

Rifampicin Ebb (Parallellimporterat)

M R EF

Ebb Medical AB

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning 600 mg

Inga avvikelser.

Medel mot mykobakterier, medel mot tuberkulos, antibiotika

Visa information om det parallellimporterade läkemedlet

Aktiv substans:

Rifampicin

ATC-kod:

J04AB02

Läkemedel från Ebb Medical AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Rifadin® pulver och vätska till infusionsvätska, lösning 600 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-07-26.

Texten nedan hämtas från Fass-texten för Rifadin®, Sanofi AB, förutom avsnitten Innehåll och Förpackningsinformation som avser Rifampicin Ebb, Ebb Medical AB.

Indikationer

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

Kontraindikationer

Manifest ikterus samt vid överkänslighet mot rifamyciner.

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

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 Interaktioner).

Dosering

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 leverenzymerna, 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.

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 cytochrom 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 Biverkningar). Övervakning av förekomst av koagulopati rekommenderas för patienter med särskild blödningsrisk. Tillägg av vitamin K bör övervägas när så bedöms lämpligt (K-vitaminbrist, hypoprotrombinemi).

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

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

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

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

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 Biverkningar). 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 Rifadin 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.

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 Kontraindikationer).

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 koagulationsrubbnig, 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. 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.

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 administreringsätt 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 administreringsättet 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		
<i>ANTIVIRALA LÄKEMEDEL</i>		
antiretrovirala läkemedel (t.ex. zidovudin, sakvinavir, indinavir, efavirenz)	<p>↓ exponering för antiretrovirala läkemedel</p> <p>Rifampicin 600 mg dagligen reducerade zidovudinexponeringen (AUC) med 47% via induktion av UGT och aminering.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Med maraviroc, nevirapin och raltegravir har man sett AUC-minskningar för antiviralt läkemedel med 63%, 58% respektive 40% i kombination med rifampicin.</p>	<p>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.</p>

		<p>Försök att kompensera för minskningen genom dosökning eller boostring har inte tolererats väl, med hög incidens av levertoxicitet.</p> <p>Samtidig användning av rifampicin med saquinavir/ritonavir är kontraindicerat på grund av risk för allvarlig hepatocellulär toxicitet (se avsnitt Kontraindikationer)</p> <p>Effekten bör monitoreras vid samtidig användning av rifampicin med zidovudin.</p> <p>Efavirenz: Börja med standarddos, monitorering rekommenderas efter 2 veckors samtidig behandling.</p> <p>Nevirapin: Kombinationen bör undvikas.</p> <p>Maraviroc: Kombinationen bör undvikas. Om sambehandling är nödvändig bör dosökning övervägas.</p> <p>Raltegravir: Om samtidig behandling ej går att undvika kan fördubbling av dosen raltegravir övervägas hos vuxna.</p>
antivirala läkemedel mot hepatit C (t.ex. daklatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir)	<p>↓ exponering för antivirala läkemedel mot hepatit C</p> <p>Antivirala läkemedel mot hepatit C elimineras av olika läkemedelsmetaboliserande enzymer och transportörer som är mottagliga för induktion via rifampicin.</p> <p>Rifampicin 600 mg dagligen minskade exponeringen (AUC) för daklatasvir med 79%, simeprevir med 48%, sofosbuvir med 72% och daklatasvir med 79%.</p>	<p>Flertalet läkemedel mot hepatit C är kontraindicerade i kombination med rifampicin, eftersom dosjusteringar för att bibehålla effekten inte är möjliga.</p>
ANTIMYKOTISKA LÄKEMEDEL		
antimykotika (t.ex. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, terbinafin)	↓ exponering för antimykotika	Samtidig användning av rifampicin med itrakonazol eller

	Rifampicin 600 mg dagligen reducerade exponering (AUC) för flukonazol med cirka 23%, itraconazol med 88%, ketokonazol med cirka 80% och vorikonazol med 96%. Eftersom terbinafin är ett substrat för cytokrom P450 kan exponeringen av terbinafin minska vid samtidig administrering av rifampicin.	ketokonazol bör undvikas. Samtidig användning med vorikonazol är kontraindicerad. Vid samtidig användning med flukonazol eller terbinafin bör effekten av flukonazol/terbinafin monitoreras.
<i>ANTIBAKTERIELLA LÄKEMEDEL</i>		
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.
<i>MALARIAMEDEL</i>		
atovakvon	↓ exponering för atovakvon	Kombinationen bör undvikas.

	AUC för atovakvon minskar med 50 % vid samtidig behandling med rifampicin. Samtidigt ökar rifampicins AUC med 30%.	
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 C_{max} 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 metabolisera avseende CYP2D6).	Effekten av opioiden bör monitoreras och dosökning kan behövas. Den analgetiska effekten av morfin bör monitoreras och morfidoser 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 som står på enzyminducerande läkemedel.	Kombinationen bör undvikas.
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%.	Vid samtidig behandling med fenytoin och rifampicin

	AUC för valproinsyra minskar.	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 övervägas.
benzodiazepiner (t.ex. diazepam)	↓ exponering för diazepam Rifampicin 600 mg och 1200 mg dagligen minskade AUC för diazepam med 77% respektive 73%.	Samtidig användning av rifampicin med diazepam bör undvikas.
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.
IMMUNO-SUPPRESSIVA LÄKEMEDEL		

immunosuppressiva (t.ex. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus)	<p>↓ exponering för immunosuppressiva</p> <p>Ciklosporin och takrolimus är substrat för CYP3A4 och P-gp.</p> <p>AUC för oralt ciklosporin minskade med 70% vid samtidig administrering av rifampicin 600 mg dagligen.</p> <p>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.</p>	<p>Vid samadministrering är noggrann monitorering av plasmakoncentrationerna av ciklosporin respektive takrolimus nödvändig och vid behov ska dosen justeras.</p> <p>Kombination med sirolimus bör undvikas.</p> <p>Samtidig användning med everolimus bör undvikas men om patienten behöver båda läkemedlen, bör en ökning av everolimusdosen övervägas.</p>
KARDIOVASKULÄRA LÄKEMEDEL		
antiarytmika (t.ex. disopyramid, propafenon)	<p>↓ exponering för antiarytmika läkemedel</p> <p>Rifampicin 600 mg dagligen minskade exponeringen (AUC) för propafenon med 83%. Data saknas med disopyramid men AUC minskar sannolikt.</p>	Effekten bör monitoreras och dosökning kan vara nödvändig.
betablockerare	<p>↓ exponering för betablockerare</p> <p>Rifampicin 600 mg dagligen minskade exponeringen (AUC) för metoprolol med 33% och ökade clearance av propranolol med 169%.</p>	Kombinationen kan kräva dosanpassning.
kalciumkanalblockerare (t.ex. diltiazem, nifedipin, verapamil, amlodipin)	<p>↓ exponering för kalciumkanalblockerare</p> <p>Kalciumkanalblockerare är primärt substrat för CYP3A4.</p> <p>Vid samtidig administrering med rifampicin minskade nifedipins exponering i genomsnitt med 97%.</p> <p>Rifampicin 600 mg dagligen minskade exponeringen (AUC) för oralt verapamil med 93%.</p> <p>Data saknas för amlodipin, men AUC minskar sannolikt</p>	<p>Användning av rifampicin i kombination med nifedipin eller oralt nimodipin är kontraindicerad. Samtidig användning av rifampicin med oralt verapamil eller isradipin bör undvikas.</p> <p>Effekten av amlodipin bör monitoreras vid samtidig användning. Dosökning kan vara nödvändig.</p>
hjärtglykosider	<p>↓ exponering för hjärtglykosider</p> <p>Rifampicin 600 mg dagligen minskade biotillgängligheten för oralt digoxin med 30% troligen pga induktion av P-gp.</p>	Effekt och plasmakoncentrationer av digoxin bör monitoreras och dosökning kan vara nödvändig.
losartan	↓ exponering för losartan and dess aktiva metabolit	Den kliniska relevansen av detta är oklar. Effekten

	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%.	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 Rifampicin 600 mg dagligen minskade exponeringen (AUC) för S-warfarin med 74%.	Vid in- och utsättning av rifampicin krävs tät monitorering och dosjustering av warfarin.
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		
	↓ exponering för tamoxifen och toremifen	

antiöstrogener (t.ex. tamoxifen, 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.
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-HT ₃ receptor antagonister (t.ex. ondansetron)	↓ exponering för ondansetron Ondansetron metaboliseras av flera CYP-enzymmer. Rifampicin 600 mg dagligen minskade exponeringen (AUC) av oralt administrerat ondansetron med 65%.	Effekten av ondansetron bör övervakas. Dosökning kan vara nödvändig.

tiazolindioner (t.ex. pioglitazon)	↓ exponering för pioglitazon Pioglitazon metaboliseras huvudsakligen av CYP2C8. Rifampicin minskade exponering för pioglitazon (AUC) med 54%.	Pioglitazondosen kan behöva ökas när rifampicin ges samtidigt. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen skall övervägas.
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

Effekt av andra läkemedel på rifampicin

Antacida kan minska absorptionen av rifampicin. Rifadin 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 avsnitt Varningar och försiktighet). Rifadin kan försämma gallutsöndringen av kontrastmedel som används för åskådliggörande av gallblåsan, beroende på konkurrerande gallutsöndring. Därför bör dessa tester utföras innan morgondosen av Rifadin.

Graviditet

Kategori II.

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 skelettmisbildningar. Gravida eller kvinnor i fertil ålder 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

Grupp C.

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

Trafik

Inga effekter har observerats.

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 ($< 10\ 000$), 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 koagulationsrubbnig.
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 Rifadin 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.
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 nekrolis, DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome) (se avsnitt Varningar och försiktighet), klåda med eller utan utslag, urtikaria, överkänslighetsreaktioner, pemfigoida reaktioner, missfärgning av svett.
Muskuloskeletal 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, blodvällning, blödning.
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	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: Menstruationsrubbingar
Psykiska störningar	Ingen känd frekvens: Psykos
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Ingen känd frekvens: Postpartumblödning, fetomaternal blodpassage.

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

Trombocytopeni med eller utan purpura kan förekomma, vanligtvis i samband med intermitterande behandling. Det är reversibelt om behandlingen avbryts så snart purpura förekommer. Cerebrala blödningar och dödsfall har rapporterats när behandling med Rifadin 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.


Överdoser

Illamående, kräkningar, magsmärtor, klåda, huvudvärk och tilltagande trötthet uppkommer snabbt. Medvetslöshet 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, ventrikulärrytm, 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. Se överdoseringskapitlet, , på Fass.se.

Farmakodynamik

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 svårösligt 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 (Rifadin 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.

Farmakokinetik

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%.

Innehåll

Avsnittet gäller för: Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning 600 mg
Visa läkemedlets innehåll

Blandbarhet

Rifadin ska inte blandas med andra spädningvätskor än de som anges i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för rifampicin är framtagen av företaget Sanofi AB för Rifadin®

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av rifampicin kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att rifampicin är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Rifampicin har hög potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/l}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.044 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 293,40 kg (total sold amount API in Sweden year 2017, data from IQVIA)

R = 0% removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (Ref I)

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (Ref I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Acute toxicity:

Water flea, *Daphnia magna*:

EC₅₀ 48 h (immobility): 3 300 000 µg/L

Protocol: Specific: IRSA CNR

Internal report (Ref II)

Other ecotoxicity data:

PNEC (acute toxicity) = $3\,300\,000/1000 = 3\,300\ \mu\text{g/L}$.

The PNEC ($\mu\text{g/L}$) was calculated using results from only available toxicity endpoint (*Daphnia magna* acute toxicity, $\text{EC}_{50} = 3\,300\,000\ \mu\text{g/L}$) and an assessment factor of 1000, to add a safety margin to the toxicity endpoint.

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

$\text{PEC/PNEC} = 0.044/3\,300 = 1,33 \cdot 10^{-5}$

Since the PNEC was calculated with available results for one trophic level only, the data are considered insufficient for adequately assessing the impact on the environment, hence justifies the phrase "*risk of environmental impact of rifampicin cannot be excluded, since there is not sufficient ecotoxicity data available*".

Degradation

No data available. "*The potential for persistence of rifampicin cannot be excluded, due to lack of data.*"

Bioaccumulation

Rifampicin has high potential for bioaccumulation based on a calculated Log Kow = 4.24.

(Method: US EPA; Estimation Program Interface (EPI) Suite. Ver.3.11. June 10, 2003.)

(Ref III)

Excretion

After absorption, rifampin is rapidly eliminated in the bile, and an enterohepatic circulation ensues. During this process, rifampin undergoes progressive deacetylation so that nearly all the drug in the bile is in this form in about 6 hours. This metabolite has 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 as unchanged drug. (Ref IV)

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency, 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- II. Internal report, Lepetit S.p.A. Stabilimento di Brindisi: Ecotossicità di alcuni prodotti puri: Test Dafnia, valutazione di IC50a 24 e 48 ore. Report # 98-007, March 1998. OECD protocols in combination with an Italian protocol developed by the IRSA CNR (Institute of Water Research and the National Board of Research).
- III. US EPA; Estimation Program Interface (EPI) Suite. Ver.3.11. June 10, 2003. Available from, as of April 8, 2004: <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitedl.htm>
- IV. Rifater® package insert, Sanofi-Aventis U.S., April 2013.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

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 5%: upp till 8 timmar
- Vatten för injektionsvätskor (10 ml) som sedan späts i natriumklorid 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.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

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 Rifadin 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 Rifadin som beräknas administreras och blanda därefter med 500 ml lämplig infusionslösning. Exempel på infusionslösningar med vilka Rifadin stamlösning är blandbar: glukos 5%, glukos 10%, natriumklorid, mannitol 15%, peritonealdialyslösning med glukos, Ringer-acetat. Vid peritonealdialys blandas stamlösningen med 1-2 liter dialyslösning.

Endast klara lösningar skall användas.

Förpackningsinformation

MT-nummer 56079

Parallellimporteras från Österrike

RIFAMPICIN EBB

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning 600 mg

1 styck kombinationsförpackning (fri prissättning), EF