

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 annossuosituksia.

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

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, hemolyysiin tai trombositopeniaan 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 trombositopeniasta johtuva purppura. Rifampisiinin värjää virtsan, syljen, kyynelnesteen ja hien oranssinpunaiseksi. Myös pehmeät piilolinssit voivat värjäytyä pysyvästi.

Porfyriaa sairastavilla rifampisiinin saattaa laukaista porfyriakohtauksen.

Eksfoliativinen dermatiitti on yleisempää HIV-positiivisilla tuberkuloosipotilailla.

Antimikrobihoidon aikana voi paradoksaalisesti ilmetä mykobakteeri-infektion ohimenevää pahenemista, elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymää (IRIS) tai uusia tautipesäkkeitä. Paradoksaaliset reaktiot ovat mahdollisia etenkin HIV-potilailla. Paradoksaalisia reaktioita ei pidä sekoittaa tehon puutteeseen.

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.

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

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rifampisiini on merkittävä maksan mikrosomaalista entsyymijärjestelmää (sytokromi P 450) indusoiva lääkeaine. Rifampisiini indusoi CYP3A4-entsyymiä ja sen lisäksi myös muita CYP-entsyymejä (CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19). Entsyymi-induktion seurauksena rifampisiini 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 rifampisiinin käyttö voi pienentää mm. alla mainittujen lääkeaineiden pitoisuuksia. Lista ei ole kaikenkattava ja siksi yhteisvaikutuksen mahdollisuus rifampisiinin 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, talafafiili, 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. 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 moksifloksasiinipitoisuutta 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 määrittäminen voi häiriintyä rifampisiinihoidon vaikutuksesta.

Röntgenvarjoaineen ja sulfobromoftaleinin erittyminen sappeen voi vähentyä rifampisiinihoidon aikana.

4.6 He delmällisyys, 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, imettämistä ei suositella Rimapen-hoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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, verenkuvaan 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 arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Hemolyysi, hemolyyttinen anemia, anemia, punasoluaplasia, leukopenia, eosinofilia, trombosytopenia (johon voi liittyä purppura)	Agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä		Allergiset reaktiot	Yliherkkyysoireet (oireina mm. kuume ja lihaskivut)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Lisämunuaisen vajaatoiminta potilailla, joilla on ennestään heikentynyt lisämunuaisen

				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)	
Maksa ja sappi		Keltaisuus, maksatulehdus	Maksavaurio	Transaminaasi -ja bilirubiiniarvojen kohoaminen
Iho ja ihonalainen kudokset	Ihottumat	Kutina, nokkosihottuma	Vaikeat ihoreaktiot (Stevens-Johnsonin syndrooma ja Lyellin syndrooma), <i>erythema fixum</i>	Erythema multiforme, pemfigoidi reaktio, eksfoliativinen dermatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihashaikkous	Myopatia
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinen nefriitti	
Sukupuolielimet ja rinnat		Kuukautishäiriöt		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				Turvotus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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: Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, mykobakteerilääkkeet, 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-virusia.

Rifampisiinin tärkein ominaisuus on sen teho *Mycobacterium tuberculosis* ja muihin mykobakteereihin. Sille herkkiä ovat myös mm. stafylokokit, streptokokit, neisseriat, hemofilukset, *Legionella pneumophila* ja *Chlamydia 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 Farmakokinetiikka

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 sitoutuneena plasman proteiineihin n. 80 %. Rifampisiini metaboloituu maksassa lähinnä deasetyloitaation ja hydroksyloitaation kautta. Deasetyloitunut 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

Tablettiydin

Povidoni

Krospovidoni

Polysorbaatti 80
Glyseroli 85 %
Risiiniöljy, hydrattu
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste
Hypromelloosi
Sakkarooosi
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 pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
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

7.8.2018