

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rimactan 150 mg hårda kapslar

Rimactan 300 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 kapsel innehåller rifampicin 150 mg respektive 300 mg

Hjälpämne med känd effekt:

150 mg kapsel: Laktosmonohydrat 25 mg/kapsel.

300 mg kapsel: Laktosmonohydrat 50 mg/kapsel.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

150 mg: Kapslarna är röda och märkta med 150 och NG. Kapselns storlek: 6,35x18,0 mm

300 mg: Kapslarna är röda och märkta med 300 och NG Kapselns storlek: 6,9x19,4 mm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tuberkulos. Rimactan ska alltid kombineras med andra tuberkulostatika.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna: 450-600 mg eller 10 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen.

Barn (över 3 månader och upp till 12 år): Vid tuberkulos rekommenderas en daglig dos om 15 (10-20) mg/kg kroppsvikt. Den totala dagliga dosen bör inte överskrida 600 mg. I första hand rekommenderas annan beredningsform till barn. Rimactan kapslar rekommenderas inte för barn under 6 år på grund av aspirationsrisken.

Inga dosrekommendationer kan ges för barn under tre månaders ålder på grund av avsaknad av specifika data.

Rimactan kapslar ska sväljas hela. Överskrid ej rekommenderad dos. Dosen intas på fastande mage, helst ½-1 timme före frukost. Andra tuberkulostatika som ges i kombination med Rimactan skall administreras i sedvanlig dosering.

Vid behandling av undernärda patienter eller patienter med leverskada bör dosen reduceras. Vid misstanke om leverskada måste leverfunktionen kontrolleras regelbundet.

Återinsättande av Rimactan efter terapiavbrott medför risk för biverkningar såsom chock och njursvikt och bör om möjligt undvikas.

Om detta ej går att undvika kan riskerna minskas genom att starta igen med en liten dos som gradvis ökas. (*Vuxna:* Initialdos 75 mg dagligen. Dosen ökas med 75 mg/dag till dess önskad dosnivå är uppnådd.) Under denna period kontrolleras njurfunktionen. Kortikosteroider kan vara användbara.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, övriga rifamyciner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Tidigare läkemedelsinducerad leverinflammation och tidigare akuta leversjukdomar oberoende av orsak
- Porfyri
- Allvarlig njursvikt (kreatininclearance < 25 ml/min) (se avsnitt 4.4)
- Samtidig användning av 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, tex vorikonazol, nifedipin, artemeter-lumefantrin samt flertalet antiretrovirala medel av typen proteashämmare och flertalet läkemedel mot hepatit C (se avsnitt 4.5).
- Manifest ikterus
- 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

Rifampicin måste alltid kombineras med andra antibiotika/kemoterapeutika för behandling av infektioner, vilket förhindrar uppkomsten av resistenta bakterier.

Då tuberkulos behandlas bör rifampicin ges under övervakning av lungläkare eller annan läkare med lämplig sakkunskap.

Patienter som överförs till behandling med oral beredning av rifampicin bör varnas att inte avbryta behandlingen.

Leverfunktionen bör kontrolleras på alla tuberkulospatienter innan behandling startas. Vid kliniska tecken på plötslig försämrad njurfunktion bör rifampicin omedelbart utsättas. En primärt nedsatt njurfunktion synes däremot inte utgöra hinder för behandling med rifampicin.

Överkänslighetsreaktioner

Rifampicinbehandlingen måste avslutas omedelbart om svåra överkänslighetsreaktioner uppkommer, t.ex. trombocytopeni, purpura, hemolytisk anemi, andnöd och astmaliknande anfall, chock eller njursvikt, då dessa biverkningar kan förorsakas av rifampicin i exceptionella fall. Patienter som får sådana reaktioner får aldrig behandlas med rifampicin på nytt.

Rifampicinbehandlingen måste avslutas om andra fynd talande för överkänslighet uppkommer, t.ex. feber eller hudreaktioner. Behandlingen med rifampicin bör varken fortsätta eller återupptas av säkerhetsskäl.

I mycket sällsynta fall har man rapporterat överkänslighetsreaktioner i ansiktet och händerna hos vårdpersonalen som berett och administrerat infusioner. Kontakt med rifampicin bör undvikas.

Latent tuberkulosinfektion (LTBI)

Kombinationsbehandling med rifampicin och pyrazinamid bör inte användas för behandling av latent tuberkulosinfektion (LTBI) på grund av risken för svår leverskada. Klinikerna ska helst använda rekommenderade alternativa behandlingar för LTBI. För behandling av personer med aktiv tuberkulos bör behandling med rifampicin och pyrazinamid fortsätta som en del av flerläkemedelsbehandling.

Intermittent behandling

”Förkylningssyndromet” (se avsnitt 4.8) förekommer främst vid intermittent behandling och kan utgöra en förvarning till allvarliga komplikationer, t.ex. trombocytopeni, purpura, hemolytisk anemi, andtätta och astmaliknande anfall, chock och njursvikt. Om detta alltså förekommer, bör man överväga alternativet att övergå till daglig medicinering. Denna övergång till daglig medicinering

måste alltid ske, då "förkylningssyndromet" blir tämligen allvarligt, och om nämnda allvarliga komplikationer tillstöter ska medicineringen genast avslutas och får aldrig påbörjas på nytt.

Vid övergång från intermittent till daglig behandling ska dosen ökas stegvis så att initialdosen är cirka 75-150 mg första dagen. Den terapeutiska måldosen bör uppnås inom 3-4 dygn. Under denna tid ska patientens njurfunktion uppföljas omsorgsfullt. Kortikosteroidbehandling kan vara av värde, då det gäller att mildra eventuella immunopatologiska reaktioner t.ex. feber, frossa, huvudvärk, yrsel, muskuloskeletal smärta, magsmärta och klåda.

Återinförande av behandlingen efter avbrott: Då allvarliga reaktioner, t.ex. chock och njursvikt, kan förekomma i sällsynta fall då behandlingen återinförs, är det nödvändigt att dosen ökas gradvis under noggrann uppföljning (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion, undernäring, alkoholism

Rifampicin metaboliseras i levern. Det är vanligt att transaminasnivåerna stiger över det övre referensvärdet. Leverpåverkan under de första behandlingsveckorna återgår vanligen spontant till det normala utan att behandlingen avbryts och detta sker i allmänhet senast då behandlingen pågått i tre månader.

Trots att det är vanligt att leverenzymvärdena ökar något under behandling med rifampicin, är klinisk gulsot eller tecken på leverinflammation ovanliga. Hos patienter som använder både isoniazid och rifampicin antyder en kolestatisk profil med förhöjt värde på alkaliskt fosfat att rifampicin är orsaken, medan en ökning av transaminasvärdena kan bero på isoniazid, rifampicin eller på en kombination av dessa. Därför bör nyttan av kombinerad behandling med rifampicin vägas mot möjliga risker hos patienter med nedsatt leverfunktion eller med tänkbart nedsatt funktion, såsom vid alkoholism eller hos äldre.

Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med leversjukdomar och leverfunktionen bör regelbundet kontrolleras under behandling av patienter med kronisk leversjukdom. Detta gäller speciellt vid kombination med pyrazinamid och isoniazid. Vid svårt nedsatt leversjukdom eller gulsot kan doseringen behöva reduceras.

Hos dessa patienter bör leverfunktionen följas omsorgsfullt, särskilt med hjälp av serum glutamatpyruvattransaminas/alaninaminotransferas (SGPT/ALAT) och serum glutaminsyra pyrodrusyratransaminas/aspartataminotransferas (SGOT/ASAT), innan behandlingen påbörjas och varje eller varannan vecka medan behandlingen pågår. Om tecken på levercellsskada uppstår, bör behandlingen med rifampicin avslutas.

En måttlig stegring i bilirubin- och/eller transaminasvärdena innebär i sig inte en indikation för behandlingsstopp. Beslut om att avsluta behandlingen ska snarast basera sig på upprepade blodprov för bedömningen av leverfunktionen, där trender i förändringarna av blodvärdena speglas mot patientens kliniska kondition.

Avslutning av behandlingen med rifampicin rekommenderas om leverfunktionen inte återgår till det normala eller om transaminasvärdena är mer än femfaldigt högre än det övre referensvärdet.

Om en patient saknar tecken på förefintlig leversjukdom och har normal leverfunktion före behandlingen, bör leverproven upprepas endast om patienten får feber, börjar kräkas, får gulsot eller om tillståndet på annat sätt försämras.

Om kliniskt signifikanta förändringar i leverfunktionen uppträder bör rifampicin utsättas och behovet för andra former av tuberkulosbehandling och andra läkemedelsbehandlingar bör övervägas. Brådskande konsultation hos specialist på behandlingen av tuberkulos bör ske. Sätts rifampicin in igen efter det leverfunktionen återgått till det normala, bör leverfunktionen kontrolleras dagligen till dess underhållsdos uppnåtts. Detta bör åtföljas av veckovis kontroll under två veckor, följt av varannan vecka i sex veckor, och sedan kontroll med lämpliga perioder.

Blodsjukdomar

Patientens fullständiga blodbild bör uppföljas om behandlingen blir utdragen och hos patienter med bristande leverfunktion Rifampicin bör avslutas för gott hos patienter som får trombocytopeni eller purpura.

Blodkroppsräkning, för att upptäcka eventuella tecken på trombocytopeni eller leukopeni, och leverfunktionstest bör regelbundet utföras under långtidsbehandling med Rimactan.

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 det bedöms lämpligt (vitamin K brist, hypoprotrombinemi).

Läkemedelsinteraktioner

Rifampicin ge upphov till markant sänkta plasma koncentrationer för ett stort antal läkemedel och kan dessutom ge ökade eller minskade koncentrationer av farmakologiskt aktiva metaboliter. Risk i de flesta fall för sänkt farmakologisk effekt. I vissa fall kan en ökad effekt erhållas pga metaboliter (Se sektion 4.5)

Antikonception

Under rifampicinbehandling kan tillförlitligheten till hormonell antikonception minskas.

Kompletterande icke-hormonella p-metoder bör därför användas i syfte att undvika eventuell graviditet under behandling med rifampicin (se avsnitt 4.5).

Endokrina effekter

Rifampicin har enzyminducerande egenskaper som kan påskynda omsättningen av vissa endogena substanser, bl.a. binjurehormoner, sköldkörtelhormoner och D-vitamin.

Rimactan har en intensiv röd-brun färg. Särskilt i början av behandlingen färgas tänder (kan vara permanent) och kroppsvätskor såsom urin, tårar, sputum på motsvarande sätt. Missfärgning av mjuka kontaktlinser har också beskrivits.

Rimacatan kapslar innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Paradoxal läkemedelsreaktion

Efter en första förbättring av tuberkulos under behandling med tuberkulosläkemedel 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).

Påverkan på laborietester

Mikrobiologiska metoder för bestämning av folsyra och vitamin B12 i serum är ej användbara under pågående behandling med Rimactan.

Bromsulftaleinprov kan inte utföras under behandling med Rimactan, eftersom detta ger retentionsvärden, som kan tolkas som tecken på en utsöndringsstörning i levern. I mindre utsträckning kan Rimactan också av samma anledning i behandlingens inledningsskede hämma bilirubinutsöndringen, så att lätt förhöjda värden erhålls för indirekt bilirubin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inverkan av andra läkemedel på rifampicin

Antacida minskar biotillgängligheten av rifampicin. För att denna interaktion ska undvikas, bör rifampicin intas senast 1 timme för antacida.

Samtidig användning av rifampicin och andra antibiotika som kan orsaka vitamin K-beroende koagulopati, såsom cefazolin (eller andra cefalosporiner med N-metyl-tiotetrazol sidokedja) bör undvikas, eftersom det kan leda till svår koagulationsrubbing.

Inverkan av rifampicin på andra läkemedel

Rifampicin är den mest potenta induceraren av cytokrom P450-systemet (CYP450), och detta gäller särskilt de två subgrupperna CYP3A and CYP2C, vilka utgör mer än 80 % av enzymerna i enzymfamiljen. Således kan rifampicin öka metabolismen av många läkemedel som ges samtidigt och som helt eller delvis metaboliseras av dessa två CYP450 subgrupper. Dessutom inducerar rifampicin också UDP-glukuronyltransferas som är enzymer i en annan enzymfamilj som deltar i omsättningen av många läkemedel. Aktiv transport av läkemedel t.ex. via P-glykoprotein, kan också induceras. 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.

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.

Rifampicin är kontraindicerat tillsammans med läkemedel som kraftigt påverkas av dess potential att inducera läkemedelsmetaboliserande enzymer och transportörer såsom lurasidon, sofosbuvir, antiretroviral 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.

Vid kombination av rifampicin med 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:

Läkemedel (sorterade efter terapiområde)	Effekt av rifampicin på läkemedlet	Rekommendation för sam-administrering med rifampicin
INFEKTIONER		
- <i>antivirala läkemedel</i>		
fosamprenavir sakvinavir indinavir ritonavir nelfinavir lopinavir atazanavir tipranavir darunavir	Exponeringen för dessa proteashämmare minskar till subterapeutiska nivåer. Försök att kompensera för minskningen genom dosökning eller boostering har inte tolererats väl, med hög incidens av levertoxicitet	Kombinationen är kontraindicerad

etravirin	Data saknas men AUC minskar sannolikt	Kombinationen bör undvikas
maraviroc	AUC minskar med 63%	Kombinationen bör undvikas. Om sambehandling är nödvändig bör dosökning övervägas.
nevirapin	AUC minskar med 58%	Kombinationen bör undvikas. Det finns varken kinetikdata eller säkerhetsdata för att stödja en dosökning
raltegravir	AUC minskar med 40%	Kombinationen bör undvikas. Om sambehandling är nödvändig bör dosökning övervägas.
abakavir	Data saknas men AUC kan minska pga öka glukuronidering	Effekten av abakavir bör monitoreras
efavirenz	AUC minskar med 26%	Effekten av efavirens bör monitoreras och dosökning övervägas
zidovudin	AUC minskar med 47%	Klinisk relevans okänd. Effekten av zidovudin bör monitoreras.
stavudin didanosin lamuvidin emtricitabin	Ingen effekt förväntas	Dosjustering ej nödvändig
tenofovir	AUC minskar med 13%	Dosjustering ej nödvändig
antivirala läkemedel mot hepatitis C (t.ex. daklatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir)	↓ exponering för antivirala läkemedel mot hepatitis C Antivirala läkemedel mot hepatitis 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 telaprevir med 92%.	Flertalet läkemedel mot hepatitis C är kontraindicerade i kombination med rifampicin, eftersom dosjusteringar för att bibehålla effekten inte är möjliga.
- <i>medel mot svampinfektioner</i>		
vorikonazol	AUC minskar med 96%	Kombinationen är kontraindicerad
itrakonazol	AUC minskar med 64-88%	Kombinationen bör undvikas.
ketokonazol	AUC minskar med 80%	Kombinationen bör undvikas. Om sambehandling är nödvändig bör dosökning övervägas
flukonazole	AUC minskar med 23%	Effekten av flukonazol bör monitoreras.
terbinafin	Data saknas men AUC minskar sannolikt	Effekten av terbinafin bör monitoreras
- <i>antibakteriella läkemedel</i>		
klaritromycin	Medelkoncentrationen i serum minskar med 85%	Kombinationen bör undvikas
telitromycin	AUC minskar med 86%	Kombinationen bör undvikas
kloramfenikol	AUC kan minska med 60-80%	Kombinationen bör undvikas
doxycyklin	AUC minskar med 50-60%	Om sambehandling är nödvändig kan dosen behöva fördubblas
metronidazol (intravenöst)	AUC minskar med 33%	Klinisk relevans okänd. Effekten av metronidazol bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig.

ciprofloxacin	Ingen relevant interaktion	Dosjustering ej nödvändig
sulfametoxazol	AUC minskar med 23%	Minskningen troligen inte kliniskt relevant, men Effekten av sulfametoxazol bör monitoreras
trimetoprim	AUC minskar med 47%	Effekten av trimetoprim bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig
etionamid		Kombinationen bör undvikas pga en ökad risk för levertoxicitet
<i>- malariamedel</i>		
klorokin	Data saknas men AUC minskar sannolikt	Kombinationen bör undvikas
atovakvon	AUC minskar med 50% (rifampicin AUC ökar med 30%)	Kombinationen bör undvikas
meflokin	AUC minskar med 68%	Kombinationen bör undvikas
kinin	AUC minskar med 80%	Kombinationen bör undvikas
artemeter-lumefantrin	AUC för artemeter minskar med 89% AUC för lumefantrin minskar med 68%	Kombinationen är kontraindicerad
ANALGETIKA		
morfin	AUC minskar med 30%	Plasmakoncentrationerna av morfin kan sänkas med rifampicin. Morfinets analgetiska effekt ska övervakas och morfidoserna justeras under och efter behandling med rifampicin.
paracetamol	Data saknas men glukuronisering kan öka och effekten kan minska. Levertoxicitet kan eventuellt öka	Kombinationen bör undvikas
etorikoxib	AUC minskar med 65%	Kombinationen bör undvikas
metadon	AUC minskar med 33-66%	Effekten av metadon bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig
kodein	Data saknas men AUC för den aktiva metaboliten morfin minskar sannolikt	Effekten av kodein bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig
ANTIEPILEPTIKA		
fenytoin	AUC minskar med 42%	Kombinationen bör undvikas
karbamazepin	Data saknas men AUC minskar sannolikt	Kombinationen bör undvikas
lamotrigin	AUC minskar med 45%	Kombinationen bör undvikas
fenobarbital	Data saknas men AUC minskar sannolikt	Kombinationen bör användas med försiktighet. Effekt och plasmakoncentrationer bör monitoreras
valproinsyra	Data saknas men AUC minskar sannolikt	Effekt och plasmakoncentration av valproat bör monitoreras. En dosökning kan vara nödvändig
IMMUNO-SUPPRESSIVA		
cyklosporin	clearance ökar markant och AUC minskar	Kombinationen bör undvikas
takrolimus i.v.	AUC minskar med 35%	Kombinationen bör undvikas
takrolimus p.o.	AUC minskar med 70%	Kombinationen bör undvikas
sirolimus	AUC minskar med 82%	Kombinationen bör undvikas
everolimus	AUC minskar med 63%	Kombinationen bör undvikas
KARDIOVASKULÄRA LÄKEMEDEL		
nifedipin	AUC minskar med 97%	Kombinationen är kontraindicerad
simvastatin	AUC minskar med 87%	Kombinationen bör undvikas
warfarin	AUC minskar med 85%	Kombinationen bör undvikas
verapamil p.o.	Oralt clearance ökar 32-faldigt, vilket leder till drastisk minskning av AUC	Kombinationen bör undvikas

verapamil i.v.	Oralt clearance ökar 1,3 ggr.	Effekten av verapamil bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig
amlodipin	Data saknas men AUC minskar sannolikt	Effekten av amlodipin bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig
digoxin	AUC minskar med 30%	Effekt och plasmakoncentrationer av digoxin bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig
diltiazem	Data saknas men AUC minskar sannolikt	Effekten av diltiazem bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig
disopyramid	Data saknas men AUC minskar sannolikt	Effekten av disopyramid bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig
fluvastatin	AUC minskar med 50%	Effekten av fluvastatin bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig
karvedilol	Data saknas men AUC minskar sannolikt	Effekten av karvedilol bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig
losartan	AUC minskar med 40%	Klinisk relevans oklar. Effekten av losartan bör monitoreras
metoprolol	Data saknas men AUC minskar sannolikt	Effekten av metoprolol bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig
propranolol	Data saknas men AUC minskar sannolikt	Effekten av propranolol bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig
propafenon	AUC minskar med 30%	Effekten av propafenon bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig
enalapril	Interaktion förväntas inte	Dosjustering ej nödvändig
lidokain	Clearance ökar med 15%	Dosjustering ej nödvändig
PSYKOFARMAKA		
diazepam	AUC minskar med 70%	Kombinationen bör undvikas
klorpromazin	Data saknas men AUC minskar sannolikt	Kombinationen bör undvikas
amitriptylin	Fallrapporter talar för att AUC minskar betydligt	Kombinationen bör undvikas
haloperidol	Clearance ökar betydligt, vilket leder till minskat AUC	Effekten av haloperidol bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig
klozapin	Data saknas men AUC minskar sannolikt	Effekten av klozapin bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig
aripiprazol	Med annan inducerare minskar AUC med omkring 70%	En fördubbling av dosen bör övervägas
buspiron	AUC minskar med 90%	Effekten av buspiron bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig
zolpidem	AUC minskar med 60%	Effekten av zolpidem bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig
zaleplon	4-faldig minskning av AUC	Effekten av zaleplon bör monitoreras
HORMONER OCH ANNAN ENDOKRIN TERAPI		
systemiskt administrerade kortikosteroider, t.ex. prednisolon	AUC för prednisolon minskar med 66%. En betydande minskning förväntas också för andra kortikosteroider	Kombinationen bör undvikas

systemiskt verkande hormonella p-preparat, t.ex. etinylestradiol	AUC för etinylestradiol minskar med 66%. En betydande minskning förväntas också för andra hormonella p-preparat	Kombinationen bör undvikas. Om behandling med rifampicin är nödvändig bör annan preventivmetod användas, t.ex. barriärmetod eller icke-hormonell metod.
glibenklamid	AUC minskar med 34%	Blodglukosnivåer ska följas noga. Dosökning kan vara nödvändig.
levotyroxin	fallrapporter tyder på minskad effekt	TSH-nivåer ska monitoreras
tamoxifen	AUC minskar med 86%	Långtidsanvändning av rifampicin bör undvikas
insulin	Ingen interaktion förväntas	Dosjustering ej nödvändig
CYTOTOXISKA MEDEL		
imatinib	AUC minskar med 74%	Kombinationen bör undvikas
gefitinib	AUC minskar med 83%	Kombinationen bör undvikas
dasatinib	AUC minskar med 82%	Kombinationen bör undvikas
lapatinib	Med annan inducerare minskar AUC med omkring 70%	Kombinationen bör undvikas
nilotinib	AUC minskar med 80%	Kombinationen bör undvikas
temsirolimus	AUC minskar med 56%	Kombinationen bör undvikas
pazopanib	Data saknas men AUC minskar sannolikt	Kombinationen bör undvikas
irinotekan	AUC för aktiv form kan minska med minst 50%	Kombinationen bör undvikas
erlotinib	AUC minskar med 69%	Kombinationen bör undvikas. Om sambehandling är nödvändig bör en dosökning för erlotinib övervägas, med noggrann säkerhetsövervakning.
sunitinib	AUC minskar med 46%	Kombinationen bör undvikas. Om sambehandling är nödvändig bör en dosökning för sunitinib övervägas, med noggrann säkerhetsövervakning.
sorafenib	AUC minskar med 37%	Risken för lägre plasmakoncentration av sorafenib skall beaktas
MEDEL VID SYRARELATERADE SYMTOM		
ranitidin	AUC minskar med 52%	Effekten av ranitidin bör monitoreras. Dosökning kan vara nödvändig

AUC – area under curve (totalexponering); i.v. – intravenös administrering; p.o. – peroral administrering

Trots att samtidig användning av isoniazid, pyrazinamid och rifampicin är vanligt och har terapeutiskt värde, kan kombinationen leda till ökad levertoxicitet.

Utsöndringen av gallröntgen-kontrastmedel kan försenas vid behandling med rifampicin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet:

Rifampicin har sannolikt potential att negativt påverka fertilitet.

Graviditet:

Rifampicin i höga doser har i djurstudier visat sig ha teratogena effekter (se avsnitt 5.3). Inga väl kontrollerade studier av rifampicin har utförts på gravida kvinnor. Rifampicin har rapporterats korsa placenta och återfinns i navelsträngsblod men effekten av rifampicin, ensamt eller i kombination med andra läkemedel mot tuberkulos, på det mänskliga fostret är inte känd. Rifampicin ska därför endast ges till gravida eller fertila kvinnor om den eventuella nyttan överstiger den eventuella risken för fostret. Om rifampicin ges under graviditetens sista veckor kan det orsaka postnatala blödningar hos modern och barnet. Behandling med vitamin K1 kan vara indicerad.

Amning:

Rifampicin utsöndras i modersmjölken. Patientens behov av behandling med rifampicin och fördelarna med amning måste vägas mot de potentiella riskerna för barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inverkan av rifampicin på förmågan att framföra fordon och att använda maskiner är liten eller måttlig.

4.8 Biverkningar

Mest vanligt är gastrointestinala biverkningar och allmän hudreaktion med rodnad (ca 5%).

Lever och gallvägar:

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

Asymtomatisk förhöjning i leverenzymmer (se avsnitt 4.4).

Sällsynta ($\geq 1/10\ 0000$, $< 1/1000$):

Hepatit eller gulsot, induktion av porfyri.

Centrala och perifera nervsystemet:

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

Trötthet, dåsigheit, huvudvärk, omtöckning, yrsel.

Sällsynta ($\geq 1/10\ 0000$, $< 1/1000$):

Ataxi.

Blodet och lymfsystemet:

Sällsynta ($\geq 1/10\ 0000$, $< 1/1000$):

Övergående leukopeni, eosinofili, agranulocytos. Trombocytopeni och trombocytopen purpura förekommer oftare under intermittent behandling än under kontinuerlig behandling; under kontinuerlig behandling är dessa biverkningar mycket sällsynta. Då rifampicin har administrerats hos patienter som haft purpura, har rapporter om hjärnblödning och dödsfall förekommit. (se avsnitt 4.4). Hemolys, hemolytisk anemi. Disseminerad intravaskulär koagulation har också rapporterats. Vitamin K-beroende koagulationsrubbnig.

Okänd frekvens:

Ögon:

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

Ögonrodnad, bestående missfärgning av mjuka kontaktlinser.

Sällsynta ($\geq 1/10\ 0000$, $< 1/1000$):

Synstörningar, svåra fynd och symptom, bl.a. exsudativ konjunktivit.

Magtarmkanalen:

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

Magsmärtor, illamående, aptitlöshet, väderspänning.

Sällsynta ($\geq 1/10\ 0000$, $< 1/1000$):

Diarré och kräkning, i enstaka fall erosiv gastrit och pseudomembranös kolit, pankreatit.

Njurar och urinvägar:

Sällsynta ($\geq 1/10\ 0000$, $< 1/1000$):

Ökning av ureakväve (BUN) och halten av urinsyra i blodet har rapporterats. Akut njursvikt som en följd av hemoglobinuri, hematuri, interstitiell nefrit, glomerulonefrit och tubulär nekros har rapporterats.

Hud och subkutan vävnad:

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

Rodnad, klåda med eller utan utslag, urtikaria.

Sällsynta ($\geq 1/10\ 0000$, $< 1/1000$):

Svåra hudreaktioner, t.ex. Stevens Johnsons syndrom och generaliserade överkänslighetsreaktioner, t.ex. exfoliativ dermatit, Lyells syndrom och pemfigoida reaktioner.

Okänd frekvens:

Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP).

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Sällsynta ($\geq 1/10\ 0000$, $< 1/1000$): Muskelsvaghet, myopati.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Sällsynta ($\geq 1/10\ 0000$, $< 1/1000$): Menstruationsrubbningsar (i yttersta fall amenorré).

Endokrina systemet:

Sällsynta ($\geq 1/10\ 0000$, $< 1/1000$): Induktion av kris hos patienter med Addisons sjukdom.

Psykiska störningar:

Sällsynta ($\geq 1/10\ 0000$, $< 1/1000$): Konfusion, psykos.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Röd missfärgning av kroppsvätskor och sekret, t.ex. urin, upphostningar, tårvätska, avföring, saliv och svett. Paradoxal läkemedelsreaktion (Återkomst eller uppkomst av nya symtom 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.).*

Sällsynta ($\geq 1/10\ 0000$, $< 1/1000$): Kollaps, chock, svullnad.

Okänd frekvens: Missfärgning av tänder.

* Incidens av paradoxal läkemedelsreaktion: Lägre frekvens rapporteras som 9,2 procent (53/573) (data mellan oktober 2007 och mars 2010) och högre frekvens rapporteras som 25 procent (19/76) (data mellan 2000 och 2010).

Sällsynta dödsfall i leversvikt har rapporterats framförallt vid kombination med andra läkemedel som pyrazinamid och isoniazid. Immunologiskt betingade systemreaktioner är sällsynta vid kontinuerlig dosering. Sällsynta fall av interstitiell nefrit, njurinsufficiens och akut njursvikt har rapporterats. Vid kliniska tecken på plötslig försämrad njurfunktion bör rifampicin omedelbart utsättas. Vid kronisk leversjukdom, alkoholism och hög ålder ökar risken för leverskada, i synnerhet när behandlingen kombineras med INH och/eller pyrazinamid.

Biverkningar av rifampicin som främst förekommer under intermittent behandling eller då behandlingen återupptas efter avbrott

Hos patienter som tar rifampicin med en dosering som är annan än daglig dosering eller som återupptar behandling med rifampicin efter ett tillfälligt avbrott kan ett förkylningsliknande syndrom uppkomma och det är synnerligen sannolikt att syndromet är av immunopatologiskt ursprung. Syndromet kännetecknas av feber, frossa och eventuellt huvudvärk, yrsel och muskuloskeletala smärta. I sällsynta fall kan detta "förkylningsliknande" syndrom följas av trombocytopeni, purpura, andtätta, astmaliknande anfall, hemolytisk anemi, chock och akut njursvikt. Dessa allvarliga komplikationer kan dock också tillstå utan föregående "förkylningssyndrom", vilket oftast sker då behandlingen återinförs efter ett tillfälligt avbrott eller då rifampicin ges bara en gång i veckan i höga doser (≥ 25 mg/kg). Då rifampicin ges i lägre doser (600 mg) 2-3 gånger per vecka, förekommer syndromet mer sällan, och dess incidens är då jämförbar med den incidens som observeras då läkemedlet ges dagligen (se avsnitt 4.4).

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
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Erfarenheter hos människa

Tecken och symtom

Illamående, kräkningar, buksmärtor, pruritus, huvudvärk och tilltagande letargi uppträder sannolikt en kort tid efter intaget. Vid svår leversjukdom kan medvetslöshet inträda. Leverenzymerna och/eller bilirubin kan öka tillfälligt. En brunröd eller orange färgning av hud, urin, svett, saliv, tårar och feces uppträder, med en intensitet som står i proportion till den mängd läkemedel som intagits. Ansiktsödem eller periorbitalt ödem har också rapporterats hos pediatrika patienter. Hypotoni, sinustakykardi, kammararytmier, kramper och hjärtstillestånd har rapporterats i några fall med dödlig utgång.

Den lägsta akuta letala eller toxiska dosen har inte fastställts med noggrannhet. Icke-fatala akuta överdoser hos vuxna har emellertid rapporterats vid doser om 9-12 g rifampicin. Hos vuxna har akut överdosering med dödlig utgång rapporterats vid doser om 14-60 g. I några av fallen av fatal och icke-fatal överdosering rapporterades alkohol användning eller tidigare alkoholmissbruk. Icke-fatala överdoser hos barn i ålder 1 till 4 år om 100 mg/kg i en eller två doser har rapporterats.

Behandling

Intensiva stödjande åtgärder ska sättas in och de enskilda symtomen behandlas efter hand som de uppkommer. Eftersom illamående och kräkningar är sannolika är ventrikelsköljning troligtvis att föredra framför induktion av kräkningar. När maginnehållet har tömts ut kan instillation av aktivt kol i magsäcken underlätta absorptionen av återstående läkemedel från magtarmkanalen. Antiemetika kan behövas för kontroll av svårt illamående och kräkningar. Forcerad diures (med mätning av in- och utvolym) gynnar utsöndringen av läkemedlet. Hemodialys kan vara till nytta hos vissa patienter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot mykobakterier, medel mot tuberkulos, antibiotika
ATC-kod: J04A B02.

Rifampicin är ett halvsyntetiskt antibiotikum ur rifamycingruppen med tuberkulocida egenskaper. Rifamycinernas verkningsmekanism grundar sig på en interferens med den DNA-avhängiga RNA-syntesen. Rifampicin är därför verksamt även mot stammar som är resistenta mot isoniazid, streptomycin och PAS. Liksom med andra tuberkulostatika kan resistenta mykobakterier utvecklas under behandling med Rimactan enbart, och preparatet får därför inte användas ensamt utan skall alltid ges i kombination med andra tuberkulostatika. Vid tbc-behandling har rifampicin den fördelen att ingen korsresistens föreligger mot tuberkulostatika från andra substansgrupper. Rifampicin har även effekt gentemot multiresistenta stammar och många atypiska mykobakterier, speciellt Runyons grupp 1. Känslighetsbestämningar bör dock göras i varje enskilt fall.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Rifampicin absorberas väl om det intas på fastande mage. Den biologiska tillgängligheten är ungefär 90 %. Plasmakoncentrationen efter engångsdos når sitt maximum inom 2-3 timmar och avklingar inom loppet av 8-12 timmar med en biologisk halveringstid på cirka 3 timmar. Då rifampicin är en potent enzyminducerare minskar vid upprepad dosering den biologiska tillgängligheten till cirka 70 % och halveringstiden till 1-2 timmar. Kliniska provningar har visat att den antituberkulösa effekten är

mycket god även när hela dagsdosen av Rimactan intas på en gång. Rifampicin distribueras snabbt till kroppsvätskor och vävnader (lungvävnad, kaverner, muskelvävnad). Koncentrationen i cerebrospinalvätskan är normalt låg, utom vid meningit. Rifampicin utsöndras övervägande via levern och vid total gallvägsocklusion förlängs därför halveringstiden upp till 15 timmar. Omvänt kan t o m vid total njurinsufficiens den renala delen av eliminationen fullständigt övertas av en intakt lever så att halveringstiden inte förlängs. Proteinbindningen i human plasma har beräknats till 75-80 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kromatidbrott har setts i blodceller behandlade med rifampicin och kromosomaberrationer har också registrerats i lymfocyter från behandlade patienter. I ett flertal andra studier har dock rifampicin inte visat några genotoxiska effekter vare sig *in vitro* eller *in vivo*.

Rifampicins karcinogena potential är ofullständigt dokumenterad. Hos honmöss av en stam känd för sin benägenhet att utveckla hepatom, sågs tumörer av denna typ efter 1 års dosering med 2-10 gånger terapeutisk dos. Den kliniska relevansen av detta fynd är okänd. Hos mus av annan stam (1 års behandling) och hos råttor (2 års behandling) sågs ingen tumorigen effekt. Rifampicin kan ge immunosuppression både hos människa och djur, vilket eventuellt kan underlätta tillväxt av tumörceller.

Vid orala doser av rifampicin på 15 till 20 gånger den humana dosen i gnagare har missbildningar (exvis gomspalt) rapporterats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll: laktosmonohydrat, kalciumstearat

Kapselhölje 150 mg: gelatin, titandioxid (E171), röd järnoxid (E172)

Kapselhölje 300 mg: gelatin, titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172)

Tryckfärg: Shellack, svart järnoxid (E172), propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blisterförpackning:

Förvaras vid högst 30°C.

Plastburk:

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVDC/PE/PVC/Al blister: 100 kapslar

PP-burk med lock av LDPE: 100 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

150 mg: 8455
300 mg: 48034

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

150 mg: 1970-05-22 / 2007-01-01
300 mg: 2012-07-12 / 2017-07-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-12