

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Rifampicin Ebb 600 mg pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förpackning pulver och vätska till infusionsvätska innehåller 600 mg rifampicin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Natrium 15,8 mg (0,69 mmol) per injektionsflaska (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med rött pulver. En glasampull med klar, färglös vätska.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tuberkulos. Rifampicin skall alltid kombineras med åtminstone ett annat tuberkulosmedel.

4.2 Dosering och administreringssätt

450-600 mg eller 10 mg per kg kroppsvikt (gäller även barn) en gång dagligen. Barn upp till 12 år: 10-20 mg/kg kroppsvikt, dock högst 600 mg/dygn. Till nyfödda ges dock ej mer än 10 mg/kg kroppsvikt.

Infusion: Vanlig dos till vuxna är 600 mg/dygn eller 10 mg/kg kroppsvikt. Infusionslösningen ges som långsam intravenös infusion under 3 timmar.

Patienter bör kontrolleras med avseende på leverenzymmer, bilirubin, serumkreatinin, blodstatus inkluderande blodkroppsräkning. Patienter bör bedömas åtminstone en gång i månaden då eventuella biverkningar särskilt efterfrågas.

Patienter med nedsatt leverfunktion skall endast ges rifampicin då fördelarna noga vägts mot riskerna och under strikt övervakning. Noggrann kontroll av leverfunktionen, särskilt bilirubin, S-ASAT, S-ALAT krävs före behandling och därefter var annan till var fjärde vecka under pågående behandling. Tecken på leverskada kräver normalt att behandlingen med rifampicin avbryts.

4.3 Kontraindikationer

Manifest ikterus samt vid överkänslighet mot rifamyciner.

Samtidig användning med kombinationen saquinavir/ritonavir på grund av risk för allvarlig hepatocellulär toxicitet (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av rifampicin och läkemedel vars terapeutiska effekt är mycket viktig för patienten, vars plasmakoncentrationer markant sänks av rifampicin och där

kompensatoriska dosjusteringar för att bibehålla effekten ej kan ske, t ex vorikonazol, nifedipin, artemeter/lumefantrin samt flertalet antiretrovirala medel av typen proteashämmare och flertalet läkemedel mot hepatit C (se avsnitt 4.5).

Rifampicin är kontraindicerat tillsammans med läkemedel som kraftigt påverkas av dess potential att inducera läkemedelsmetaboliserande enzymer och transportörer såsom lurasidon, sofosbuvir, antiretrovirala läkemedel: kabotegravir, fostemsavir och lenakapavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Då leverenzymsystemet är ofullständigt utvecklat hos prematura och nyfödda, bör behandling med rifampicin endast ske när så är nödvändigt. Vid samtidigt intag av isoniazid och/eller pyrazinamid ökar risken för leverskada.

Hyperbilirubinemi pga kompetition mellan rifampicin och bilirubin för utsöndringsvägarna i levern på cellulär nivå kan förekomma under de första dagarna av behandlingen. En enskild mätning som visar måttlig förhöjning av bilirubin och/eller transaminasnivåer är i sig själv inte indikation för att avsluta behandlingen; beslutet bör baseras på upprepade mätningar förenat med en bedömning av patientens kliniska tillstånd.

Rifampicin är en potent enzyminducerare av vissa cytokrom P-450 enzym; dessa egenskaper kan öka metabolismen av endogena substanser såsom adrenerga hormoner, tyroidhormoner och vitamin D. I detta sammanhang är risk för förvärrad porfyri genom induktion av deltaaminolevulinsyrasyntetas värt att notera.

Rifampicin kan orsaka vitamin K-beroende koagulopati och svår blödning (se avsnitt 4.8). Övervakning av förekomst av koagulopati rekommenderas för patienter med särskild blödningsrisk. Tillägg av vitamin K bör övervägas när så bedöms lämpligt (K-vitaminbrist, hypoprotrombinemi).

Rifampicin Ebb kan ge upphov till missfärgning av tänder, urin, tårvätska och upphostningar (missfärgas gula, orange, röda, bruna). Även mjuka kontaktlinser kan ibland missfärgas. Bromsulfaleinprov samt prov på indirekt bilirubin kan påverkas under Rifampicin Ebb-behandling.

Den intravenösa beredningen får inte ges intramuskulärt eller subkutant. Extravasering under infusion kan leda till lokalinflammation och skall undvikas.

Rifampicin är en potent inducerare av läkemedelsmetaboliserande enzymer och transportproteiner och kan därför minska eller öka exponering och påverka säkerhet och effekt av samtidigt administrerade läkemedel och även ge ökade eller minskade koncentrationer av farmakologiskt aktiva metaboliter (se avsnitt 4.5).

Under rifampicinbehandling kan tillförlitligheten av hormonell kontraception minska. Patienter skall därför rådas till att använda icke-hormonella antikonceptionsmedel under tiden för behandling.

Interstitiell lungsjukdom/pneumonit

Det har förekommit rapporter om interstitiell lungsjukdom eller pneumonit hos patienter som fått Rifampicin Ebb för behandling av tuberkulos (se avsnitt 4.8). Interstitiell lungsjukdom/pneumonit är en potentiellt dödlig sjukdom. Noggrann bedömning av alla patienter med akut debut och/eller oförklarlig försämring av lungsymtom (dyspné tillsammans med torrhosta) och feber ska utföras för att bekräfta diagnosen av interstitiell

lungsjukdom/pneumonit. Om interstitiell lungsjukdom/pneumonit diagnostiseras ska Rifampicin Ebb sättas ut permanent vid svåra manifestationer (andningssvikt och akut respiratoriskt distressyndrom) och lämplig behandling sättas in efter behov.

Allvarliga systemiska överkänslighetsreaktioner, inklusive dödliga fall, såsom DRESS syndrom (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndrome) har förekommit vid behandling med tuberkulosläkemedel, inklusive rifampicin (se avsnitt 4.8). Det är viktigt att lägga märke till tidiga tecken på överkänslighet, såsom feber, lymfadenopati, eosinofili och leverpåverkan, som kan uppträda utan att hudutslag förekommer samtidigt. Patienter som får dessa tecken eller symtom bör omedelbart kontakta sin läkare. Om annan bakomliggande orsak till dessa tecken och symtom inte kan fastställas bör behandling med Rifampicin Ebb avbrytas.

Allvarliga hudreaktioner

Fall av allvarliga bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats med rifampicin. Om symtom eller tecken på AGEP, Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys uppträder, ska behandlingen med rifampicin avbrytas.

Paradoxal läkemedelsreaktion

Efter en första förbättring av tuberkulos under behandling med rifampicin kan symtomen förvärras igen. Hos drabbade patienter har klinisk eller radiologisk försämring av befintliga tuberkuloslesioner eller utveckling av nya lesioner upptäckts. Sådana reaktioner har setts inom de första veckorna eller månaderna efter att tuberkulosbehandlingen satts in. Odlingar är vanligtvis negativa, och sådana reaktioner tyder vanligtvis inte på behandlingssvikt.

Orsaken till denna paradoxala reaktion är fortfarande oklar, men en överdriven immunreaktion misstänks som en möjlig orsak. Om en paradoxal reaktion misstänks ska symtomatisk behandling inledas för att vid behov undertrycka den överdrivna immunreaktionen. Vidare rekommenderas en fortsättning av den planerade kombinationsterapin mot tuberkulos.

Patienterna bör uppmanas att genast uppsöka läkare om deras symtom förvärras. De symtom som förekommer är vanligtvis specifika för de drabbade vävnaderna. Möjliga allmänna symtom är hosta, feber, trötthet, andfåddhet, huvudvärk, aptitlöshet, viktminskning eller svaghet (se avsnitt 4.8).

Natrium

Detta läkemedel innehåller 15,8 mg (0,69 mmol) natrium per injektionsflaska, motsvarande 0,8% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

När rifampicin ges samtidigt med kombinationen saquinavir/ritonavir, ökar risken för hepatotoxicitet. Därför är samtidig användning av rifampicin med saquinavir/ritonavir kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

När rifampicin ges samtidigt med isoniazid, ökar risken för hepatotoxicitet. Patienter som får både rifampicin och isoniazid bör övervakas noggrant.

Samtidig användning av rifampicin och andra antibiotika som orsakar vitamin K-beroende koagulopati, såsom cefazolin (eller andra cefalosporiner med N-metyl-tiotetrazol sidokedja) bör undvikas, eftersom det kan leda till svår koagulationsrubbning, vilket kan få dödlig utgång (särskilt vid höga doser).

Farmakokinetiska interaktioner

Effekt av rifampicin på andra läkemedel

Rifampicin är en potent inducerare av läkemedelsmetaboliserande enzymer och transportproteiner. Enzymer och transportproteiner som har rapporterats att påverkas av rifampicin inkluderar cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 och 3A4, UDP-glukuronyltransferaser (UGT), sulfotransferaser, karboxylesteraser och transportproteiner inklusive P-glykoprotein (P-gp) och multidrugresistensassocierat protein 2 (MRP2). De flesta läkemedel är substrat för en eller flera av dessa enzymer eller transportproteiner. Därför kan rifampicin påskynda metabolismen och minska aktiviteten hos många samtidigt administrerade läkemedel eller öka aktiviteten hos många samtidigt administrerade läkemedel (där metabolisk aktivering krävs). Rifampicin har potential att bli inblandad i kliniskt viktiga läkemedelsinteraktioner med många läkemedel och över många läkemedelsklasser (se tabell 1). Detta kan leda till subterapeutiska plasmakoncentrationer av de läkemedel som administreras samtidigt med rifampicin vilket kan reducera eller t.o.m. helt och hållet häva effekten av dessa läkemedel.

Rifampicin är kontraindicerat tillsammans med läkemedel som kraftigt påverkas av dess potential att inducera läkemedelsmetaboliserande enzymer och transportörer såsom lurasidon, sofosbuvir, antiretrovirala läkemedel: kabotegravir, fostemsavir och lenakapavir. En betydande minskning av deras plasmakoncentrationer observeras, vilket är en följd av en kraftig induktion av CYP 3A4, P-gp, UGT1A1 genom rifampicin, vilket sannolikt leder till att de förlorar sin terapeutiska effekt.

Läkemedel som elimineras genom metabolism eller aktiv sekretion i lever eller njure bör användas samtidigt med rifampicin endast om halten av dessa läkemedel i plasma kan mätas eller om det kliniska svaret/biverkningarna kan följas upp och dosen justeras adekvat på basis av detta. Rifampicins enzyminducerande effekt når sin kulmen inom 10 dygn och avklingar under 2 veckor eller mera efter avslutad rifampicinbehandling. Uppföljningen ska därför ske regelbundet under de första 2-3 veckorna efter initiering av rifampicin, vid förändring av dosen av rifampicin samt också under 2-3 veckor efter avslutad behandling med rifampicin. Om dosen ökas för ett påverkat läkemedel bör risken för markant förhöjda plasmakoncentrationer av detta läkemedel beaktas vid utsättning av rifampicin

Rifampicin hämmar OATP1B1, en upptagstransportör i levern, vilket kan leda till en minskad hepatisk elimination av substrat för denna transportör. Den kliniska relevansen av detta är oklar och effekten motverkas dessutom av rifampicins inducerande effekt.

Vid kombination av rifampicin med något annat läkemedel bör alltid produktinformationen för det kombinerade läkemedlet konsulteras med avseende på risk för interaktion med inducerare. Nedan följer specifika, ej heltäckande, rekommendationer för vissa läkemedelskombinationer.

Om man byter administreringssätt av rifampicin från peroralt till intravenöst eller omvänt, så kan interaktionseffekten bli en annan när det gäller induktion av CYP3A4 och P-gp. Har man ställt in en dos vid det ena administreringssättet så kan denna behöva titreras om.

Följande tabell ger exempel på rifampicins inducerande effekt på exponeringen av valda substrat för läkemedelsmetaboliserande enzymer och transportproteiner.

Tabell 1 → Effekt av rifampicin på läkemedel eller läkemedelsklasser vid samtidig administrering

Läkemedel eller läkemedelsklass (indelad efter terapiområde)	Effekt av rifampicin på läkemedlet	Rekommendation för samadministrering med rifampicin
INFEKTIONER		
ANTIVIRALA LÄKEMEDEL		
antiretrovirala läkemedel (t.ex. zidovudin, sakvinavir, indinavir, efavirenz)	↓ exponering för antiretrovirala läkemedel Rifampicin 600 mg dagligen reducerade zidovudinxponeringen (AUC) med 47% via induktion av UGT och aminering. Rifampicin 600 mg dagligen reducerade exponering för sakvinavir (AUC) med 70% hos friska frivilliga och 46% hos HIV-infekterade patienter troligen via induktion av CYP3A4 och eventuellt P-gp. Rifampicin 600 mg dagligen reducerade efavirenzexponering (AUC) med 60% hos friska frivilliga via induktion av CYP2B6 och 3A4. Hos patienter infekterade av HIV/tuberkulos, är reduktionen av efavirenzexponeringen mer blygsam (<30%) men varierar mellan patienter.	Rifampicin är kontraindicerat tillsammans med följande antiretrovirala läkemedel av typen proteashämmare: fosamprenavir, indinavir, lopinavir/ ritonavir, nelfinavir, sakvinavir, atazanavir, tipranavir, darunavir. Samtidig användning av rifampicin hos patienter som får något av dessa läkemedel resulterar i en drastiskt minskad plasmakoncentration av proteashämmaren beroende på att rifampicin inducerar deras metabolism. Försök att kompensera för minskningen genom dosökning eller boostering har inte tolererats väl, med hög incidens av levertoxicitet. Samtidig användning av rifampicin med saquinavir/ritonavir är kontraindicerat på grund av risk för allvarlig hepatocellulär toxicitet (se avsnitt 4.3)

	Med maraviroc, nevirapin och raltegravir har man sett AUC-minskningar för antiviralt läkemedel med 63%, 58% respektive 40% i kombination med rifampicin.	Effekten bör monitoreras vid samtidig användning av rifampicin med zidovudin. Efavirenz: Börja med standarddos, monitorering rekommenderas efter 2 veckors samtidig behandling. Nevirapin: Kombinationen bör undvikas. Maraviroc: Kombinationen bör undvikas. Om sambehandling är nödvändig bör dosökning övervägas. Raltegravir: Om samtidig behandling ej går att undvika kan fördubbling av dosen raltegravir övervägas hos vuxna.
antivirala läkemedel mot hepatit C (t.ex. daklatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir)	↓ exponering för antivirala läkemedel mot hepatit C Antivirala läkemedel mot hepatit C elimineras av olika läkemedelsmetaboliserande enzymer och transportörer som är mottagliga för induktion via rifampicin. Rifampicin 600 mg dagligen minskade exponeringen (AUC) för daklatasvir med 79%, simeprevir med 48%, sofosbuvir med 72% och daklatasvir med 79%.	Flertalet läkemedel mot hepatit C är kontraindicerade i kombination med rifampicin, eftersom dosjusteringar för att bibehålla effekten inte är möjliga.
ANTIMYKOTISKA LÄKEMEDEL		
antimykotika (t.ex. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, terbinafin, kaspofungin)	↓ exponering för antimykotika Rifampicin 600 mg dagligen reducerade exponering (AUC) för flukonazol med cirka 23%, itraconazol med 88%, ketokonazol med cirka 80% och vorikonazol med 96%. Efter två veckors administrering av rifampicin var dalvärdesnivåerna 30%	Samtidig användning av rifampicin med itraconazol eller ketokonazol bör undvikas. Samtidig användning med vorikonazol är kontraindicerad. Vid samtidig användning med flukonazol eller terbinafin bör effekten av flukonazol/terbinafin monitoreras.

	lägre än hos vuxna individer som endast fick kaspofungin. Eftersom terbinafin är ett substrat för cytokrom P450 kan exponeringen av terbinafin minska vid samtidig administrering av rifampicin.	
ANTIBAKTERIELLA LÄKEMEDEL		
kloramfenikol	↓ exponering för kloramfenikol Hos två barn som samtidigt behandlades med intravenöst kloramfenikol och rifampin, reducerades $c_{\max}$ av kloramfenikol med 85,5%, hos en patient och med 63,8% hos den andra.	Kombinationen bör undvikas.
klaritromycin	↓ exponering för klaritromycin Rifampicin 600 mg dagligen reducerade signifikant plasmakoncentrationer av klaritromycin och ökade koncentrationer av metaboliten till klaritromycin (aktiv men med annorlunda aktivitetsmönster).	Dosjustering eller alternativ behandling kan vara nödvändig.
doxycyklin	↓ exponering för doxycyklin I en grupp sjukhuspatienter som dagligen fick rifampicin (10 mg/kg) minskade exponeringen (AUC) för doxycyklin med cirka 50%.	Om sambehandling är nödvändig kan dosen behöva fördubblas.
fluorokinoloner	↓ exponering för fluorokinoloner Rifampicin 600 mg dagligen har visat sig minska exponeringen (AUC) för moxifloxacin med cirka 30%.	Effekten av moxifloxacin bör monitoreras.

telitromycin	↓ exponering för telitromycin Telitromycin metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4. Rifampicin 600 mg dagligen reducerade telitromycinexponering (AUC) med 86%.	Samtidig användning av rifampicin med telitromycin bör undvikas.
metronidazol	Eftersom metronidazol är ett substrat för cytokrom P450 kan exponeringen av metronidazol minska vid samtidig administrering av rifampicin.	Klinisk relevans okänd. Effekten av metronidazol bör monitoreras.
trimetoprim	AUC minskar med 47%.	Effekten av trimetoprim bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig.
dapson	↓ exponering för dapson ↑ exponering för hydroxylaminmetabolit, kan orsaka biverkningar som inkluderar methemoglobinemi, hemolytisk anemi, agranulocytos och hemolys.	Dosjustering kan krävas för dapson och övervakning av hematologiska biverkningar kan vara bödvändigt.
<i>MALARIAMEDEL</i>		
atovakvon	↓ exponering för atovakvon AUC för atovakvon minskar med 50 % vid samtidig behandling med rifampicin. Samtidigt ökar rifampicins AUC med 30%.	Kombinationen bör undvikas.
kinin	↓ exponering för kinin Kinin metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4. Rifampicin 600 mg dagligen minskade exponeringen (AUC) för kinin med cirka 80%.	Kombinationen bör undvikas.

artemeter/lumefantrin	AUC för artemeter och dess aktiva metabolit dihydroartemisinin minskar med 89%. AUC för lumefantrin minskar med 68%.	Kombinationen är kontraindicerad.
ANALGETIKA		
metadon	↓ exponering för metadon Metadon metaboliseras övervägande av CYP2B6 och CYP3A4. Rifampicin 600 mg dagligen minskade AUC för oralt metadon med cirka 75%.	Dosökning kan behövas. Övervaka och kontrollera abstinenssymtom.
opioida analgetika	↓ exponering för opioida analgetika Rifampin 600 mg dagligen minskade AUC för IV och oralt oxikodon med 53% respektive 86%. Rifampicin 600 mg dagligen reducerade Cmax för morfin med 41% och AUC med 28% och ledde till avsaknad av analgetisk effekt. AUC för aktiv metabolit för kodein minskar (effekten sågs ej för långsamma metaboliserare avseende CYP2D6).	Effekten av opioden bör monitoreras och dosökning kan behövas. Den analgetiska effekten av morfin bör monitoreras och morfindoser justeras under och efter behandling med rifampicin. Effekten av kodein bör monitoreras.
paracetamol	Andra enzyminducerande läkemedel har visats ge minskning till ca 60 % av plasma-AUC av paracetamol. Även rifampicin misstänks ge sänkta koncentrationer. Dessutom kan risken för leverskada vara större vid behandling med maximal rekommenderad dos av paracetamol hos patienter	Kombinationen bör undvikas.

	som står på enzyminducerande läkemedel.	
etoricoxib	AUC minskar med 65%	Kombinationen bör undvikas
ANTIEPILEPTIKA		
antiepileptika (t.ex. fenytoin, karbamazepin, lamotrigin, valproinsyra)	↓ exponering för antiepileptika AUC för fenytoin minskade med 50%. AUC för lamotrigin minskar med 45%. AUC för valproinsyra minskar.	Vid samtidig behandling med fenytoin och rifampicin rekommenderas mätning av fenytoinnivåerna i plasma. Kombinationen med lamotrigin och karbamazepin bör undvikas. Effekt och plasmakoncentration av valproat bör monitoreras. En dosjustering kan vara nödvändig.
barbiturater	↓ exponering för barbiturater Rifampicin har visat sig öka metaboliskt clearance av hexobarbital 2- till 3-faldigt. Data saknas med fenobarbital men AUC minskar sannolikt.	Effekt och plasmakoncentrationer bör monitoreras.
PSYKOFARMAKA		
antipsykotika (t.ex. haloperidol, klozapin, aripiprazol)	↓ exponering för antipsykotika Samtidig administrering av rifampicin till schizofrena patienter som fick haloperidol minskade haloperidolkoncentrationer (C_{trough}) med upp till 70%. Data saknas för klozapin men AUC minskar sannolikt. Med annan inducerare minskar AUC för aripiprazol med omkring 70%.	Effekten av haloperidol respektive klozapin bör monitoreras och dosökning kan bli nödvändig. En fördubbling av aripiprazoldosen bör överbägas.
benzodiazepiner (t.ex. diazepam)	↓ exponering för diazepam Rifampicin 600 mg och 1200 mg dagligen minskade AUC	Samtidig användning av rifampicin med diazepam bör undvikas.

	för diazepam med 77% respektive 73%.	
bensodiazepinrelaterade läkemedel (t.ex. zopiklon, zolpidem)	↓ exponering för zopiklon och zolpidem Rifampicin 600 mg dagligen minskade exponeringen (AUC) för zopiklon med 82% och zolpidem med 73%.	Effekten av zolpidem eller zopiklon bör övervakas, Dosökning kan vara nödvändig.
tricykliska antidepressiva (t.ex. nortriptylin och amitriptylin)	↓ exponering för nortriptylin och amitriptylin Fallrapporter talar för att rifampicin påtagligt reducerar AUC för nortriptylin och amitriptylin, vilket kan leda till reducerat antidepressivt svar.	Koncentrationsbestämning och dosjustering rekommenderas om rifampicin kombineras med ett tricykliskt antidepressivt läkemedel.
buspiron	AUC minskar med 90%.	Effekten av buspiron bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig.
lurasidon	↓ exponering för lurasidon	Rifampicin 600 mg visades markant minska exponeringen av lurasidon jämfört med användning av enbart lurasidon. Lurasidon ska inte ges samtidigt med rifampicin (se avsnitt 4.3).
IMMUNO-SUPPRESSIVA LÄKEMEDEL		

immunosuppressiva (t.ex. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus)	↓ exponering för immunosuppressiva Ciklosporin och takrolimus är substrat för CYP3A4 och P-gp. AUC för oralt ciklosporin minskade med 70% vid samtidig administrering av rifampicin 600 mg dagligen. Hos 6 friska frivilliga patienter minskade AUC för oralt takrolimus med 70% och AUC för intravenöst takrolimus med 35% vid samtidig administrering av rifampicin 600 mg dagligen. AUC för sirolimus och everolimus minskade med 82% respektive 63% vid samtidig administrering med rifampicin.	Vid samadministrering är noggrann monitorering av plasmakoncentrationerna av ciklosporin respektive takrolimus nödvändig och vid behov ska dosen justeras. Kombination med sirolimus bör undvikas. Samtidig användning med everolimus bör undvikas men om patienten behöver båda läkemedlen, bör en ökning av everolimusdosen övervägas.
KARDIOVASKULÄRA LÄKEMEDEL		
antiarytmika (t.ex. disopyramid, propafenon)	↓ exponering för antiarytmika läkemedel Rifampicin 600 mg dagligen minskade exponeringen (AUC) för propafenon med 83%. Data saknas med disopyramid men AUC minskar sannolikt.	Effekten bör monitoreras och dosökning kan vara nödvändig.
betablockerare	↓ exponering för betablockerare Rifampicin 600 mg dagligen minskade exponeringen (AUC) för metoprolol med 33% och ökade clearance av propranolol med 169%.	Kombinationen kan kräva dosanpassning.
kalciumkanalblockerare (t.ex. diltiazem, nifedipin, verapamil, amlodipin)	↓ exponering för kalciumkanalblockerare Kalciumkanalblockerare är primärt substrat för CYP3A4.	Användning av rifampicin i kombination med nifedipin eller oralt nimodipin är kontraindicerad. Samtidig användning av rifampicin

	Vid samtidig administrering med rifampicin minskade nifedipins exponering i genomsnitt med 97%. Rifampicin 600 mg dagligen minskade exponeringen (AUC) för oralt verapamil med 93%. Data saknas för amlodipin, men AUC minskar sannolikt	med oralt verapamil eller isradipin bör undvikas. Effekten av amlodipin bör monitoreras vid samtidig användning. Dosökning kan vara nödvändig.
hjärtglykosider	↓ exponering för hjärtglykosider Rifampicin 600 mg dagligen minskade biotillgängligheten för oralt digoxin med 30% troligen pga induktion av P-gp.	Effekt och plasmakoncentrationer av digoxin bör monitoreras och dosökning kan vara nödvändig.
losartan	↓ exponering för losartan and dess aktiva metabolit Losartan metaboliseras av främst CYP2C9 till en aktiv metabolit, E3174, som har en högre antihypertensiv aktivitet än modersubstansen. Rifampin 600 mg dagligen minskade exponeringen (AUC) för losartan med 35% och E3174 med 40%.	Den klinisk a relevansen av detta är oklar. Effekten av losartan bör monitoreras.
statiner metaboliserade av CYP3A4 (t.ex. simvastatin)	↓ exponering för simvastatin Rifampicin 600 mg dagligen reducerade simvastatinexponering (AUC) med 87%.	Kombinationen bör undvikas.
ANTITROMBOTISKA LÄKEMEDEL		
oral antikoagulation (t.ex. warfarin)	↓ exponering för warfarin	Vid in- och utsättning av rifampicin krävs tät

	Rifampicin 600 mg dagligen minskade exponeringen (AUC) för S-warfarin med 74%.	monitorering och dosjustering av warfarin.
klopidogrel	↑ exponering för aktiva metaboliten	Rifampicin inducerar kraftigt CYP2C19, vilket leder till både ökade läkemedelsnivåer av klopidogrels aktiva metabolit och trombocytinhibering och kan speciellt förstärka blödningsrisken. Som en försiktighetsåtgärd bör samtidig användning av klopidogrel och rifampicin avrådas.
ANTINOPLASTISKA LÄKEMEDEL		
irinotekan	↓ exponering för den aktiva metaboliten till irinotekan Irinotekan metaboliseras i stor utsträckning av olika enzymssystem, inklusive karboxylesteraser, UGT och CYP3A4. Med andra potenta inducerare har man sett att AUC för aktiva metaboliten till irinotekan kan minska med 50% eller mer.	Kombinationen bör undvikas.
Tyrokinkinashämmare såsom imatinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, erlotinib, sunitinib, sorafenib	AUC för imatinib, gefitinib, dasatinib, nilotinib och erlotinib minskar med 74, 83, 82, 80 respektive 69%. Med annan inducerare minskar AUC för lapatinib med omkring 70%. AUC för sunitinib minskar med 46%. AUC för sorafenib minskar med 37%. Data saknas för pazopanib men AUC minskar sannolikt.	Imatinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, nilotinib och pazopanib: Kombination med rifampicin bör undvikas. Erlotinib och sunitinib: Kombination med rifampicin bör undvikas. Om sambehandling är nödvändig bör en dosökning för erlotinib respektive sunitinib övervägas, med noggrann säkerhetsövervakning. Sorafenib: Risken för lägre plasmakoncentration av sorafenib skall beaktas.

temsirolimus	AUC minskar med 56%	Kombinationen bör undvikas
HORMONER OCH ANNAN ENDOKRIN TERAPI		
antiöstrogener (t.ex. tamoxifen, toremifen)	↓ exponering för tamoxifen och toremifen Tamoxifen och toremifen är övervägande substrat för CYP3A4. Rifampicin 600 mg dagligen under 5 dagar minskade den systemiska exponeringen (AUC) för tamoxifen med 86% och toremifen med 87%. Vid längre behandlingstid med rifampicin förväntas AUC minska ytterligare.	Långtidsanvändning av rifampicin bör undvikas.
levotyroxin	↓ exponering för levotyroxin Flera fallrapporter tyder på att rifampicin kan inducera metabolismen och därmed minska effekten av levotyroxin.	TSH-nivåerna bör monitoreras.
Systemiskt administrerade kortikosteroider	↓ exponering för kortikosteroider AUC för prednisolon minskar med 66%. En betydande minskning förväntas också för andra kortikosteroider.	Ökat behov av steroider under rifampicinbehandling och ett minskat behov efter sådan behandling.
systemiskt verkande hormonella preventivmedel, t. ex etinylestradiol och progestogen	↓ exponering för preventivmedel Rifampicinbehandling minskar den systemiska exponeringen av orala preventivmedel, vilket kan orsaka intermenstruell blödning eller utebliven antikonception. AUC för etinylestradiol minskar med 66% och en betydande minskning förväntas även för andra hormonella preventivmedel.	Kombinationen bör undvikas. Patienter som använder systemiska hormonella preventivmedel bör rekommenderas att byta till icke-hormonella metoder för födelsekontroll, t ex barriärmetod eller icke-hormonell metod, under rifampicinbehandling.

mifepriston	↓ exponering för mifepriston	Rifampicin visade sig minska AUC för mifepriston 6,3-faldigt och för dess metaboliter 22-hydroximifepriston 20-faldigt och N-demetylmifepriston 5,9-faldigt. Minskad effekt kan därför förväntas när mifepriston ges samtidigt med rifampicin. Om sambehandling är nödvändig bör mifepristondosen ökas.
MAG-TARMKANALEN OCH OCH METABOLISM		
oral hypoglykemiska medel (sulfonylureider)	↓ exponering för sulfonylureid Glibenklamid är främst substrat för CYP2C9. Rifampicin 600 mg dagligen minskade exponeringen (AUC) för glibenklamid med 39% och glipizid med 22% och minskade halveringstiden för båda läkemedlen. Det är troligt att blodsockersänkande effekten av glibenklamid minskar under samtidig behandling med rifampin.	Vid samtidig behandling med rifampicin och glibenklamid krävs noggrann blodsockerkontroll och eventuellt dosökning av glibenklamid.
selectiva 5-HT₃ receptor antagonister (t.ex. ondansetron)	↓ exponering för ondansetron Ondansetron metaboliseras av flera CYP-enzym. Rifampicin 600 mg dagligen minskade exponeringen (AUC) av oralt administrerat ondansetron med 65%.	Effekten av ondansetron bör övervakas. Dosökning kan vara nödvändig.
tiazolidindioner (t.ex. pioglitazon)	↓ exponering för pioglitazon Pioglitazon metaboliseras huvudsakligen av CYP2C8.	Pioglitazondosen kan behöva ökas när rifampicin ges samtidigt. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen skall övervägas.

	Rifampicin minskade exponering för pioglitazon (AUC) med 54%.	
ANDNINGSSYSTEMET		
teofyllin	↓ exponering för teofyllin Rifampicin 600 mg dagligen minskade exponering (AUC) av intravenöst teofyllin med 27%.	Kombinationen kan kräva dosanpassning.
MEDEL VID SYRARELATERADE SYMTOM		
ranitidin	↓ exponering för ranitidin AUC minskar med 52%	Effekten av ranitidin bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig.

↓ : minskad

↑ : ökad

Effekt av andra läkemedel på rifampicin

Antacida kan minska absorptionen av rifampicin. Rifampicin Ebb bör ges åtminstone en timme före antacida.

Påverkan på laboratorie- och diagnostiska tester

Terapeutiska nivåer av rifampicin har visat sig hämma mikrobiologiska standardtester för folat i serum och vitamin B12. Alternativa testmetoder bör därför övervägas.

Övergående förhöjning av bilirubin i serum har också observerats (se även 4.4 Varningar och försiktighetsmått). Rifampicin Ebb kan försämra gallutsöndringen av kontrastmedel som används för åskådliggörande av gallblåsan, beroende på konkurrerande gallutsöndring. Därför bör dessa tester utföras innan morgondosen av Rifampicin Ebb.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Blödningar hänförliga till hypoprotrombinemi har rapporterats hos nyfödda, liksom hos mödrarna, vid användning av rifampicin under senare delen av graviditet. I djurförsök har rifampicin givet under organogenesen visats kunna ge upphov till skelettmissbildningar. Gravida eller fertila kvinnor skall ges rifampicin endast då fördelarna överväger riskerna för barnet. Om rifampicin används under de sista graviditetsveckorna, bör K-vitamin tillföras modern och det nyfödda barnet.

Amning

Rifampicin passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

Frekvenserna i tabellen definieras enligt MedDRA- konventionen om frekvens 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).

Undersökningar	Vanliga: Förhöjda leverenzymmer. Ingen känd frekvens: Sänkt blodtryck, ökat kreatininvärde
Medfödda och/eller genetiska störningar	Ingen känd frekvens: Porfyri
Blodet och lymfsystemet	Vanliga: Trombocytopen purpura Mindre vanliga: Leukopeni, Ingen känd frekvens: Disseminerad intravaskulär koagulation, eosinofili, agranulocytos, hemolytisk anemi, vitamin K-beroende koagulationsrubbnings.
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga: Onormal koordination, störd uppmärksamhet, huvudvärk, yrsel, somnolens. Ingen känd frekvens: Cerebrala blödningar och dödsfall har rapporterats när behandling med Rifampicin Ebb har fortsatt eller åter påbörjats efter uppkomst av purpura.
Ögon	Mindre vanliga: Konjunktivit Ingen känd frekvens: Missfärgning av tårvätska
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens: Dyspné, väsande andning, missfärgad upphostning. Interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit).
Magtarmkanalen	Vanliga: Kräkningar, illamående. Mindre vanliga: Diarré Ingen känd frekvens: Magsmärtor, mag-tarmsjukdom, missfärgning av tänder.
Njurar och urinvägar	Sällsynta: Njursvikt Ingen känd frekvens: Akut njursvikt oftast på grund av tubulär nekros eller interstitiell nefrit, kromaturi.

Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens: Erythema multiforme, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome) (se avsnitt 4.4), klåda med eller utan utslag, urtikaria, överkänslighetsreaktioner, pemfigoida reaktioner, missfärgning av svett.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens: Myopati, muskelsvaghet, skelettsmärta.
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens: Binjureinsufficiens
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens: Minskad aptit
Infektioner och infestationer	Ingen känd frekvens: Pseudomembranös kolit, influensa bestående av episoder av feber, frossa, huvudvärk, yrsel.
Blodkärl	Ingen känd frekvens: Vaskulit, cirkulationssvikt, blodvallning, blödning.
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Vanliga: Paradoxal läkemedelsreaktion (Återkomst eller uppkomst av nya symptom på tuberkulos, fysiska och radiologiska tecken hos en patient som tidigare visat förbättring vid lämplig behandling mot tuberkulos benämns paradoxal reaktion, vilken diagnostiseras efter att man uteslutit dålig efterlevnad av behandlingen från patienten, läkemedelsresistens, biverkningar av antituberkulosbehandling, sekundära bakteriella infektioner/svampinfektioner.).* Mindre vanliga: Trötthet Sällsynta: Frossbrytningar, pyrexia. Ingen känd frekvens: Ödem
Immunsystemet	Ingen känd frekvens: Anafylaktisk reaktion
Lever och gallvägar	Mindre vanliga: Ikterus Ingen känd frekvens: Hepatit, hyperbilirubinemi, kolestas.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens: Menstruationsrubbningar
Psykiska störningar	Ingen känd frekvens: Psykos
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Ingen känd frekvens: Postpartumblödning, fetomaternell blodpassage.

*Incidens av paradoxal läkemedelsreaktion: Lägre frekvens rapporteras som 9,2% (53/573) (data mellan oktober 2007 och mars 2010) och högre frekvens rapporteras som 25% (19/25) (data mellan 2000 och 2010).

Immunologiskt inducerade systemreaktioner (frossbrytningar, feber) är sällsynta vid regelbunden dosering.

Trombocytopeni med eller utan purpura kan förekomma, vanligtvis i samband med intermittent behandling. Det är reversibelt om behandlingen avbryts så snart purpura förekommer. Cerebrala blödningar och dödsfall har rapporterats när behandling med Rifampicin Ebb har fortsatt eller åter påbörjats efter uppkomst av purpura.

Om tecken på nedsatt leverfunktion utvecklas, måste behandlingen med rifampicin genast avbrytas. Dock är inte en redan påverkad leverfunktion skäl att utesluta rifampicinbehandling.

Antibiotikaassocierad diarré och pseudomembranös kolit orsakas oftast av *Clostridium difficile*.

Kronisk leversjukdom, alkohol och hög ålder kan öka risken för hepatotoxiska effekter. Det finns tecken på att samtidig behandling med rifampicin och isoniazid ytterligare kan öka risken för leverskada och även resultera i plötslig leversvikt. Rifampicin är en potent mikrosomenzyminducerare och ökar således metabolismen av isoniazid vilket kan leda till ackumulering av hepatotoxiska metaboliter och hepatit. Klinisk kontroll och nära uppföljning är således nödvändig.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Illamående, kräkningar, magsmärtor, klåda, huvudvärk och tilltagande trötthet uppkommer snabbt. Medvetlöshet kan förekomma vid allvarliga leversjukdomar. Övergående stegringar i leverenzym och/eller bilirubin kan förekomma. Brunröd eller orange missfärgning av hud, urin, svett, saliv, tårar och feces sker. Ödem i ansiktet eller ögonhålan har rapporterats på barn. Hypotension, sinustakykardi, ventrikulärytmi, krampanfall och hjärtstillestånd har rapporterats i fatala fall.

Minsta akuta letala respektive toxiska dos är inte fastställd. Icke-fatala akuta överdoseringar hos vuxna har rapporterats vid doser från 9 till 12 g rifampin. Fatala akuta överdoseringar hos vuxna har rapporterats vid doser från 14 till 60 g. Alkohol eller historik av alkoholmissbruk var inblandat i några av de fatala och icke-fatala rapporterna. Icke-fatala överdoseringar hos barn i åldern 1-4 år med 100 mg/kg i en eller två doser har rapporterats.

Behandlingsanvisningar

Individuella symtom bör behandlas då de uppkommer. Magsköljning föredras framför att framkalla kräkning. Efter magtömning kan aktiverat kol användas för att absorbera rester av läkemedlet ur magtarm-kanalen. Antiemetisk medicinering kan krävas för att kontrollera svårt illamående och kräkningar. Aktiv diures gynnar utsöndringen av läkemedlet. Hemodialys kan hjälpa vissa patienter.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot mykobakterier, medel mot tuberkulos, antibiotika
ATC kod: J04AB02

Rifampicin är ett halvsyntetiskt antibiotikum framställt genom kemisk modifiering av en grundsubstans, som isolerats från kulturer av *Streptomyces mediterranei*. Dess kemiska struktur svarar mot 3-(4-metyl-1-piperazinyl-imino-metyl)-rifamycin SV. Grundsubstansen är ett naftokinonderivat, som saknar kemisk anknytning till andra antibiotika. Rifamycinernas särpräglade verkningsmekanism grundar sig på en interferens med den DNA-avhängiga RNA-syntesen. Rifampicin är ett tegelrött pulver, som är tämligen svårlösligt i vatten (ca 0,3 viktsprocent vid blodets pH). I övrigt kännetecknas rifampicin av god peroral absorption, hög vävnadsaffinitet, hög effekt gentemot *M. tuberculosis*, plasmanivåer av adekvat duration, ingen korsresistens med andra antibiotika eller tuberkulostatika med undantag av andra rifamycinderivat. Den tuberkulocida effekten belyses dels av MIC gentemot H37Rv (Rifampicin Ebb 0,5, INH 0,05 mikrog/ml) dels av effekten på experimentellt framkallad tuberkulos hos försöksdjur.

Vid murin tuberkulos har rifampicin och INH visat likvärdig terapeutisk effekt i dosförhållandet 2:1. Rifampicin har även effekt gentemot multiresistenta stammar och många atypiska mykobakterier, speciellt i Runyons grupp I. Känslighetsbestämningar bör dock göras i varje enskilt fall.

Isoniazid- resp streptomycinresistenta mykobakterier uppvisar ingen ökad resistens gentemot rifampicin. Inom rifamycingruppen kan korsresistens utvecklas. Mot tuberkulosmedel av annan art har däremot ingen korsresistens konstaterats.

Kliniskt har den terapeutiska effekten av rifampicin demonstrerats dels i monoterapi på polyresistenta fall och dels i kombinationsterapi enligt gängse modell. Rifampicin har härvid dokumenterat sig som ett värdefullt tuberkulosmedel. Rifampicin skall alltid ges i kombination med andra verksamma tuberkulosmedel. När det gäller färsk, tidigare obehandlad tuberkulos kommer främst INH i fråga. Vid kroniska fall med multipel resistens måste valet av tillsatsterapi väljas på basis av resistensmönstret hos de tuberkelbakterier, som isolerats i det enskilda fallet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Rifampicin absorberas väl om det intages på fastande mage. Intag av föda påverkar såväl resorptionsgrad som resorptionshastighet.

Efter peroralt intag distribueras rifampicin snabbt till de flesta kroppsvätskor och vävnader, bl a lungvävnad inkl kaverner, njurar och muskelvävnad.

Plasmakoncentrationen efter engångsdos når sitt maximum efter 2 timmar och avklingar inom loppet av 8-12 timmar med en biologisk halveringstid på ca 3 timmar. Koncentrationen i cerebrospinalvätskan är dock i regel låg utom vid meningit.

Utsöndringen sker till största delen genom gallan och urinen. Eliminationen sker relativt långsamt, vilket förklaras av att substansen undergår enterohepatisk cirkulation.

Utsöndringen genom gallan är maximal vid en dosnivå av 300 mg och vid högre doser ökar i stället utsöndringen via urinen. Proteinbindningen i human plasma har beräknats till 75-80 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumformaldehydsulfoxylat (dihydrat)

Natriumhydroxid

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Rifampicin Ebb ska inte blandas med andra spädningsvätskor än de som anges i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter utspädning eller beredning har visats i:

- Vatten för injektionsvätskor (10 ml): upp till 30 timmar
- Vatten för injektionsvätskor (10 ml) som sedan späts i glukos 50 mg/ml (5 %): upp till 8 timmar
- Vatten för injektionsvätskor (10 ml) som sedan späts i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %): upp till 6 timmar

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte öppnings-/beredningsmetoden eliminerar risken för mikrobiologisk kontaminering. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden och förvaringsbetingelserna.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska innehållande 600 mg pulver.

Glasampull innehållande 10 ml vätska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av infusionsvätska: Lösningen bör beredas omedelbart före användningen. Bered det lyofiliserade pulvret genom att överföra 10 ml vatten för injektionsvätskor till en injektionsflaska innehållande 600 mg Rifampicin Ebb för infusion. Vrid injektionsflaskan försiktigt för att helt upplösa pulvret. Den erhållna stamlösningen innehåller 60 mg/ml rifampicin och är stabil vid rumstemperatur i upp till 30 timmar. Före administrering, dra upp ur den beredda lösningen en volym motsvarande den mängd Rifampicin Ebb som beräknas administreras och blanda därefter med 500 ml lämplig infusionslösning. Exempel på infusionslösningar med vilka Rifampicin Ebb stamlösning är blandbar: glukos 50 mg/ml (5%), glukos 100 mg/ml (10%), natriumklorid, mannitol 150 mg/ml (15%), peritonealdialyslösning med glukos, Ringer-acetat. Vid peritonealdialys blandas stamlösningen med 1-2 liter dialyslösning.

Endast klara lösningar skall användas.

7 INNEHAVARE AV TILLSTÅND ATT SÄLJA PARALLELLIMPORTERAT LÄKEMEDEL

Ebb Medical AB, Box 114, 371 22 Karlskrona

8 NUMMER PÅ TILLSTÅND FÖR FÖRSÄLJNING

56079

9 DATUM FÖR FÖRSTA TILLSTÅND/FÖRNYAT TILLSTÅND

Datum för det första godkännandet: 2017-12-06

Datum för den senaste förnyelsen: 2022-12-06

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-17