– HAMAPHARMA/LEAF/Tipi-Stop Size (270 x 240 mm)
– C9.2.2022/

TIBISTOP (Capsules)

Rifampicin(150-300) mg.

Composition and excipients:
Each capsule contains: 150 or 300 mg Rifampicin.
Excipients: Pregelatinized starch-colloidal silicon dioxide -talc-Magnesium stearate.

Mechanism of Action:
Rifampicin is an active bactericidial anti tuberculosis drug which is particularly active against the rapidly growing extracellular organisms and also has bactericidial activity intracellularly. Rifampicin has activity against slow and intermittently-growing M. Tuberculosis.
Rifampicin inhibits DNA-dependent RNA polymerase activity in susceptible cells. Specifically, it interacts with bacterial RNA polymerase but does not inhibit the mammalian enzyme. Cross-resistance to rifampicin has only been shown with other rifamycins

Indications:
Tuberculosis: In combination with other active anti-tuberculosis drugs in the treatment of all forms of tuberculosis, including fresh, advanced, chronic and drug-resistant cases. Rifampicin is also effective against most atypical strains of Mycobacteria.
Leprosy: In combination with at least one other active anti-leprosy drug in the management of multibacillary and paucibacillary leprosy to effect conversion of the infectious state to a non-infectious state.
Other Infections: In the treatment of Brucellosis, Legionnaires Disease, and serious staphylococcal infections. To prevent emergence of resistant strains of the infecting organisms, rifampicin should be used in combination with another antibiotic appropriate for the infection.
Prophylaxis of meningococcal meningitis: For the treatment of asymptomatic carriers of N. meningitidis to eliminate meningococci from the nasopharynx.
Haemophilus influenzae: For the treatment of asymptomatic carriers of H.influenzae and as chemoprophylaxis of exposed children, 4 years of age or younger.

Pharmacokinetics:
Rifampicin is readily absorbed from the gastrointestinal tract. Peak serum concentrations of the order of 10 µg/ml occur about 2 to 4 hours after a dose of 10 mg/kg body weight on an empty stomach.
Absorption of rifampicin is reduced when the drug is ingested with food.
The pharmacokinetics (oral and intravenous) in children are similar to adults.
In normal subjects the biological half-life of rifampicin in serum averages about 3 hours after a 600 mg dose and increases to 5.1 hours after a 900 mg dose. With repeated administration, the half-life decreases and reaches average values of approximately 2-3 hours. At a dose of up to 600 mg/day, it does not differ in patients with renal failure and consequently, no dosage adjustment is required.
Rifampicin is rapidly eliminated in the bile and an enterophepatic circulation ensues. During this process, rifampicin undergoes progressive deacetylation, so that nearly all the drug in the bile is in this form in about 6 hours. This metabolite retains essentially complete antibacterial activity. Intestinal reabsorption is reduced by deacetylation and elimination is facilitated. Up to 30 % of a dose is excreted in the urine, with about half of this being unchanged drug.
Rifampicin is widely distributed throughout the body. It is present in effective concentrations in many organs and body fluids, including cerebrospinal fluid. Rifampicin is about 80 % protein bound. Most of the unbound fraction is not ionized and therefore is diffused freely in tissues.

Warnings :
Cautions should be taken in case of renal impairment if dose > 600 mg/day.
All tuberculosis patients should have pre-treatment measurements of liver function.
Adults treated for tuberculosis with rifampicin should have baseline measurements of hepatic enzymes, bilirubin, serum creatinine, a complete blood count, and a platelet count .
Baseline tests are unnecessary in children unless a complicating condition is known or clinically suspected.
Patients with impaired liver function should only be given rifampicin in cases of necessity, and then with caution and under close medical supervision. In these patients, lower doses of rifampicin are recommended and careful monitoring of liver function, especially serum alanine aminotransferase (ALT) and serum aspartate aminotransferase (AST) should initially be carried out prior to therapy, weekly for two weeks, then every two weeks for the next six weeks. If signs of hepatocellular damage occur, rifampicin should be withdrawn.
Rifampicin should also be withdrawn if clinically significant changes in hepatic function occur. The need for other forms of antituberculosis therapy and a different regimen should be considered. Urgent advice should be obtained from a specialist in the management of tuberculosis. If rifampicin is re-introduced after liver function has returned to normal, liver function should be monitored daily.
In patients with impaired liver function, elderly patients, malnourished patients, and possibly, children under two years of age, caution is particularly recommended when instituting therapeutic regimens in which isoniazid is to be used concurrently with rifampicin. If the patient has no evidence of pre-existing liver disease and normal pre-treatment liver function, liver function tests need only be repeated if fever, vomiting, jaundice or other deterioration in the patient's condition occur.
In some patients hyperbilirubinaemia can occur in the early days of treatment. This results from competition between rifampicin and bilirubin for hepatic excretion.
Because of the possibility of immunological reaction including occurring with intermittent therapy (less than 2 to 3 times per week) patients should be closely monitored. Patients should be cautioned against interrupting treatment.
Rifampicin has enzyme induction properties that can enhance the metabolism of endogenous substrates including adrenal hormones, thyroid hormones and vitamin D. Isolated reports have associated porphyria exacerbation with rifampicin administration.
At the time of prescription patients should be advised of the signs and symptoms and monitored closely for skin reactions.
It is important to note that early manifestations of hypersensitivity, such as fever, lymphadenopathy or biological abnormalities (including eosinophilia, liver abnormalities) may be present even though rash is not evident. If such signs or symptoms are present, the patient should be advised to consult immediately their physician.
Most of these reactions occurred within 2 days to 2 months after treatment initiation; the time to onset can vary depending on the conditions.

Contraindications:
Rifampicin is contra-indicated in the presence of jaundice, and in patients who are hypersensitive to the rifampicin or any of the excipients.
Rifampicin use is contraindicated when given concurrently with the combination of saquinavir/ritonavir.

Drug interactions:
Pharmacodynamic Interactions
When rifampicin is given concomitantly with the combination saquinavir/ritonavir, the potential for hepatotoxicity is increased. Therefore, concomitant use of Rifadin with saquinvir/ritonavir is contraindicated.
When rifampicin is given concomitantly with either halothane or isoniazid, the potential for hepatotoxicity is increased. The concomitant use of rifampicin and halothane should be avoided. Patients receiving both rifampicin and isoniazid should be monitored closely for hepatotoxicity.
The concomitant use of rifampicin with other antibiotics causing vitamin K dependent coagulopathy such as cefazolin (or other cephalosporins with N-methyl-thiotetrazole side chain) should be avoided as it may lead to severe coagulation disorders, which may result in fatal outcome (especially in high doses).
Examples of drugs or drug classes affected by rifampicin:
• Antiarrhythmics (e.g. disopyramide, mexiletine, quinidine, propafenone, tocainide),
• Antiepileptics (e.g. phenytoin),
• Hormone antagonist (antiestrogens e.g. tamoxifen, toremifene, gestinone),
• Antipsychotics (e.g. haloperidol, aripiprazole),
• Anticoagulants (e.g. coumarins),
• Antifungals (e.g. fluconazole, itraconazole, ketoconazole, voriconazole),
• Antivirals (e.g. saquinavir, indinavir, efavirenz, amprenavir, nelfinavir, atazanavir, lopinavir, nevirapine),
• Barbiturates
• Beta-blockers (e.g. bisoprolol, propanolol),
• Anxiolytics and hypnotics (e.g. diazepam, benzodiazepines, zolpicolone, zolpidem),
• Calcium channel blockers (e.g. diltiazem, nifedipine, verapamil, nimodipine, isradipine, nicardipine, nisoldipine),
• Antibacterials (e.g. chloramphenicol, clarithromycin, dapsone, doxycycline, fluoroquinolones, telithromycin),
• Corticosteroids
• Cardiac glycosides (digitoxin, digoxin),
• Clofibrate,
• Systemic hormonal contraceptives including estrogens and progestogens,
• Antidiabetic (e.g. chlorpropamide, tolbutamide, sulfonylureas, rosiglitazone),
• Immunosuppressive agents (e.g. ciclosporin, sirolimus, tacrolimus)
• Irinotecan,
• Thyroid hormone (e.g. levothyroxine),
• Losartan,
• Analgestics (e.g. methadone, narcotic analgesics),
• Praziquantel,
• Quinine,
• Riluzole,
• Selective 5-HT3 receptor antagonists (e.g. ondansetron)
• Statins metabolised by CYP 3A4 (e.g. simvastatin),
• Theophylline,
• Tricyclic antidepressants (e.g. amitriptyline, nortriptyline),
• Cytotoxics (e.g. imatinib),
• Diuretics (e.g. eplerenone)
• Enalapril: decrease enalapril active metabolite exposure. Dosage adjustments should be made if indicated by the patient's clinical condition
• Hepatitis-C antiviral drugs (eg, daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir): Concurrent use of treatment of hepatitis-C antiviral drugs and rifampicin should be avoided.
• Morphine: Plasma concentrations of morphine may be reduced by rifampicin. The analgesic effect of morphine should be monitored and doses of rifampicin adjusted during and after treatment with rifampicin.
Rifampicin treatment reduces the systemic exposure of oral contraceptives. Patients on oral contraceptives should be advised to use alternative, non-hormonal methods of birth control during rifampicin therapy. Also diabetes may become more difficult to control.
Concurrent use of ketoconazole and rifampicin has resulted in decreased serum concentrations of both drugs.
If p-aminosalicylic acid and rifampicin are both included in the treatment regimen, they should be given not less than eight hours apart to ensure satisfactory blood levels.

Pregnancy:
At very high doses in animals rifampicin has been shown to have teratogenic effects. There are no well controlled studies with rifampicin in pregnant women. Although rifampicin has been reported to cross the placental barrier and appear in cord blood, the effect of rifampicin, alone or in combination with other antituberculosis drugs, on the human foetus is not known. Therefore, rifampicin should be used in pregnant women only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus. When rifampicin is administered during the last few weeks of pregnancy it may cause post-natal haemorrhages in the mother and infant for which treatment with Vitamin K1 may be indicated.

Lactation :
Rifampicin is excreted in breast milk, patients receiving rifampicin should not breast feed unless in the physician's judgement the potential benefit to the patient outweighs the potential risk to the infant.

Undesirable effects:

System organ class	Frequency	Possible effects
Infections and infestations	Unknown	Pseudomembranous colitis Influenza
Blood and lymphatic system disorders	Common	Thrombocytopenia with or without purpura, usually associated with intermittent therapy, but is reversible if drug is discontinued as soon as purpura occurs.
	Uncommon	Leukopenia
	Unknown	Disseminated intravascular coagulation Eosinophilia Agranulocytosis Hemolytic anemia Vitamin K dependent Coagulation disorders
Immune system disorders	Unknown	Anaphylactic reaction
Endocrine disorders	Unknown	Adrenal insufficiency in patients with compromised adrenal function have been observed
Metabolism and nutritional disorders	Unknown	Decreased appetite
Psychiatric disorders	Unknown	Psychotic disorder
Nervous system disorders	Common	Headache Dizziness
	Unknown	Cerebral hemorrhage and fatalities have been reported when rifampicin administration has been continued or resumed after the appearance of purpura
Eye disorders	Unknown	Tear discolouration
Vascular disorders	Unknown	Shock Flushing Vasculitis Bleeding
Respiratory disorders	Unknown	Dyspnoea Wheezing Sputum discoloured
Gastrointestinal disorders	Common	Nausea Vomiting
	Uncommon	Diarrhea
	Unknown	Gastrointestinal disorder Abdominal discomfort Tooth discolouration (which may be permanent)
Hepatobiliary disorders	Unknown	Hepatitis Hyperbilirubinaemia
Skin and subcutaneous tissue disorders	Unknown	Erythema multiforme Stevens-Johnson syndrome (SJS) Toxic epidermal necrolysis (TEN) Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) Acute generalized exanthematouspustulosis (AGEP) Skin reaction Pruritus Rash pruritic Urticaria Dermatitis allergic Pemphigoid Sweat discoloration
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Unknown	Muscle weakness Myopathy Bone pain
Renal and urinary disorders	Unknown	Acute kidney injury usually due to renal tubular necrosis or tubulointerstitial nephritis Chromaturia
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	Unknown	Post-partum haemorrhage Fetal-maternal haemorrhage
Reproductive system and breast disorders	Unknown	Menstrual disorder
Congenital, familial and genetic disorders	Unknown	Porphyria
General disorders	Very common	Pyrexia Chills
	Unknown	Edema
Investigations	Common	Blood bilirubin increased Aspartate aminotransferase increased Alanine aminotransferase increased
	Unknown	Blood pressure decreased Blood creatinine increased Hepatic enzyme increased

Dosage and administration:
The daily dose of rifampicin, calculated from the patient's body weight, should preferably be taken at least 30 minutes before a meal or 2 hours after a meal to ensure rapid and complete absorption.
Tuberculosis:
Rifampicin should be given with other effective anti-tuberculosis drugs to prevent the possible emergence of rifampicin-resistant strains of Mycobacteria.
Adults: The recommended single daily dose in tuberculosis is 8-12 mg/kg.
Usual Daily dose: Patients weighing less than 50 kg - 450 mg. Patients weighing 50 kg or more - 600 mg.
Children: In children, oral doses of 10-20 mg/kg body weight daily are recommended, although a total daily dose should not usually exceed 600 mg.
Leprosy:
600 mg doses of rifampicin should be given once per month. Alternatively, a daily regimen may be used. The recommended single daily dose is 10 mg/kg.
Usual daily dose: Patients weighing less than 50 kg - 450 mg. Patients weighing 50 kg or more - 600 mg.
In the treatment of leprosy, rifampicin should always be used in conjunction with at least one other antileprosy drug,
Brucellosis, Legionnaires Disease or serious staphylococcal infections
Adults: The recommended daily dose is 600-1200 mg given in 2 to 4 divided doses, together with another appropriate antibiotic to prevent the emergence of resistant strains of the infecting organisms.
Prophylaxis of meningococcal meningitis
Adults: 600 mg twice daily for 2 days.
Children (1 - 12 years): 10 mg/kg twice daily for 2 days.
Prophylaxis of Haemophilus: influenza
Adults and children: For members of households exposed to H. influenzae B disease when the household contains a child 4 years of age or younger, it is recommended that all members (including the child) receive rifampicin 20 mg/kg once daily (maximum daily dose 600 mg) for 4 days.
Impaired liver function:
A daily dose of 8 mg/kg should not be exceeded in patients with impaired liver function.
Use in the elderly:
In elderly patients, the renal excretion of rifampicin is decreased proportionally with physiological decrease of renal function; due to compensatory increase of liver excretion, the terminal half-life in serum is similar to that of younger patients. However, as increased blood levels have been noted in one study of rifampicin in elderly patients, caution should be exercised in using rifampicin in such patients, especially if there is evidence of impaired liver function.

Overdose:
Signs and Symptoms
Nausea, vomiting, abdominal pain, pruritus, headache and increasing lethargy will probably occur within a short time after acute ingestion; unconsciousness may occur when there is severe hepatic disease. Transient increases in liver enzymes and/or bilirubin may occur. Brownish-red or orange colouration of the skin, urine, sweat, saliva, tears and faeces will occur, and its intensity is proportional to the amount ingested. Facial or periorbital oedema has also been reported in paediatric patients. Hypotension, sinus tachycardia, ventricular arrhythmias, seizures and cardiac arrest were reported in some fatal cases.
The minimum acute lethal or toxic dose is not well established. However, nonfatal acute overdoses in adults have been reported with doses ranging from 9 to 12 g rifampicin. Fatal acute overdoses in adults have been reported with doses ranging from 14-60 g. Alcohol or a history of alcohol abuse was involved in some of the fatal and nonfatal reports.
Nonfatal overdoses in paediatric patients ages 1 to 4 years old of 100 mg/kg for one to two doses have been reported.
Management :
Intensive supportive measures should be instituted and individual symptoms treated as they arise. Since nausea and vomiting are likely to be present, gastric lavage is probably preferable to induction of emesis. Following evacuation of the gastric contents, the instillation of activated charcoal slurry into the stomach may help absorb any remaining drug from the gastrointestinal tract. Antiemetic medication may be required to control severe nausea and vomiting. Active diuresis (with measured intake and output) will help promote excretion of the drug. Haemodialysis may be of value in some patients.

Packaging: 3 blisters, each contains 10 Capsules /carton box.
Storage Condition: store at room temperature 20° - 25° C, Protect from light and moisture.

TPP220861 **THIS IS A MEDICAMENT**

- A medicament is a product but unlike any other products.
- A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

KEEP MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN
(Council of Arab Health Ministers) (Arab Pharmacists Association)

Manufactured by:
Hama PHARMA Hama - Syria
Tel.: +963 33 8673941 Fax: +963 33 8673943
HAMA PHARMA

– HAMAPHARMA/LEAF/Tipi-Stop Size (270 x 240 mm)
– C9.2.2022/

تيبيستوب (كبسول)

ريفامبيسين (١٥٠، ٣٠٠) ملغ

التركيب و السواغات:
كل كبسولة تحتوي على ١٥٠ أو ٣٠٠ ملغ ريفامبيسين.
السواغات: نشاء مسبق التهلم-ثاني أوكسيد السيليكون الغرويدي-تالك-شمعات المغنيزيوم.

آلية التأثير:
الريفامبيسين دواء مضاد للسل قاتل للجراثيم فعال بشكل خاص ضد الكائنات الحية خارج الخلوية سريعة النمو وله أيضا تأثير قاتل جرثومي داخل الخلايا. و يملك الريفامبيسين فعالية ضد النمو البطيء و المتقطع للمتفطرات السلية.
يثبط الريفامبيسين فعالية RNA بوليميراز المعتمد على DNA في الخلايا الحساسة له. و يتفاعل بشكل خاص مع RNA البوليميراز البكتيري لكنه لا يثبط الأنزع البشري. تظهر المقاومة المتصالبة للريفامبيسين فقط مع الريفاماميسينات الأخرى.

الاستطبابات:
مرض السل: بالمشاركة مع أدوية أخرى مضادة للسل في علاج كل أنواع السل بما فيها الحديث، المتطور، المزمن و الحالات المقاومة للأدوية. يكون الريفامبيسين أيضا فعال ضد معظم السلالات اللانموذجية من المتفطرات.
الجذام: بالمشاركة مع دواء آخر واحد على الأقل من الأدوية المضادة للجذام في تدبير الجذام قليل العصيات و متعدد العصيات لتحويل الحالة المعدية إلى غير معدية.
أخماج أخرى: في علاج داء البروسيلات، داء الفيالقة و الأخماج المسببة بالمكورات العنقودية الخطيرة. لمنع ظهور سلالات مقاومة من الكائنات المؤثرة، يجب إعطاء الريفامبيسين بالمشاركة مع مضاد حيوي آخر مناسب للمخمج.
الوقاية من التهاب السحايا المسبب بالمكورات السحائية: لعلاج ناقلات التهاب المكورات السحائية الغير عرضية للقضاء على المكورات السحائية عن طريق البلعوم الأنفي.
المستدمية النزلية: لعلاج ناقلات المستدمية النزلية الغير عرضية و للوقاية الكيماوية للأطفال المعرضين للخطر بعمر ٤ سنوات و ما دون.

الجرائك الدوائية:
يمتص الريفامبيسين بسرعة من السبيل الهضمي. تظهر قمة التراكيز البلازمية ل ١٠مكغ/مل خلال حوالي ٢-٤ ساعات بعد جرعة ١٠ملغ/كغ من وزن الجسم على معدة فارغة.
يقل امتصاص الريفامبيسين عندما يؤخذ مع الطعام.
الجرائك الدوائية (القمومة و الوريدية) عند الأطفال مماثلة للبالغين.
عند الأشخاص الطبيعين، عمر النصف الحيوي للريفامبيسين وسطيا حوالي ٣ ساعات بعد جرعة ٦٠٠ملغ و يزداد إلى ٥،١ ساعة بعد جرعة ٩٠٠ملغ. مع الاستخدام المتكرر يقل عمر النصف و يصل إلى حوالي ٢-٣ ساعات بجرعة أعلى من ٦٠٠ملغ/يوم، و لا تختلف عند الأشخاص المصابين بفشل كلوي، و بالتالي لا يتطلب أي تعديل للجرعة.
يطرح الريفامبيسين بسرعة في الصفراء و يعتمد على الدورة الدموية المعوية الكبدية. خلال هذه العملية يتم نزع أسيتيل من الريفامبيسين و بالتالي يكون تقريبا كل لدواء بهذا الشكل في الصفراء خلال ٦ ساعات. يحتفظ هذا المستقلب بالفعالية الكاملة المضادة للباكتيريا. يقل عود الامتصاص المعوي عبر نزع الأسيتيل و يتسهل الإطراح. يطرح حتى ٣٠٪ من الجرعة في البول مع حوالي نصف الدواء المستقلب.
يتوزع الريفامبيسين بشكل واسع في الجسم. يوجد بتراكيز فعالة في العديد من الأعضاء و سوائل الجسم بما فيها السائل الدماغي النخاعي. حوالي ٨٠٪ من الريفامبيسين مرتبط بالبروتين. القسم الأكبر من الجزء غير المرتبط يكون غير متأين و بالتالي يتوزع بسهولة في النسج.

التحذيرات:
يجب توخي الحذر في حال الاعتلال الكلوي إذا كانت الجرعة أكبر من ٦٠٠ملغ/يوم
يجب على كل مرضى السل إجراء اختبارات مسبقة لوظائف الكبد.
يجب على مرضى السل البالغين و المعالجين بالريفامبيسين أن يكون لديهم قياسات أساسية لكل من الأنزيمات الكبدية، البيليروبين، كرياتينين المصل، تعداد الدم الكامل و تعداد الصفيحات.
الاختبارات الأساسية السابقة غير ضرورية عند الأطفال إلا في حال كانت الحالة معقدة أو مشكوك بها سريريا.
يعطى الريفامبيسين لمرضى اعتلال الوظيفة الكبدية فقط في حال الضرورة و بحذر و تحت إشراف طبي دقيق.
ينصح لهؤلاء المرضى بجرعات أقل من الريفامبيسين و مراقبة دقيقة لوظيفة الكبد و خاصة الآلين أمينو ترانسفيراز المصل و أسبارتات أمينو ترانسفيراز المصل، حيث يجب إجراءها في البداية قبل العلاج، ثم أسبوعيا لمدة أسبوعين، ثم كل أسبوعين لمدة ٦ أسابيع. يجب سحب الريفامبيسين في حال ظهور علامات تدل على تلف الكبد.
يجب سحب الريفامبيسين أيضا في حال حدوث تغيرات سريرية هامة في الوظائف الكبدية. يجب الأخذ بعين الاعتبار الحاجة لأشكال أخرى من العلاجات المضادة للسل و لأسلوب مختلف. يجب الحصول على استشارة عاجلة من الطبيب في علاج السل في حال إعادة استخدام الريفامبيسين بعد عودة الوظائف الكبدية إلى طبيعتها، و يجب مراقبتها يوميا.
عند مرضى فشل الوظائف الكبدية، كبار السن، مرضى سوء التغذية، و الأطفال بعمر سنتين و ما دون، يجب توخي الحذر بشكل خاص عند إنشاء نظم علاجية يستخدم فيها الايزونيازيد بالتزامن مع الريفامبيسين. في حال عدم وجود أي دليل على وجود مرض كبدي سابق قبل العلاج عند المريض، فلا داعي لتكرار الاختبارات الكبدية إلا في حال حدوث حمى، إقياء، يرقان أو تدهور حالة المريض.
يمكن أن يحدث عند بعض المرضى فرط بيليروبين الدم في الأيام الأولى من بدء العلاج، و يحدث ذلك بسبب التنافس بين الريفامبيسين و البيليروبين على الإفراز الكبدي.
بسبب احتمال حدوث ردود فعل مناعية بما فيها فرط الحساسية التي تحدث مع العلاج المتقطع (أقل من ٢-٣ مرات بالأسبوع)، يجب مراقبة المرضى عن كثب. يجب تحذير المرضى من العلاج المتقطع.
يملك الريفامبيسين خصائص محفزة للأنزيمات التي يمكن أن تعزز من استقلاب الركائز الداخلية بما فيها هرمونات الكظر، هرمونات الدرق و فيتامين د. تشير الدراسات إلى ارتباط تفاقم البرفيريا باستخدام الريفامبيسين.
حالما يتم وصف الدواء للمريض يجب إعلامه بعلامات و أعراض ردود الفعل الجلدية و مراقبتها عن قرب.
من المهم ملاحظة المظاهر المبكرة لفرط الحساسية مثل الحمى، تضخم العقد اللمفية أو تغيرات بيولوجية غير طبيعية (تتضمن فرط الحمضات، تغيرات كبدية) و التي يمكن أن تتواجد رغم عدم وجود الطفح. في حال ظهور هذه العلامات أو الأعراض يجب على المريض استشارة الطبيب فورا.
معظم هذه التفاعلات يمكن أن تحدث خلال يومين إلى شهرين بعد بدء العلاج، يمكن أن يختلف وقت البدء حسب الظروف.

مضادات الاستطباب:
يعتبر الريفامبيسين مضاد استطباب في حال وجود اليرقان و عند المرضى الذين لديهم فرط حساسية للريفامبيسين أو أي من مكونات المستحضر.
يعتبر استخدام الريفامبيسين مضاد استطباب عندما يعطى بالتزامن مع مزيج من السيكونافير/ ريتونافير

التداخلات الدوائية:

تداخلات دوائية متعلقة بالحركية الدوائية:
عند إعطاء الريفامبيسين بالتزامن مع سيكونافير/ ريتونافير، سوف يزداد احتمالية حدوث التسمم الكبدي، لذلك فإن الاستخدام المتزامن للريفامبيسين مع سيكونافير/ ريتونافير يعتبر مضاد استطباب.
عند إعطاء الريفامبيسين بالتزامن معالهالوتان أو الايزونيازيد، سوف يزداد احتمال حدوث التسمم الكبدي.
يجب تجنب الاستخدام المتزامن للهريفامبيسين مع الهالوتان. يجب مراقبة التسمم الكبدي عند المرضى المعالجين بكلا الريفامبيسين و الإيزونيازيد عن كثب.
يجب تجنب الاستخدام المتزامن للريفامبيسين مع مضادات حيوية أخرى تسبب اعتلال خثري مرتبط بفيتامين ك مثل السيفازولين (أو غيره من السيفالوسبورينات مع سلسلة جانبية ن-ميتيل-ثيوتترازول) حيث يمكن أن يسبب اضطرابات خثرية خطيرة و التي تسبب في النهاية إلى الوفاة (خاصة بالجرعات العالية).
أمثلة عن أدوية و زمر دوائية تتأثر بالريفامبيسين:
• مضادات اللانظميات القلبية (ديزوبيراميد، ميكسيليتين، كينيدين، بروبافينون، توكاينيد).
• مضادات الصرع (فينتوئين)
• حاصرات هرمونية (مضادات استروجين مثل تاموكسيفين،توريميفين، جيستينون)
• مضادات الذهان (هالوبيريدول،أريبيبرازول)
• مضادات التخثر (الكوماريانات)
• مضادات الفطور (فلوكونازول،إيتراكونازول، كيتوكونازول، فوريكونازول)
• مضادات فيروسية (سيكونافير، إيندينافير، ايفافيرينز، امبرينافير، تيلفينافير، اتازانافير، لوبينافير، نيفيرابين).
• الباربيتورات
• حاصرات بيتا (بيزوبرولول،بروبرانولول)
• المنومات و مضادات القلق (دايزيام،بنزوديازيبينات، زولبيكولون، زولبيدم)
• حاصرات مستقبلات الكالسيوم (ديلتيازم، نيفيديبين، فيرابامیل، نيموديبين، إيسراديبين، نيكارديبين، نيزولديبين)
• مضادات جرثومية (كلورامفينيكول،كلاريترومايسين، دابسون، دوكسيسيكلين، فلوروكينولونات، تيليثرومايسين)
• كورتيكوستيروئيدات
• غليكوزيدات قلبية (ديجيتوكسين،ديجوكسين)
• كلوفيبرات
• مانعات الحمل الهرمونية الجهازية تتضمن الاستروجيناتو البروجيستيرونات.
• الأدوية المضادة للسكري (كلوربروباميد،تولبوتاميد، سلفونيل يوريا، روزيغليتازون)
• مثبطات المناعة (سيكلوسبورين،سيروليموس، تاكرولیموس)
• إيريتوتيكان
• هرمونات الدرق (ليفوتيروكسين)
• لوسارتان
• المسكنات (ميتادون، الأدوية المخدرة)
• برازيكوانتيل
• كينين
• ريلوزول
• حاصرات مستقبلات ٥-HT3 الانتقائية (اوندانسيترون)
• الستاتينات المستقلبة عن طريق CYP3A4 (سيمفاستاتين)
• تيوفيللين
• مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (أميتريبتيلين، نورتريبتيلين)
• أدوية سامة للخلايا (إيفوسفاميد)
• المدرات (ايبليرينون)
• ابنالابريل : تقليل التعرض للمستقلب الفعال للابنالابريل، يجب تعديل الجرعة حسب الحالة السريرية للمريضأدوية التهاب الكبد C الفيروسي(داكلاتاسفير، سيميبريفير، سوفوسبوفير، تيلابريفير)، يجب تجنب الاستخدام المتزامن لأدوية التهاب الكبد C الفيروسية مع الريفامبيسين.
• المورفين: يمكن أن يقلل الريفامبيسين المستويات البلازمية للمورفين. يجب مراقبة التأثير المسكن للمورفين و تعديل جرعات الريفامبيسين خلال و بعد العلاج بالريفامبيسين.
يقلل العلاج بالريفامبيسين من التعرض الجهازي لمانعات الحمل الفموية.
يجب نصح المرضى المستخدمين مانعات حمل فموية باستخدام طرق بديلة غير هرمونية خلال فترة العلاج بالريفامبيسين. حتى يمكن أن يصبح من الصعب ضبط مرض السكري.
الاستخدام المتزامن للكيتوكونازول و الريفامبيسين يؤدي لخفض المستويات البلازمية لكلا الدوائين.
في حال تضمن العلاج كل من بارا امينو ساليسيليك أسيد و الريفامبيسين، يجب أن يعطى بفاصل زمني لا يقل عن ٨ ساعات لضمان تحقيق مستويات دموية مقبولة.

الحمل:
أدت اجرعات العالية من الريفامبيسين عند الحيوانات إلى تأثيرات مشوهة للأجنة. لا يوجد دراسات مضبوطة بشكل جيد على استخدام الريفامبيسين عند المرأة الحامل. مع ذلك فقد أظهر الريفامبيسين أنه يعبر الحاجز المشيمي و يظهر في دم الحبل السري، تأثير الريفامبيسين لوحده أو بالمشاركة مع أدوية أخرى مضادة للسل على أجنة البشر غير معروف، و بالتالي يجب استخدام الريفامبيسين عند المرأة الحامل فقط في حال كانت الفوائد تفوق المخاطر المحتملة على الجنين. عند استخدام الريفامبيسين خلال الأسابيع القليلة السابقة من الحمل فقد يسبب ذلك نزيف ما بعد الولادة عند الأم و الرضيع و لذلك ينصح بالعلاج بفيتامين ك١.

الارضاع:
يفرز الريفامبيسين في حليب الثدي، يجب على المرضى المعالجين بالريفامبيسين الامتناع عن الإرضاع إلا في الحالات التي يكون فيها الفائدة المحتملة للمريض تفوق المخاطر المحتملة على الرضيع.

التأثيرات الغير مرغوبة:

التأثيرات المحتملة	التكرار	نوع العضو الجهازي
الالتهابات و الإصابات	غير معروفة	التهاب الكولون الغشائي الكاذب انفلونزا
اضطرابات الجهاز الدموي و اللمفاوي	شائعة	نقص صفيحات مع أو بدون فرفرية مرتبطة عادة بالعلاج المتقطع لكنها عكوسة في حال إيقاف استخدام الدواء عند حدوث الفرفرية
	غير شائعة	نقص كريات الدم البيضاء
	غير معروفة	تخثر منتشر داخل الأوعية فرط الحمضات ندرة محببات فقر دم انحلالي اضطرابات تخثرية مرتبطة بفيتامين ك١
اضطرابات الجهاز المناعي	غير معروفة	ردود فعل تحسسية
اضطرابات الغدد الصم	غير معروفة	لوحظ حدوث قصر كظر عند المرضى الذين لديهم وظيفة كظرية متوسطة
اضطرابات الاستقلاب و التغذية	غير معروفة	انخفاض الشهية
اضطرابات نفسية	غير معروفة	اضطراب نفسي
اضطرابات الجهاز العصبي	شائعة	صداع دوار
	غير معروفة	نزيف دماغي، و تم الإبلاغ عن حدوث وفيات عند استمرار إعطاء الريفامبيسين أو استئناف الاستعمال بعد حدوث الفرفرية
اضطرابات العين	غير معروفة	تغير لون الدموع
اضطرابات وعائية	غير معروفة	صدمة توهج التهاب وعائي نزيف
اضطرابات الجهاز التنفسي	غير معروفة	ضيق تنفس صفير تغير لون البلعوم
اضطرابات هضمية	شائعة	غثيان إقياء
	غير شائعة	إسهال
	غير معروفة	اضطراب هضمي ازعاج بطني تغير لون الأسنان (قد يكون بشكل دائم)
اضطرابات كبدية صفراوية	غير معروفة	التهاب كبدي فرط بيليروبين الدم
اضطرابات الجلد و الأنسجة تحت الجلد	غير معروفة	التهاب جلد حمامي متعدد الأشكال متلازمة ستيفن جونسون انحلال البشرة السمي التنخري تفاعلات دوائية مع فرط الحمضات و أعراض جهازية بثار شاذ معمم حاد رد فعل جلدي حكة طفح مع حكة شرى التهاب جلد تحسسي قفاع جلدي تغير لون العرق
اضطرابات العضلات الهيكلية و النسيج الضام	غير معروفة	ضعف عضلي اعتلال عضلي ألم عظمي
اضطرابات بولية و كلوية	غير معروفة	إصابة كلوية حادة عادة بسبب التنخر الأنبوبي الكلوي أو التهاب الكلية الخلالي الأنبوبي اصطباغ البول
الحمل، النفاس، حالات ما بعد الولادة	غير معروفة	نزيف ما بعد الولادة نزف الجنين
اضطرابات الجهاز التناسلي و الثدي	غير معروفة	اضطراب الطمث
الاضطرابات الخلقية و الوراثية و العائلية	غير معروفة	بورفيريا
اضطرابات عامة	شائعة جدا	حمى قشعريرة
	غير معروفة	وذمة
استقصاءات	شائعة	زيادة بيليروبين الدم زيادة اسبارتات أمينو ترانسفيراز زيادة ألانين أمينو ترانسفيراز
	غير معروفة	انخفاض ضغط الدم زيادة كرياتينين الدم ارتفاع الأنزيمات الكبدية

الجرعة وطريقة الاعطاء:
يتم حساب الجرعة اليومية للريفامبيسين من خلال وزن المريض، يفضل تناوله قبل ٣٠ دقيقة على الأقل من الوجبة أو بعد ساعتين منها لضمان الامتصاص السريع و الكامل.
السل:
يجب إعطاء الريفامبيسين مع أدوية أخرى مضادة للسل لمنع ظهور أي سلالات مقاومة للريفامبيسين من المتفطرات.
البالغين: الجرعة اليومية الوحيدة الموصى بها لعلاج السل هي ٨-١٢ ملغ/كغ.
الجرعة اليومية الاعتيادية: للمرضى الذين وزنهم أقل من ٥٠ كغ : ٤٥٠ ملغ، المرضى الذين وزنهم ٥٠كغ و ما فوق: ٦٠٠ملغ
الأطفال: الجرعة القمومية عند الأطفال ١٠-٢٠ ملغ/كغ من وزن الجسم يوميا، كما يجب ألا تتجاوز الجرعة اليومية عادة ٦٠٠ ملغ.
الجذام:
يجب إعطاء جرعة ٦٠٠ملغ من الريفامبيسين مرة واحدة شهريا. يمكن بدلا من ذلك إتباع نظام يومي، ينصح بجرعة مفردة يومية ١٠ملغ/كغ.
الجرعة اليومية الاعتيادية: للمرضى الذين وزنهم أقل من ٥٠كغ: ٤٥٠ملغ، المرضى الذين وزنهم ٥٠كغ و ما فوق : ٦٠٠ملغ.
لعلاج الجذام يجب أن يستخدم الريفامبيسين دائما بالمشاركة مع دواء واحد على الأقل من الأدوية المضادة للجذام.
داء البروسيلات، داء الفيالقة و الأخماج المسببة بالمكورات العنقودية الخطيرة:
البالغين: الجرعة اليومية الموصى بها هي ٦٠٠-١٢٠٠ ملغ تعطى على ٢-٤ جرعات ، مع مضاد حيوي آخر مناسب لمنع هور سلالات مقاومة من الكائنات الحية المؤثرة.
الوقاية من التهاب السحايا بالمكورات السحائية:
البالغين: ٦٠٠ملغ مرتين يوميا لمدة يومين.
الأطفال (١-١٢ سنة): ١٠ملغ/كغ مرتين يوميا لمدة يومين.
الوقاية من المستدمية النزلية:
البالغين و الأطفال: عند أفراد الأسر المعرضة لمرض المستدمية النزليةب ، عندما تكون الأسرة تحوي على طفل بعمر ٤ سنوات أو أقل، ينصح بإعطاء كل الأفراد (بما فيها الطفل) ٢٠ ملغ/كغ ريفامبيسين مرة يوميا (الجرعة العظمى اليومية ٦٠٠ملغ) لمدة ٤ أيام.
اختلال وظائف الكبد:
يجب عدم تجاوز الجرعة اليومية ٨ملغ/كغ عند المرضى الذين لديهم اختلال في وظائف الكبد.
عند كبار السن:
عند كبار السن، يكون الإطراح الكلوي للريفامبيسين منخفض بالنسبة للانخفاض الفيزيولوجي للوظيفة الكلوية، بسبب الزيادة التعويضية بالإفراز الكبدي، عمر النصف النهائي في المصل مشابه لعمر النصف عند المرضى الأصغر عمرا. مع ذلك، نتيجة زيادة المستويات الدموية الملاحظة عند دراسة الريفامبيسين عند المرضى كبار السن، يجب توخي الحذر عند استخدام الريفامبيسين عند هؤلاء المرضى و خاصة إذا كان لديهم اختلال في الوظائف الكبدية.

فرط الجرعة:
الأعراض و العلامات:
غثيان، إقياء، ألم بطني، حكة، صداع و زيادة الخمول يمكن أن يحدث خلال وقت قصير بعد التعرض الحاد. يمكن أن يحدث فقدان الوعي عند وجود مرض كبدي شديد. يمكن أن تحدث تغيرات في لون الجلد، البول، العرق، اللعاب، الدموع و البراز، و تتناسب شدتها مع الكمية المتناولة من الدواء. يمكن أن يحدث أيضا وذمة بالوجه أو الحجاج عند المرضى الأطفال. انخفاض بالضغط، تسرع قلب جبيي، عدم انتظام ضربات القلب البطيني، نوبات و سكتة قلبية عند بعض الحالات المميتة.
الجرعة السامة أو المميتة الدنيا لم يتم إثباتها جيدا. مع ذلك فرط الجرعة الحادة غير المميتة عند البالغين تم تسجيلها مع جرعات تتراوح بين ٩-١٢غ ريفامبيسين. و فرط الجرعة الحادة القاتلة عند البالغين تم تسجيلها مع جرعات تتراوح بين ١٤-٦٠غ. و تضمنت التقارير لبعض الحالات المميتة و غير المميتة تعاطي الكحول أو تاريخ سابق لتعاطيه.
تم تسجيل حالات فرط الجرعة غير المميتة عند الأطفال الصغار بعمر ١-٤ سنوات بجرعة ١٠٠ملغ/كغ كجرعة واحدة أو الثنتين.
التدبير:
يجب وضع تدابير داعمة و مكثفة و علاج الأعراض الفردية عند ظهورها. طالما أنه من المحتمل أن يحدث غثيان و إقياء عندها يكون غسل المعدة أفضل من تحريض القيء. و بعد إفراغ المحتويات الهضمية، يمكن أن يساعد إعطاء الفحم الفعال في المعدة لادمصاص أي دواء متبقي في الجهاز الهضمي. يمكن أن يكون هناك حاجة لإعطاء أدوية مضادة للإقياء للسيطرة على الغثيان و الإقياء الشديدين. يساعد إدرار البول النشط (مع قياس المدخول و الإخراج) على تعزيز إطراح الدواء. و قد يكون للغسل الكلوي أهمية أيضا عند بعض المرضى.

التعبئة: علبة من الكرتون تحوي بليستر عدد(٣)، وكل بليستر يحوي ١٠ كبسولات.

شروط الحفظ: يحفظ المستحضر في درجة حرارة الغرفة، ٢٥°- ٢٠°م، محمياً من الضوء والرطوبة.

إن هـذا دواء	TPP220861
الدواء مستحضر ولكن ليس كغيره من المستحضرات. الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافا للتعليمات يعرضك للخطر. اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك. فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضرره. لاتقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك. لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب. لاتترك الأدوية أبدا في متناول أيدي الأطفال	
(مجلس وزراء الصحة العرب) (اتحاد الصيادلة العرب)	

إنتاج:
حماة فارما حماة - سورية
هاتف: ٨٦٧٣٩٤١ ٣٣ ٩٦٣+ فاكس: ٨٦٧٣٩٤٣ ٣٣ ٩٦٣+
HAMA PHARMA