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet:	Barbituraatit, bentsodiatsepiinit, buspironi, fenytoiini, haloperidoli, klotsapiini, lamotrigiini, metadoni, nortriptyliini, opioidit, tsolpideemi
Muita lääkkeitä:	Etinyyliestradioli, feksofenadiini, levotyroksiini, noretindroni, ondansetroni, repaglinidi, selekoksibi, statiinit (kuten simvastatiini ja fluvastatiini), sulfonyyliureat, tadalafiili, tamoksifeeni, teofylliini, tropisetroni, varfariini

*) Antiretroviraalisten HIV-lääkkeiden (non-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät ja proteaasin estäjät) samanaikainen käyttö yhdessä rifampisiinin kanssa voi heikentää antiretroviraalisten lääkkeiden tehoa ja lisätä toksisuusriskiä. Lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin rifampisiinin (600 mg kerran päivässä) ja sakinaviirin (1000 mg) yhteisvaikutuksia ritonaviirin (100 mg kahdesti päivässä) kanssa terveillä vapaaehtoisilla, todettiin vaikeaa maksasolutoksisuutta ja transaminaasiarvojen kohoamista jopa yli 20 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruisiksi, kun valmisteita oli käytetty yhdessä 1–5 päivän ajan. Vaikean maksatoksisuusriskin vuoksi sakinaviiria/ritonaviiria ei tule käyttää yhdessä rifampisiinin kanssa.

Rifampisiinin samanaikaista käyttöä yhdessä muiden antibioottien kanssa, jotka voivat aiheuttaa K-vitamiinista riippuvia häiriöitä veren hyytymiseen, tulisi välttää, koska samanaikainen käyttö voi johtaa vakaviin, jopa kuolemaan johtaviin hyytymishäiriöihin etenkin suurilla annoksilla.

Rifampisiini saattaa vähentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden vaikutuksia. Mekaanista ehkäisyä suositellaan rifampisiinihoidon aikana sekä vähintään kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Probenesidi estää rifampisiinin eritystä munuaisten kautta.

Moksifloksasiinin käyttö yhdessä rifampisiinin ja isoniatsidin kanssa vähensi moksifloksasiinin litistusta noin 30 %. Jos lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, moksifloksasiinin annosta voi olla tarpeen muuttaa.

Rifampisiini saattaa pienentää morfiinin plasmapitoisuutta. Morfiinin kipua lieventävää vaikutusta on seurattava ja sen annoksia muutettava rifampisiinihoidon aikana ja sen jälkeen.

Foolihapon ja B₁₂-vitamiinin mikrobiologinen määräytyminen voi häiriintyä rifampisiinihoidon vaikutuksesta.

Röntgenvarjoaineen ja sulfobromoftaleiinin erittyminen sappiin voi vähentyä rifampisiinihoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Rifampisiinia voidaan käyttää raskauden aikana vain, jos se on erityisen perusteltua. Raskauden

viimeisten viikkojen aikainen rifampisiinihoito on aiheuttanut hypoprotrombinemiasta johtuvia verenvuotoja sekä äidille että lapselle. Niitä voidaan ehkäistä antamalla heille K-vitamiinia. Koska rifampisiinia erittyy ihmisen rintamaitoon, inettämistä ei suositella Rimapen-hoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Rifampisiini ei tiettävästi vaikuta ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Rifampisiini on yleensä hyvin siedetty. Erilaisia haittavaikutuksia ilmenee n. 4 %:lla potilaista.

Merkittävin haittavaikutus on maksatulehdus ja siihen liittyvä keltaisuus. Maksavaurio kehittyy hyvin harvoin tervemaksaisille, ja yleensä taustalla onkin aikaisempi maksasairaus, alkoholismi tai korkea ikä. Isoniatsidin tai pyratsiiniamidin samanaikainen käyttö lisää maksavaurion riskiä. Maksavaurio voi pahimmillaan olla kuolemaan johtava.

Rifampisiinin intermittoiva anto suurina annoksina alle kaksi kertaa viikossa altistaa immunologiselta pohjalta syntyvälle oireyhtymälle, jonka oireita ovat kuume, lihaskivut, vilunväristykset, veren kuvan muutokset ja munuaisvaurio.

Aivoverenvuotoja, myös kuolemaan johtavia, on raportoitu kun rifampisiinihoitoa on jatkettu tai uudelleen aloitettu sen jälkeen kun potilaalle on ilmennyt trombosytopeniasta johtuva purppura.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Hemolyysi, hemolyyttinen anemia, anemia, punasoluaplasia, leukopenia, eosinofilia, trombosytopenia (johon voi liittyä purppura)	Agranulosytoosi, K-vitamiinista riippuvat hyytymishäiriöt
Immuunijärjestelmä		Allergiset reaktiot	Yliherkkyysoireet (oireina mm. kuume ja lihaskivut)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Lisämunuaisten vajaatoiminta potilailla, joilla on ennestään heikentynyt lisämunuaisten toiminta
Psyykkiset häiriöt		Keskittymishäiriöt, hallusinaatiot		Psykoosi
Hermosto		Päänsärky, huimaus, ataksia		
Verisuonisto			Syvä laskimotukos	Disseminoitunut

				intravaskulaarinen koagulaatio, vaskuliitti
Ruuansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, ilmavaivat, ylävatsakipu, ripuli, ruokahaluttomuus		Koliitti (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti)	Hampaiden värjäytyminen (voi olla pysyvä)
Maksa ja sappi		Keltaisuus, maksatulehdus	Maksavaurio	Transaminaasi -ja bilirubiiniarvojen kohoaminen
Iho ja ihonalainen kudus	Ihottumat	Kutina, nokkosihottuma	Vaikeat ihoreaktiot (Stevens-Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi), <i>erythema fixum</i>	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), <i>Erythema multiforme</i> , pemfigoidi reaktio, ekfoliativinen dermatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihashyökkös	Myopatia
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinen nefriitti	
Sukupuolielimet ja rinnat		Kuukautishäiriöt		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Paradoksaalinen reaktio*			Turvotus

*) Paradoksaaliseksi reaktioksi kutsutaan tuberkuloosin oireiden uusiutumista tai uusien tuberkuloosioireiden, fyysisten ja radiologisten merkkien ilmaantumista potilaalle, jonka tila on aiemmin parantunut asianmukaisella tuberkuloosilääkityksellä. Paradoksaalinen reaktio todetaan sen jälkeen, kun on poissuljettu potilaan huono hoitomyöntyvyys, lääkeresistenssi, tuberkuloosilääkityksen haittavaikutukset ja sekundaariset bakteeri- tai sieni-infektiot.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Myrkytyksen oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, päänsärky, vatsakivut, ripuli, kutina ja ihon oranssinpunainen pigmentoituminen. Hyvin suuret annokset voivat lamata keskushermoston toimintaa. Spesifistä hoitoa ei ole, joten myrkytyksen hoito on lähinnä oireenmukaista. Hemodialyysi nopeuttaa rifampisiinin erittymistä.

Letaali annos aikuiselle on n. 15 g.

Pediatriset potilaat

Rifampisiinia 100 mg/kg 1–4-vuotiailla lapsilla on aiheuttanut myrkytykselle tyypillisiä ihoreaktioita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: mykobakteerilääkkeet, antibiootit. ATC-koodi: J04AB02

Rifampisiini on rifamysiineihin kuuluva bakterisidisesti vaikuttava antibiootti. Rifampisiini estää DNA-riippuvaista RNA-polymeraasia, jolloin bakteerien RNA:n transkriptio estyy. Pienin mykobakteerien kasvua estävä rifampisiinipitoisuus (MIC) on 0,1–2 mikrog/ml. Vasta hyvin suuri rifampisiinipitoisuus saattaa estää hieman eukaryoottisten solujen RNA-synteesiä. Bakteerien kasvun estoon verrattuna 500–1000-kertaisina pitoisuuksina rifampisiini estää myös eräitä DNA-viruksia.

Rifampisiinin tärkein ominaisuus on sen teho *Mycobacterium tuberculosis* ja muihin mykobakteereihin. Sille herkkiä ovat myös mm. Stafylokokit, streptokokit, neisseriat, hemofilukset, *Legionella pneumophila* ja *Clamylidia trachomatis*. Laajakirjoisuudesta huolimatta rifampisiinia on käytetty lähes yksinomaan tuberkuloosin, myöhemmin myös lepran hoitoon.

Rifampisiiniresistenssi johtuu yleensä mutaation seurauksena syntyneestä muutoksesta mykobakteerin RNA-polymeraasin rakenteessa. Resistenssi kehittyy tavallisesti nopeasti, minkä takia rifampisiinia käytetäänkin aina yhdessä muiden tuberkuloosilääkkeiden kanssa.

5.2 Farmakokineetiikka

Rifampisiini imeytyy hyvin ruuansulatuskanavasta. Ruoka voi vähentää ja hidastaa imeytymistä. Rifampisiinin ensivaiheen metabolian asteesta esiintyy vaihtelevia tietoja. Rifampisiinin huippupitoisuus plasmassa (7–10 mikrog/ml) saavutetaan 2–4 tunnissa 600 mg:n kerta-annoksella. Se jakautuu laajasti elimistöön (V_d on n. 1 l/kg), läpäisee istukan ja erittyy ihmisen rintamaitoon.

Aivokalvontulehduksen yhteydessä rifampisiini kulkeutuu myös aivoihin. Lääkeaineesta on sitoutuneena plasman proteiineihin n. 80 %. Rifampisiini metaboloituu maksassa lähinnä deasetylaation ja hydroksylaation kautta. Deasetyloitonut metaboliitti on täysin aktiivinen. Rifampisiinilla on merkittävää enterohepaattista kiertoa. Rifampisiini indusoi omaa ja monien muiden aineiden metaboliaa. Lääkeaineen oma puoliintumisaika plasmassa lyheneekin ensimmäisen 2 hoitoviikon aikana n. 40 % ja on täyden induktion aikana 2–3 tuntia. Puoliintumisaika pitenee maksan vajaatoiminnassa. Annoksesta n. 30 % erittyy munuaisten kautta virtsaan ja n. 60 % ulosteeseen, noin puolet tästä muuttumattomana lääkeaineena.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa organogeenisvaiheessa käytetty rifampisiini on lisännyt luuston kehityshäiriöitä. Rifampisiinin oraalinen LD₅₀-annos jyrsijöillä on 1–2 g/kg. Suuret rifampisiiniannokset ovat aiheuttaneet maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia rotilla, kaneilla ja apinoilla. Annoksella 150 mg/kg rifampisiini on ollut teratogeeninen (luuston epämuodostumia ja *spina bifidaa*) rotilla ja hiirillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin

Povidoni

Krospovidoni

Polysorbaatti 80

Glyseroli 85 %

Risiiniöljy, hydrattu

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Sakkarosi

Punainen rautaoksidi (E172)

Magnesiumstearaatti

Polysorbaatti 80

Glyseroli 85 %

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Ruskea lasitölkki (tyyppi III), alumiinikierrekorkki; 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

7274

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. kesäkuuta 1976
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. huhtikuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.1.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rimapen 600 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 600 mg rifampicin.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller sackaros ca 2,1 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Rödbrun, filmdragerad kapseltablett med en brytskåra, längd ca 19 mm, bredd ca 7,3 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tuberkulos. Vid behandling av tuberkulos ska rifampicin alltid användas tillsammans med andra tuberkulosläkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling av tuberkulos baserar sig på officiella instruktioner.

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen för vuxna är:

- 10 mg/kg (8–12 mg/kg) en gång per dygn eller tre gånger i veckan, maximalt 600 mg per dygn.

En vanlig dos för vuxna (>50 kg) är 600 mg en gång per dygn.

Pediatrisk population

Den rekommenderade dosen för barn över 3 månader är:

- 10–20 mg/kg en gång per dygn eller 15 mg/kg tre gånger i veckan, maximalt 600 mg per dygn.

För barn som väger 25 kg eller mera kan man följa dosrekommendationen för vuxna.

Administreringsätt

Läkemedelsdosen ska tas 1 timme innan måltid eller 2 timmar efter måltid för att försäkra tillräcklig absorption av läkemedlet.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Minskning av rifampicindosen till hälften mindre än den normala dosen ska övervägas hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 50 ml/min eller S-Krea över 160 mikromol/l). Minskning av dosen ska också övervägas hos patienter med nedsatt leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra rifamyciner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Ikterus och allvarlig leverskada eller aktiv, instabil leversjukdom
- Användning tillsammans med sakinavir/ritonavir

4.4 Varningar och försiktighet

Måttlig och övergående förhöjning av serumets bilirubin- och transaminasvärden är vanligt i början av behandlingen och det har ofta ingen klinisk betydelse. Dosberoende hepatit kan ändå förekomma och det kan leda till döden. Det är därför viktigt att den maximala dosen 600 mg/dygn inte överskrids.

Risken för leverskada orsakad av rifampicin har ökat hos patienter med kronisk leversjukdom, alkoholister och äldre personer samt när det används tillsammans med isoniazid eller pyrazinamid. Elimineringen av rifampicin kan vara betydligt långsammare hos personer med nedsatt leverfunktion eller störningar i utsöndringen av galla. Dessa patienters rifampicindoser kan behöva minskas och leverns transaminas- och bilirubinnivåer ska kontrolleras regelbundet. Medicineringen ska avbrytas om man misstänker lever- eller njurskador som orsakats av rifampicin.

Tillfällig minskning av urinutsöndring, andnöd, och hemolytisk anemi har också rapporterats då läkemedlet har tagits tre gånger i veckan. Symptomen har ofta gått över då man bytt till dosering som sker en gång per dygn.

Allvarliga immunologiska reaktioner som lett till nedsatt njurfunktion, hemolys eller trombocytopeni har rapporterats hos patienter som påbörjat användningen av rifampicin efter en lång paus. Om en sådan här sällsynt reaktion sker, ska rifampicinbehandlingen avbrytas omedelbart och permanent (se avsnitt 4.8).

Hjärnblödningar, även dödliga, har rapporterats då rifampicinbehandlingen har fortsatt eller börjats på nytt efter att det uppkommit purpura som orsakats av trombocytopeni hos patienten.

Rifampicin färgar urinen, saliven, tänderna, tårvätskan och svetten orangeröd. Också mjuka kontaktlinser kan färgas permanent.

Hos personer med porfyri kan rifampicin utlösa en porfyriattack.

Allvarliga hud-/överkänslighetsreaktioner, inklusive Stevens–Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS-syndrom) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), vilka kan vara livsfarliga eller dödliga, har förekommit i samband med rifampicinbehandlingen (se avsnitt 4.8). Exfoliativ dermatit är mer allmänt hos HIV-positiva tuberkulospatienter.

Paradoxa reaktioner under behandlingen

Under den antimikrobiella behandlingen kan det paradoxalt förekomma en övergående förvärring av mykobakterieinfektion, immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) eller nya sjukdomshärdar. Paradoxa

reaktioner och IRIS är möjliga särskilt hos patienter som samtidigt har tuberkulos och HIV-infektion och som påbörjar antiretroviral medicinering.

Även efter initial förbättring av symtomen på tuberkulos under Rimapen-behandlingen kan symtomen förvärras igen. Hos drabbade patienter har klinisk eller radiologisk försämring av befintliga sjukdomshårdar eller utveckling av nya sjukdomshårdar upptäckts inom de första veckorna eller månaderna efter påbörjad behandling mot tuberkulos. Bakterieodlingar är vanligtvis negativa, och paradoxala reaktioner ska inte blandas ihop med misslyckad behandling.

Orsaken till en paradoxal reaktion är oklar, men en överdriven immunreaktion misstänks som en möjlig orsak. Om en paradoxal reaktion misstänks, bör symtomatisk behandling för att undertrycka den överdrivna immunreaktionen initieras vid behov. Vidare rekommenderas fortsättning av den planerade kombinationsbehandlingen mot tuberkulos.

Patienter bör rådas att omedelbart söka läkare, om deras symtom förvärras. Symtomen som uppträder är vanligtvis specifika för de vävnader där tuberkuloshårdar förekommer. Möjliga allmänna symtom inkluderar hosta, feber, trötthet, andfåddhet, huvudvärk, aptitlöshet, viktninskning eller svaghet (se avsnitt 4.8).

Samtidigt bruk av antiretrovirala HIV-läkemedel (icke-nukleosida omvända transkriptashämmare och proteashämmare) tillsammans med rifampicin kan försvaga effekten av antiretrovirala läkemedel och öka risken för toxicitet. Samtidigt bruk av läkemedlen rekommenderas inte. Sakinavir/ritonavir ska inte användas tillsammans med rifampicin. Ifall dessa tre läkemedel används tillsammans finns det en risk för svår levertoxicitet (förekommer som en ökning av leverns transaminasvärden) (se avsnitt 4.3 och 4.5)

Rifampicin har en inducerande effekt på enzymer och det kan öka metabolismen av endogena ämnen. Dessa ämnen är t.ex. hormoner som utsöndras av binjuren, sköldkörtelhormoner och D-vitamin.

Rifampicin kan orsaka en K-vitaminberoende blodkoagulationsstörning och allvarlig blödning (se avsnitt 4.8). Patienter med en särskild risk för blödning ska övervakas med laboratorieprov på grund av risken för blodkoagulationsstörning och K-vitamintillskott ska övervägas vid behov (K-vitaminbrist, hypoprotrombinemi).

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Rifampicin är ett betydande läkemedel som inducerar leverns mikrosomala enzymssystem (cytokrom P 450). Rifampicin inducerar CYP-enzym (t.ex. CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6) och andra enzymer (t.ex. UDP-glukuronyltransferas (UGT), sulfotransferas, karboxylesteras) och transportproteiner (t.ex. P-glykoprotein, multiresistensassocierat protein 2). Till följd av enzyminduktion ökar rifampicin metabolismen för flera andra läkemedel som används samtidigt, minskar deras halter i plasman och försvagar deras farmakologiska effekter. Om doser av dessa läkemedel har ökat under rifampicinmedicineringen ska de minskas då rifampicinmedicineringen avslutas.

Samtidigt bruk av rifampicin kan minska halten av bl.a. läkemedlen nedan. Listan är inte heltäckande och därför ska man alltid kontrollera en möjlig interaktion med rifampicin.

Hjärtmediciner:	Amiodaron, betablockerare, digoxin, digitoxin, disopyramid, enalapril, kalciumantagonister, kinidin, losartan, mexiletin, propafenon, tokainid
Infektionsmediciner:	Atovakon, azolsvampmediciner, antiretrovirala HIV-läkemedel*), dapson,

	delavirdin, doxycyklin, erytromycin, klaritromycin, kloramfenikol, meflokin, zidovudin, terbinafin
Immunsuppressiva läkemedel:	Azatioprin, glukokortikoider, ciklosporin, sulfasalazin, takrolimus
Läkemedel med en effekt på centrala nervsystemet:	Barbiturater, bensodiazepiner, buspiron, fenytoin, haloperidol, klozapin, lamotrigin, metadon, nortriptylin, opioider, zolpidem
Övriga läkemedel:	Etinylestradiol, fexofenadin, levotyroxin, noretindron, ondansetron, repaglinid, celecoxib, statiner (såsom simvastatin och fluvastatin), sulfonyleureor, tadalafil, tamoxifen, teofyllin, tropisetron, warfarin

*) Samtidigt bruk av antiretrovirala HIV-läkemedel (icke-nukleosida omvända transkriptashämmare och proteashämmare) tillsammans med rifampicin kan försvaga effekten av antiretrovirala läkemedel och öka risken för toxicitet. Samtidigt bruk av läkemedlen rekommenderas inte.

I en klinisk undersökning där man utvärderade interaktionerna mellan rifampicin (600 mg en gång per dag) och sakinavir (1 000 mg) med ritonavir (100 mg två gånger per dag) hos friska frivilliga, upptäckte man svår levertoxicitet och förhöjda transaminasvärden som var upp till 20 gånger större än den maximala gränsen för normala värden, då preparaten hade använts tillsammans under 1–5 dagar. På grund av risken för svår levertoxicitet ska sakinavir/ritonavir inte användas tillsammans med rifampicin.

Samtidigt bruk av rifampicin tillsammans med andra antibiotika som kan orsaka K-vitaminberoende blodkoagulationsstörningar bör undvikas, eftersom samtidigt bruk kan leda till allvarliga, även dödliga koagulationsstörningar särskilt med stora doser.

Rifampicin kan minska effekten av hormonala preventivmedel. Mekaniska preventivmedel rekommenderas under rifampicinbehandlingen samt minst en månad efter att behandlingen avslutats.

Probenecid hämmar utsöndringen av rifampicin från njurarna.

Användning av moxifloxacin tillsammans med rifampicin och isoniazid minskade exponeringen för moxifloxacin med ungefär 30 %. Om läkemedlen används samtidigt kan moxifloxacindosen behöva justeras.

Rifampicin kan sänka plasmans morfinkoncentration. Den smärtlindrande effekten av morfin ska övervakas och dess doser ska justeras under rifampicinbehandlingen och därefter.

Mikrobiologisk bestämning av folsyra och B₁₂-vitamin kan rubbas av rifampicinbehandlingen.

Utsöndring av röntgenkontrastmedel och sulfobromoftalein i gallan kan minska under rifampicinbehandlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Rifampicin kan användas under graviditeten endast om det är särskilt motiverat. Under graviditetens sista veckor har rifampicinbehandlingen orsakat hypoprotrombinemirelaterade blödningar hos både modern och fostret. Dessa kan förebyggas genom att ge dem K-vitamin. Eftersom rifampicin utsöndras i människans bröstmjölk rekommenderas inte amning under Rifampicin-behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rifampicin har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Rifampicin är vanligtvis bra tolererat. Olika biverkningar förekommer hos ca 4 % av patienterna.

Den mest betydande biverkningen är leverinflammation och relaterad gulhet. Leverskada utvecklas mycket sällan hos personer med frisk lever och ofta ligger det någon underliggande leversjukdom, alkoholism eller hög ålder bakom. Samtidigt bruk av isoniazid eller pyrazinamid ökar risken för leverskada. Leverskadan kan i värsta fall vara dödlig.

Intermittent administrering av rifampicin i höga doser under två gånger i veckan utsätter för ett immunologiskt inducerat syndrom, vars symptom är feber, muskelvärk, frossa, förändringar i blodstatus och njurskada.

Hjärnblödningar, även dödliga, har rapporterats då rifampicinbehandlingen fortsatts eller börjats på nytt efter att det konstaterats purpura som orsakats av trombocytopeni hos patienten.

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Hemolys, hemolytisk anemi, anemi, erythroblastopeni, leukopeni, eosinofili, trombocytopeni (som kan vara associerad med purpura)	Agranulocytos, K-vitaminberoende koagulationsstörningar
Immunsystem-sjukdomar		Allergiska reaktioner	Överkänslighetsreaktioner (symptom bl.a. feber och muskelvärk)	
Metabolism och nutrition				Binjureinsufficiens hos patienter som från tidigare haft försvagad binjurfunktion
Psykiatriska sjukdomar		Koncentrationsstörningar, hallucinationer		Psykos
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, svindel, ataxi		
Vaskulära sjukdomar			Djup ventrombos	Disseminerad intravaskulär koagulation,

				vaskulit
Magtarmkanalen	Illamående, kräkning, gasbesvär, smärta i övre buken, diarré, aptitlöshet		Kolit (inklusive pseudomembranös kolit)	Missfärgning av tänder (kan vara permanent)
Lever och gallvägar		Gulhet, leverinflammation	Leverskada	Förhöjda transaminas- och bilirubinvärden
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Utslag	Klåda, nässelutslag	Svåra hudreaktioner (Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys), <i>erythema fixum</i>	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), <i>Erythema multiforme</i> , pemfigoid reaktion, exfoliativ dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelsvaghet	Myopati
Njur- och urinvägssjukdomar			Nedsatt njurfunktion, interstitiell nefrit	
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst		Menstruationsstörningar		
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Paradoxal reaktion*			Svullnad

* Återkommande eller uppträdande av nya symtom på tuberkulos, fysiska eller radiologiska tecken hos en patient, som tidigare visat förbättring med lämplig anti-tuberkulosbehandling, kallas en paradoxal reaktion. Reaktionen diagnosticeras efter att ha uteslutit dålig följsamhet hos patienten till behandlingen, läkemedelsresistens, biverkningar av antituberkulär terapi och sekundära bakterie- eller svampinfektioner.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

4.9 Överdoser

Symptom på förgiftning är illamående, kräkning, huvudvärk, magsmärta, diarré, klåda och hudens orangeröda pigmentering. Mycket stora doser kan dämpa centrala nervsystemets funktion. Det finns ingen specifik behandling, och därför är behandlingen av förgiftning främst symptomatisk. Hemodialys försnabbar utsöndringen av rifampicin.

En letal dos för vuxna är ca 15 g.

Pediatrik population

Rifampicin 100 mg/kg hos 1–4-åriga barn har orsakat typiska hudreaktioner för förgiftning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel mot mykobakterier, antibiotika. ATC-kod: J04AB02

Rifampicin tillhör rifamyciner och är ett antibiotikum med baktericid effekt. Rifampicin hämmar DNA-beroende RNA-polymeras vilket gör att bakteriers RNA-transkription inhiberas. Den minsta rifampicinkoncentrationen som hämmar tillväxten av mykobakterier (MIC) är 0,1–2 mikrog/ml. Endast en mycket hög rifampicinkoncentration kan hämma eukaryota cellers RNA-syntes en aning. Jämfört med de doser som hämmar bakterietillväxt kan 500–1 000 gånger större doser av rifampicin också hämma vissa DNA-virus.

Den viktigaste egenskapen hos rifampicin är dess effekt på *Mycobacterium tuberculosis* och andra mykobakterier. Andra känsliga bakterier är stafylokocker, streptokocker, neisseria, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila* och *Chlamydia trachomatis*. Trots det breda spektrumet har rifampicin nästan enbart använts för behandling av tuberkulos och senare även för lepra.

Rifampicinresistens beror ofta på en mutation som leder till en förändring i mykobakteriens RNA-polymeras struktur. Resistensen utvecklas vanligtvis snabbt, vilket är en orsak till att rifampicin alltid används tillsammans med andra tuberkulosläkemedel.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Rifampicin absorberas väl från matsmältningskanalen. Mat kan minska absorptionen och göra den långsammare. Det finns varierande information om graden av rifampicins förstapassagemetabolism. Den maximala koncentrationen av rifampicin i plasman (7–10 mikrog/ml) nås på 2–4 timmar med en engångsdos på 600 mg. Rifampicin distribueras omfattande i kroppen (V_d är ca 1 l/kg), passerar moderkakan och utsöndras i människans bröstmjolk.

I samband med hjärnhinneinflammation passerar rifampicin också till hjärnan. Cirka 80 % av läkemedlet är bundet till plasmans proteiner. Rifampicin metaboliseras i levern främst genom deacetylering och hydroxylering. En deacetylerad metabolit är fullständigt aktiv. Rifampicin har betydande enterohepatisk cirkulation. Rifampicin inducerar dess egna och flera andra substansers metabolism. Läkemedlets egen halveringstid i plasman förkortas under de 2 första behandlingsveckorna med ca 40 % och är under fullständig induktion 2–3 timmar. Halveringstiden förlängs vid nedsatt leverfunktion. Av dosen utsöndras ca 30 % via njurarna till urinen och ca 60 % till avföringen, ungefär hälften av detta som oförändrat läkemedel.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurförsök har rifampicin som använts vid organogenesen ökat skelettets utvecklingsstörningar. En oral LD₅₀-dos av rifampicin hos gnagare är 1–2 g/kg. Höga rifampicindoser har orsakat biverkningar i levern hos råttor, kaniner och apor. Med en dos på 150 mg/kg har rifampicin varit teratogent (missbildningar i skelettet och *spina bifida*) hos råttor och möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Povidon

Krosopovidon

Polysorbat 80

Glycerol 85 %

Ricinolja, hydrogenerad

Magnesiumstearat

Dragering

Hypromellos

Sackaros

Röd järnoxid (E172)

Magnesiumstearat

Polysorbat 80

Glycerol 85 %

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid rumstemperatur (15–25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun glasburk (typ III), aluminiumskruvlock; 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation

Orionvägen 1

FI-02200 Esbo

Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

7274

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 juni 1976

Datum för den senaste förnyelsen: 16 april 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.1.2023