

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Rifamor[®], 300 mg, kapsule, tvrde
INN: rifampicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži 300 mg rifampicina.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Tvrde, neprovidne želatinske kapsule N° 1, crvenog tela i crvene kape, ispunjene praškom tamnocrvene boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- *Tuberkuloza*: u kombinaciji sa ostalim aktivnim lekovima za terapiju tuberkuloze, u terapiji svih oblika tuberkuloze, uključujući novonastalu, uznapredovalu, hroničnu i tuberkulozu rezistentnu na terapiju. Lek Rifamor je takođe efikasan protiv većine atipičnih sojeva *Mycobacteria*.
- *Lepra*: u kombinaciji sa najmanje još jednim aktivnim antileproznim lekom, u terapiji multibacilarne lepre ili lepre izazvane nekolicinom bacila, u cilju konverzije infektivnog u neinfektivno stanje.
- *Druge infekcije*: u terapiji bruceloze, legionarske bolesti i ozbiljnih stafilokoknih infekcija. Da bi se izbegla pojava rezistentnih sojeva, rifampicin bi trebalo koristiti u kombinaciji sa drugim odgovarajućim antibiotikom.
- *Profilaksa meningokoknog meningitisa*: u terapiji asimptomatskih nosioca *N. meningitidis*, a u cilju eliminacije meningokoka iz nazofarinksa.
- *Haemophilus influenzae*: u terapiji asimptomatskih nosioca *H.influenzae* i kao hemoprofilaksa kod izloženih osoba.

4.2. Doziranje i način primene

Preporučene doze

Oralna upotreba.

Dnevnu dozu rifampicina izračunatu na osnovu telesne mase pacijenta, poželjno bi bilo uzimati najmanje 30 minuta pre jela ili 2 sata posle jela, kako bi se osigurala brza i kompletna resorpcija.

Tuberkuloza

Rifampicin treba davati u kombinaciji sa drugim efikasnim antituberkuloticima, kako bi se sprečila moguća pojava sojeva *Mycobacteria* rezistentnih na rifampicin.

Odrasli: preporučena doza kod tuberkuloze je 8-12 mg/kg jednom dnevno.

Uobičajena dnevna doza:

Pacijenti telesne mase manje od 50 kg: 450 mg.

Pacijenti koji imaju telesnu masu 50 kg ili više: 600 mg.

Napomena: Ovim lekom se ne može postići jačina od 450 mg, stoga je potrebno potražiti druge lekove odgovarajuće jačine dostupne na tržištu.

Pedijatrijska populacija

Deca uzrasta ispod 6 godina

Lek nije namenjen za primenu u ovoj populaciji, s obzirom da farmaceutski oblik ovog leka nije odgovarajući.

Kako kapsula nije namenjena za otvaranje, ovim lekom se ne mogu postići doze manje od 300 mg.

Deca uzrasta 6 i više godina

Preporučena dnevna doza je 10-20 mg/kg telesne mase, pri čemu ukupna dnevna doza ne bi trebalo da bude veća od 600 mg.

Lepra

600 mg rifampicina treba dati jednom mesečno. Alternativno, može se primenjivati dnevni dozni režim. Preporučena doza je 10 mg/kg, jednom dnevno.

Uobičajena dnevna doza:

Pacijenti telesne mase manje od 50 kg: 450 mg.

Pacijenti koji imaju telesnu masu 50 kg ili više: 600 mg.

U terapiji lepree, rifampicin uvek treba koristiti u kombinaciji sa minimum još jednim antileproznim lekom.

Napomena: Ovim lekom se ne može postići jačina od 450 mg, stoga je potrebno potražiti druge lekove odgovarajuće jačine dostupne na tržištu.

Bruceloza, legionarska bolest ili ozbiljne stafilokokne infekcije

Odrasli: preporučena dnevna doza je 600-1200 mg, podeljena u 2 do 4 doze, zajedno sa drugim odgovarajućim antibiotikom, u cilju prevencije pojave rezistentnih sojeva infektivnih organizama.

Profilaksa meningokoknog meningitisa

Odrasli: 600 mg, dva puta dnevno, 2 dana.

Profilaksa Haemophilus influenzae

Odrasli: Za članove porodice koji su izloženi *H. Influenzae B*, preporučuje se doza od 20 mg/kg rifampicina jednom dnevno (maksimalno 600 mg dnevno) 4 dana zaredom.

Prve slučajeve treba lečiti pre otpuštanja iz bolnice.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, dnevna doza ne treba da bude veća od 8 mg/kg.

Upotreba kod starijih osoba

Izlučivanje rifampicina je smanjeno kod starijih pacijenata, proporcionalno fiziološkom smanjenju bubrežne funkcije; zbog kompenzatornog povećanja izlučivanja preko jetre, poluvreme eliminacije leka je slično kao kod mlađih pacijenata. Međutim, kako su kod osoba starije životne dobi u jednoj studiji primećene povišene koncentracije rifampicina u krvi, pri upotrebi rifampicina kod ovih pacijenata treba biti oprezan, pogotovo ako postoji oštećenje funkcije jetre.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, na neki od antibiotika iz grupe rifamicina ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- primena kod pacijenata koji imaju žuticu;
- primena kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji sakvinavirom/ritonavirovom (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Rifampicin treba davati pod nadzorom pulmologa ili drugog lekara odgovarajuće specijalnosti.

U slučaju renalne disfunkcije, ako je doza veća od 600 mg/dan, treba preduzeti mere opreza.

Svim pacijentima sa tuberkulozom, pre započinjanja lečenja treba proveriti funkciju jetre.

Pacijentima sa oštećenjem funkcije jetre, rifampicin treba davati samo kada je neophodno, a i tada sa oprezom i pod intenzivnim medicinskim nadzorom. Kod ovih pacijenata preporučuju se manje doze rifampicina i pažljivo kontrolisanje funkcije jetre, pogotovo alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) u serumu pre započinjanja terapije, jednom nedeljno dve nedelje zaredom, a potom na svake dve nedelje, šest nedelja zaredom. Ukoliko se pojave znaci hepatocelularnog oštećenja, treba prestati sa davanjem rifampicina.

U slučaju pojave klinički značajnih promena u funkciji jetre, takođe treba prestati sa davanjem rifampicina. Potrebno je razmotriti neki drugi vid antituberkulozne terapije i terapijskog režima i hitno konsultovati specijalistu za lečenje tuberkuloze (ftiziolog). Ukoliko se, po normalizovanju funkcije jetre, rifampicin ponovo uvede u terapiju, potrebno je svakodnevno pratiti funkciju jetre.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, starijih i neuhranjenih, posebno se preporučuje oprez pri započinjanju kombinovane terapije izoniazidom i rifampicinom. Ukoliko nema dokaza o postojanju oboljenja jetre i ako je funkcija jetre pre započinjanja terapije normalna, testove funkcije jetre treba ponavljati samo ukoliko se javi temperatura, povraćanje, žutica ili ako se desi neko drugo pogoršanje stanja pacijenta.

Pacijente treba kontrolisati najmanje jednom mesečno tokom uzimanja terapije, sa posebnim osvrtom na simptome koji se odnose na neželjene reakcije.

Kod nekih pacijenata u prvim danima terapije može se javiti hiperbilirubinemija. Ova pojava je posledica kompeticije rifampicina i bilirubina za izlučivanje preko jetre.

Izolovani nalazi umerenog skoka bilirubina i/ili transaminaza, sami po sebi nisu indikacija za prekid terapije, već odluku treba doneti na osnovu ponavljanih testova, koji ukazuju na smer kretanja vrednosti bilirubina i transaminaza, posmatranih u sklopu kliničke slike pacijenta.

Kod odraslih, koji se od tuberkuloze leče rifampicinom, pre terapije treba izmeriti vrednosti enzima jetre, koncentraciju bilirubina, serumskog kreatinina, parametara kompletne krvne slike i trombocita.

Početno testiranje nije potrebno kod dece, osim ako postoji ili se sumnja na složeno kliničko stanje.

Zbog mogućnosti pojave imunološke reakcije, uključujući i anafilaksu (vidi odeljak 4.8.) pri intermitentnoj terapiji (manje od 2 do 3 puta nedeljno), pacijente treba pažljivo pratiti. Pacijente treba upozoriti na rizike usled prekidanja terapije.

Rifampicin ima sposobnost indukcije enzima, koji mogu da pojačaju metabolizam endogenih supstanci, uključujući hormone nadbubrega, tiroidne hormone i vitamin D. U izolovanim slučajevima egzacerbacija porfirije je povezana sa primenom rifampicina.

- Tokom primene antituberkulozne terapije prijavljeni su teški sistemski slučajevi preosetljivosti, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom, kao što je lekom izazvana reakcija sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (videti odeljak 4.8) Primenu rifampicina treba prekinuti ako se ne mogu utvrditi drugi mogući uzroci znakova i simptoma ovih reakcija.
- Pri primeni rifampicina prijavljeni su, sa nepoznatom učestalošću, slučajevi teških kožnih neželjenih reakcija, uključujući *Steven-Johnson*-ov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu, lekom izazvanu reakciju sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti životno ugrožavajuće ili dovesti do smrtnog ishoda.

Pri propisivanju leka, pacijentima treba skrenuti pažnju na moguće simptome i znake ovih reakcija i pažljivo pratiti pojavu kožnih promena.

Važno je napomenuti da se rani znaci preosetljivosti kao što su groznica, limfadenopatija ili poremećaji bioloških analiza (eozinofilija, poremećaj testova funkcije jetre) mogu javiti i pre pojave kožnih promena. Pacijentima treba naglasiti da se u slučaju pojave ovih simptoma i znakova, odmah jave lekaru.

U slučaju pojave simptoma i znakova koji ukazuju na ove reakcije, neophodno je odmah prekinuti primenu rifampicina, i uvesti drugu odgovarajuću terapiju.

Većina ovih reakcija javlja se od drugog dana do dva meseca nakon početka terapije. Početak reakcije varira u zavisnosti od stanja pacijenta.

Paradoksalna reakcija na lek

Tokom terapije rifampicinom, nakon početnog poboljšanja tuberkuloze, simptomi se mogu ponovo pogoršati. Kod pojedinih pacijenata primećeno je kliničko ili radiološko pogoršanje postojećih tuberkuloznih lezija ili pojava novih lezija. Ova reakcija javlja se u toku prvih nedelja ili meseci od započinjanja anti-tuberkulozne terapije. Bakterijska kultura je obično negativna. Ovakva reakcija uglavnom ne ukazuje na terapijski neuspeh.

Uzrok ove paradoksalne reakcije je nepoznat. Sumnja se da je mogući uzrok preterana imunološka reakcija. Ukoliko se sumnja na paradoksalnu reakciju, može se po potrebi uvesti simptomatska terapija koja suprimira pojačani imunski odgovor. Nadalje je potrebno nastaviti planiranu antituberkuloznu terapiju.

Pacijente treba posavetovati da odmah potraže pomoć ukoliko im se simptomi pogoršaju. Simptomi su specifični za zahvaćene organe. Mogući opšti simptomi su kašalj, groznica, zamor, kratak dah, glavobolja, gubitak apetita, gubitak telesne mase ili slabost (videti odeljak 4.8).

Upotreba leka Rifamor može da dovede do prebojenosti (žute, narandžaste, crvene, braon) zuba, urina, znoja, ispljuvka i suza, tako da pacijente treba unapred upozoriti na to. Može doći do trajog prebojavanja mekih kontaktnih sočiva (videti odeljak 4.8)

Rifampicin je jasno prepoznat kao moćan induktor enzima koji učestvuju u metabolizmu lekova kao i transportera, zbog čega može doći do smanjenja ili povećanja izloženosti lekovima koji se istovremeno primenjuju, njihove bezbednosti i efikasnosti (videti odeljak 4.5). Zbog toga treba imati u vidu moguće interakcije sa lekovima svaki put kada se započinje ili prekida primena rifampicina.

Rifampicin može dovesti do vitamin-K-zavisnih koagulopatija i ozbiljnog krvarenja (videti odeljak 4.8). Preporučuje se pažljiv nadzor svih pacijenata kod kojih povećan rizik od krvarenja. U određenim slučajevima može se razmotriti suplementacija vitaminom K (deficijencija vitamina K, hipoprotrombinemija).

Ako je to neophodno, svaki pacijent sa nekom abnormalnošću treba da bude podvrgnut ispitivanjima, uključujući laboratorijske testove.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Kada se rifampicin daje istovremeno sa sakvinavirom/ritonavinom, mogućnost pojave hepatotoksičnosti je povećana. Zato je istovremena upotreba rifampicina sa sakvinavirom/ritonavinom kontraindikovana (vidi odeljak 4.3.).

Kada se rifampicin daje istovremeno, bilo sa halotanom ili izoniazidom, mogućnost pojave hepatotoksičnosti je povećana. Istovremenu upotrebu rifampicina i halotana bi trebalo izbegavati. Pacijente koji primaju i rifampicin i izoniazid, treba pažljivo pratiti.

Treba izbegavati istovremenu primenu rifampicina sa drugim antibioticima koji mogu dovesti do vitamin K-zavisnih koagulopatija (kao što je cefazolin ili drugi cefalosporini sa N-metil-tiotetrazolnim bočnim lancem), jer može doći do ozbiljnih poremećaja koagulacije, ponekad čak sa smrtnim ishodom (posebno pri primeni većih doza).

Dejstvo rifampicina na druge lekove

Indukcija enzima koji učestvuju u metabolizmu lekova i transportera

Rifampicin je dokazan i snažni induktor enzima koji metabolišu lekove i transportera. Prijavljeno je da rifampicin utiče na sledeće enzime i transportere: citohrom P-450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 3A4, UDP-glukuroniltransferaza (UGT), sulfotransferaza, karboksilesteraza i transportere uključujući P-glikoprotein (P-gp) i MRP2 (protein udružen sa višestrukoum rezistencijom na lekove). Mnogi lekovi su supstrati jednog ili više ovih enzima i transportera, koji simultano mogu biti indukovani od strane rifampicina. Zbog toga rifampicin može da ubrza metabolizam i smanji aktivnost određenih istovremeno primenjenih lekova, ili poveća aktivnost istovremeno primenjenih prekursora (kada je neophodna metabolička aktivacija) i ima potencijal da ostvari klinički značajne interakcije sa mnogim lekovima i klasama lekova (videti tabelu 1). Kada se započinje ili prekida primena rifampicina, potrebno je prilagoditi doze drugih lekova kako bi se održale njihove terapijske koncentracije.

Primeri lekova na koje utiče primena rifampicina:

- Antiaritmici (npr. dizopiramid, meksiletin, hinidin, propafenon, tokainid);
- Antiepileptici (npr. fenitoin);
- Hormonski antagonisti (antiestrogeni, npr. tamoksifen, toremifen, gestinon);
- Antipsihotici (npr. haloperidol, aripiprazol);
- Antikoagulansi (npr. kumarini);
- Antimikotici (npr. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol);
- Antivirusni lekovi (npr. sakvinavir, indinavir, efavirenz, amprenavir, nelfinavir, atazanavir, lopinavir, nevirapin);
- Barbiturati;
- Beta-blokatori (npr. bisoprolol, propranolol);
- Anksiolitici i hipnotici (npr. diazepam, benzodiazepini, zolpikolon, zolpidem);
- Blokatori kalcijumskih kanala (npr. diltiazem, nifedipin, verapamil, nimodipin, isradipin, nikardipin, nisoldipin);
- Antibiotici (npr. hloramfenikol, klaritromicin, dapson, doksiciklin, fluorohinoloni, telitromicin);
- Kortikosteroidi;
- Kardiotonični glikozidi (digitoksin, digoksin);
- Klofibrat;
- Sistemski hormonski kontraceptivi uključujući estrogene i progestagene;
- Antidijabetici (npr. hlorpropamid, tolbutamid, preparati sulfoniluree, rosiglitazon);
- Imunosupresivi (npr. ciklosporin, sirolimus, takrolimus);
- Irinotekan;
- Tiroidni hormoni (npr. levotiroksin);
- Losartan;
- Analgetici (npr. opioidni analgetici, metadon);
- Prazikvantel;
- Hinin;
- Riluzol;
- Selektivni antagonisti 5-HT₃ receptora (npr. ondansetron);
- Statini, koji se metabolišu preko CYP 3A4 (npr. simvastatin);
- Teofilin;
- Triciklični antidepresivi (npr. amitriptilin, nortriptilin);
- Citostatici (npr. imatinib);
- Diuretici (npr. eplerenon)
- Enalapril: smanjena je izloženost aktivnom metabolitu enalaprila. Potrebno je prilagođavanje doze ako to nalaže kliničko stanje pacijenta.
- HCV antivirusni lekovi (npr. daklatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir): potrebno je izbegavati istovremenu primenu rifampicina i antivirotika za lečenje infekcije virusom hepatitisa C.
- Morfin: rifampicin može umanjiti koncentraciju morfina u plazmi. Potrebno je pratiti analgetski efekat morfina i po potrebi prilagoditi dozu tokom i nakon primene rifampicina.
- Klopidogrel: Povećava izloženost aktivnom metabolitu. Rifampicin snažno indukuje CYP2C19, što istovremeno dovodi do povećanja koncentracije aktivnog metabolita klopidogrela i inhibicije treombocita, što naročito može povećati rizik od krvarenja. Kao mera opreza, potrebno je izbegavati istovremenu primenu rifampicina i klopidogrela.

Primena rifampicina smanjuje sistemsku izloženost oralnim kontraceptivima.

Pacijente koje uzimaju oralne kontraceptive, treba savetovati da koriste alternativne, nehormonske metode kontracepcije, dok su na terapiji rifampicinom. Takođe, glikoregulacija kod dijabetičara može biti otežana.

Istovremena upotreba ketokonazola i rifampicina, dovodi do smanjenja serumske koncentracije oba leka.

Ako su *p*-aminosalicilna kiselina i rifampicin deo terapijskog režima, razmak između davanja ovih lekova ne sme biti manji od 8 sati, kako bi se osigurale zadovoljavajuće koncentracije lekova u krvi.

Uticao drugih lekova na rifampicin

Istovremena primena antacida može da smanji resorpciju rifampicina. Dnevne doze rifampicina treba davati najmanje 1 sat pre primene antacida.

Ostale interakcije

Pri zajedničkoj primeni atovakvona i rifampicina, uočene su smanjene koncentracije atovakvona i povećane koncentracije rifampicina.

Uticao na laboratorijske i dijagnostičke testove

Pokazano je da terapijske koncentracije rifampicina inhibišu standardni mikrobiološki test za folate i vitamin B12. Zato treba razmotriti alternativne testove. Zabeleženo je prolazno povećanje BSP (*bromsulphthalein*) i serumskog bilirubina. Zbog kompeticije za bilijarnu ekskreciju, rifampicin može da remeti bilijarnu ekskreciju kontrastnog sredstva koje se koristi pri vizuelizaciji žučne kese. Zbog toga ova ispitivanja treba sprovesti pre jutarnje doze rifampicina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Pokazano je da rifampicin, pri primeni veoma velikih doza kod životinja ima teratogeno dejstvo. Nema dobro kontrolisanih studija sa rifampicinom kod trudnica. Iako je zabeleženo da rifampicin prolazi kroz placentalnu barijeru i pojavljuje se u krvi pupčanika, dejstvo rifampicina, samog ili u kombinaciji sa drugim antituberkuloticima, na ljudski fetus nije poznato. Stoga bi rifampicin trebalo koristiti kod trudnica ili žena u gestacijskom periodu, samo ukoliko moguća korist za majku prevazilazi potencijalni rizik po plod. Kada se rifampicin primenjuje poslednjih par nedelja trudnoće, može da izazove postnatalne hemoragije kod majke i kod novorođenčeta, što može da predstavlja indicaciju za primenu vitamina K1.

Dojenje

Rifampicin se izlučuje u majčino mleko. Žene koje dobijaju rifampicin ne treba da doje, osim ako lekar ne proceni da je potencijalna korist za pacijentkinje veća od potencijalnog rizika za odojčce.

4.7. Uticao leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o mogućem uticaju leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti, a redosled se kreće od najozbiljnijih do najblažih, na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Reakcije koje se javljaju bilo pri dnevnom ili intermitentnom doznom režimu uključuju:

| Sistem organa | Učestalost | Neželjena reakcija |
|-------------------------|------------|---------------------------------------|
| Infekcije i infestacije | Nepoznato | Psudomembranozni kolitis Influenca |

| | | |
|---|-----------|---|
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | Često | Trombocitopenija, sa ili bez purpure, obično udružena sa intermitentnim režimom, reverzibilna ukoliko se lek ukine odmah po izbijanju purpure |
| | Povremeno | Leukopenija |
| | Nepoznato | Diseminovana intravaskularna koagulacija Eozinofilija Agranulocitoza Hemolitička anemija Vitamin K-zavisni poremećaji koagulacije |
| Poremećaji imunskog sistema | Nepoznato | Anafilaktička reakcija |
| Endokrini poremećaji | Nepoznato | Adrenalna insuficijencija, primećena kod pacijenata sa kompromitovanom adrenalnom funkcijom |
| Poremećaji metabolizma i ishrane | Nepoznato | Oslabljen apetit |
| Psihijatrijski poremećaji | Nepoznato | Psihotični poremećaj |
| Poremećaji nervnog sistema | Često | Glavobolja Vrtoglavica |
| | Nepoznato | Cerebralna hemoragija i smrtni ishodi, prijavljeni nakon što je primena rifampicina nastavljena ili ponovo započeta nakon pojave purpure |
| Poremećaji oka | Nepoznato | Prebojenost suza |
| Vaskularni poremećaji | Nepoznato | Šok Naleti crvenila Vaskulitis Krvarenje |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | Nepoznato | Dispneja Zviždanje Prebojenost sputuma |
| Gastrointestinalni poremećaji | Često | Mučnina Povraćanje |
| | Povremeno | Dijareja |
| | Nepoznato | Gastrointestinalni poremećaj Abdominalna nelagoda Prebojenost zuba (može biti trajna) |
| Hepatobilijarni poremećaji | Nepoznato | Hepatitis Hiperbilirubinemija (videti odeljak |

| | | |
|--|-------------|---|
| | | 4.4) |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Nepoznato | Eritema multiforme Stevens-Johnson-ov sindrom Toksična epidermalna nekroliza Reakcija izazvana lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) (videti odeljak 4.4) Kožna reakcija Pruritus Osip sa pruritusom Urtikarija Alergijski dermatitis Pemfigoid Prebojenost znoja |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | Nepoznato | Mišićna slabost Miopatija Bol u kostima |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema | Nepoznato | Akutno oštećenje bubrega obično usled renalne tubularne nekroze ili tubulointercijalnog nefritisa Hromaturija |
| Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja | Nepoznato | Postpartalno krverenje Fetalno-maternalno krvarenje |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki | Nepoznato | Menstrualni poremećaj |
| Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji | Nepoznato | Porfirija |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | Veoma često | Povišena telesna temperatura Jeza |
| | Često | Paradoksalna reakcija na lek (ponovna pojava ranijih ili pojava novih simptoma tuberkuloze, klinički i radiološki znaci kod pacijenta kod kojeg je prethodno došlo do poboljšanja uz odgovarajuću antituberkuloznu reakciju naziva se paradoksalna reakcija. Dijagnoza se postavlja nakon što se isključi mogućnost loše komplikacije pacijenta, rezistencije na lek, neželjenih reakcija na antituberkulozne lekove i sekundarne bakterijske/gljivične infekcije)* |

| | Nepoznato | Edem |
|-------------|-----------|---|
| Ispitivanja | Često | Povišena koncentracija bilirubina u krvi Povišene vrednosti AST Povišene vrednosti ALT |
| | Nepoznato | Povišen krvni pritisak Povišena koncentracija kreatinina u krvi Povišene vrednosti enzima jetre |

* učestalost paradoksalne reakcije na lek: niža učestalost 9,2% (57/573)(podaci za period između oktobra 2007 i marta 2010) i veća učestalost 25% (19/76)(podaci za period između 2000 i 2010)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Znaci i simptomi:

Mučnina, povraćanje, abdominalni bol, svrab, glavobolja i pojačana letargija, verovatno će se javiti ubrzo po uzimanju leka; nesvesno stanje može da se javi kada postoji teško oštećenje jetre. Može doći do prolaznog povećanja vrednosti enzima jetre i/ili bilirubina. Braonkasto-crveno ili narandžasto prebojavanje kože, urina, znoja, pljuvačke, suza i fecesa će se javiti, a intenzitet je proporcionalan unetoj količini leka. Kod pedijatrijskih pacijenata, takođe su prijavljeni slučajevi facijalnog ili periorbitalnog edema. U nekim smrtnim slučajevima prijavljeni su hipotenzija, sinusna tahikardija, ventrikularne aritmije, epileptični napadi i srčani zastoj.

Minimalne akutne letalne ili toksične doze nisu jasno ustanovljene. Ipak, prijavljeno je da se akutno predoziranje, koje ne dovodi do smrti, kod odraslih javlja pri dozama od 9 do 12 g rifampicina. Prijavljeni su slučajevi smrtnog akutnog predoziranja pri dozama rifampicina od 14 - 60 g. U nekim slučajevima sa smrtnim ishodom ili bez njega, bili su uključeni alkohol ili ranija zloupotreba alkohola.

Prijavljeni su slučajevi predoziranja bez smrtnog ishoda kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 1 do 4 godine, pri količinama od 100 mg/kg, datih u jednoj ili dve doze.

Terapijske mere:

Treba primeniti intenzivne suportivne mere i individualne simptome lečiti kako se javljaju. S obzirom na to da će se mučnina i povraćanje verovatno javiti, gastrična lavaža je poželjnija nego indukcija povraćanja. Po evakuaciji želudačnog sadržaja, aplikacija aktivnog uglja u želudac može da pomogne u resorpciji preostalih količina leka iz gastrointestinalnog trakta. Antiemetici mogu biti potrebni u kontroli težih oblika mučnine i povraćanja. Forsirana diureza (sa merenjem unosa i izlučivanja tečnosti) će pomoći izlučivanje leka. Hemodijaliza može biti od koristi kod nekih pacijenata.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antituberkulotici; antibiotici

ATC šifra: J04AB02

Rifampicin je aktivni baktericidni antituberkulozni lek koji je posebno efikasan protiv brzo rastućih ekstracelularnih mikroorganizama, ali takođe ima i intracelularnu baktericidnu aktivnost. Rifampicin je efikasan protiv sporo i intermitentno rastuće *M. Tuberculosis*.

Rifampicin inhibiše DNK-zavisnu aktivnost RNK polimeraze u ćelijama osetljivim na njega. Konkretno, rifampicin interaguje sa bakterijskom RNK polimerazom, ali ne inhibira taj enzim kod sisara. Unakrsna rezistencija na rifampicin je prijavljena samo sa drugim rifamicinima.

5.2. Farmakokinetički podaci

Rifampicin se brzo i dobro resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Maksimalna koncentracija u serumu od 10 mikrograma/mL se javlja 2 do 4 sata posle davanja doze od 10 mg/kg telesne mase, na prazan želudac.

Resorpcija rifampicina je smanjena kada se lek uzima sa hranom.

Farmakokinetika (pri oralnoj i intravenskoj upotrebi) kod dece je slična kao i kod odraslih.

Kod zdravih osoba, biološko poluvreme eliminacije rifampicina u serumu je prosečno oko 3 sata nakon doze od 600 mg i povećava se na 5,1 sati nakon doze od 900 mg. Pri ponavljanoj primeni, poluvreme se smanjuje i dostiže prosečne vrednosti od oko 2-3 sata. Pri dozama do 600 mg/dan, ne razlikuje se kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom i, posledično, nije potrebno podešavanje doze.

Rifampicin se brzo eliminiše preko žuči i enterohepatične cirkulacije. Tokom ovog procesa, rifampicin podleže progresivnoj deacetilizaciji, tako da je skoro sav lek u žuči u ovom obliku u roku od oko 6 sati. Ovaj metabolit u suštini zadržava potpunu antibakterijsku aktivnost. Intestinalna reapsorpcija je smanjena zbog deacetilizacije, pa je eliminacija olakšana. Urinom se eliminiše do 30% unete količine leka, pri čemu se oko polovina ove količine izlučuje nepromenjeno.

Rifampicin se u velikoj meri distribuira po telu. Prisutan je u efektivnim koncentracijama u mnogim organima i telesnim tečnostima, uključujući i cerebrospinalnu tečnost. Oko 80% rifampicina je vezano za proteine. Većina nevezane frakcije nije jonizovana i slobodno difunduje u tkiva.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nije primenljivo.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak u kapsuli:

skrob, kukuruzni;
magnezijum-stearat.

Prazna kapsula:

telo:

želatin;
titan-dioksid (E171);
indigo karmin (E132);
eritrozin (E127).

kapa:

želatin;
titan-dioksid (E171);
indigo karmin (E132);
eritrozin (E127).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC//Al/PVC blister sa 8 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 PVC//Al/PVC blistera sa po 8 kapsula, tvrdih (ukupno 16 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENKA AD BEOGRAD

Batajnički drum b.b.

Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04020-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 31.12.1983.

Datum poslednje obnove dozvole: 21.06.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2022.