

## PREPARATOMTALE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

RIMACTAN 150 mg kapsel, hard

RIMACTAN 300 mg kapsel, hard

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 kapsel inneholder: Rifampicin 150 mg eller 300 mg

Hjelpestoff med kjent effekt: laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

### 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

*150 mg:* Hard, ugjennomsiktig, rødbrun gelatinkapsel (Nr. 2) merket "150" på den ene siden og "NG" på den andre. Trykkfarge: Svart.

*300 mg:* Hard, ugjennomsiktig, gelatinkapsel (Nr. 1) med brun topp og rødbrun bunn. Kapselen er merket "300" på den ene siden og "NG" på den andre. Trykkfarge: Svart.

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjoner

Tuberkulose.

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

##### Dosering

Voksne som veier mindre enn 50 kg: 450 mg daglig.

Voksne som veier mer enn 50 kg: 600 mg daglig.

##### *Pediaterisk populasjon*

Barn ( $\geq$  3 måneders alder): 15 (10–20) mg/kg daglig.

Maksimal daglig dose skal ikke overskride 600 mg, både for voksne og barn.

Barn yngre enn 3 måneder

Det kan ikke gis noen doseringsanbefalinger på grunn av manglende spesifikke data.

##### Administrasjonsmåte

For å sikre optimal absorpsjon skal rifampicin inntas på fastende mave, dvs. minst ½ time før måltid.

#### 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet for virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Ikterus.
- Samtidig bruk av vorikonazol og proteasehemmere, unntatt ritonavir, når det gis full dose eller 600 mg to ganger daglig, se punkt 4.5.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

For å hindre utvikling av resistente bakterier skal rifampicin alltid kombineres med andre antibiotika/kjemoterapeutika i behandling av infeksjoner.

Alle tuberkuløse pasienter må ha forhåndsmålinger av leverfunksjon.

##### *Intermitterende behandling*

"Flu"-syndrom (se 4.8-Bivirkninger) sees hovedsakelig ved intermitterende behandling og kan være et forstadium til alvorlige komplikasjoner som trombocytopeni, purpura, hemolytisk anemi, dyspné og astmalignende anfall, sjokk og nyresvikt. Muligheten for bytte til daglig behandling bør i tilfelle vurderes. Et slikt bytte må alltid gjøres hvis "flu"-syndromet oppstår i en relativt alvorlig form, og hvis noen av de ovennevnte alvorlige komplikasjoner oppstår, må behandlingen straks avbrytes og ikke gjenopptas. Ved overgang fra intermitterende til daglig behandling skal dosen økes gradvis. 75–150 mg gis første dag, og terapeutisk dose bør nås innen 3–4 dager. I denne perioden bør nyrefunksjonen overvåkes nøye. Mulige immunpatologiske reaksjoner kan dempes ved hjelp av kortikosteroider.

##### *Gjenopptatt behandling etter avbrudd*

Siden alvorlige reaksjoner som sjokk og nyresvikt kan oppstå i sjeldne tilfeller ved gjenopptagelse av behandlingen, må dosen økes gradvis og pasienten følges nøye (se intermitterende behandling).

##### *Premature og nyfødte barn*

Brukes kun i nødstilfeller og med ytterste forsiktighet hos disse pasientene, siden leveren ennå ikke er fullstendig utviklet.

##### *Lever sykdommer, underernæring, høyt alkoholinntak*

Rifampicin metaboliseres i leveren. Siden rifampicin hovedsakelig skilles ut via gallen må det utvises forsiktighet med behandling av pasienter med leversykdommer.

Hos pasienter med kroniske leversykdommer, såvel som hos kroniske alkoholikere og underernærte pasienter, må terapeutisk nytteeffekt av kombinasjonsbehandling med rifampicin veies mot mulig risiko. Dette gjelder spesielt kombinasjonen av isoniazid og/eller pyrazinamid med rifampicin. Ved alvorlig leversvikt eller gulsott kan det være nødvendig å redusere dosen (se 4.8 Bivirkninger). Hos disse pasientene, må nøye overvåking av leverfunksjonen, spesielt serum glutamat pyruvat transaminase (SGPT/ALAT) og serum glutamat oksalat transaminase (SGOT/ASAT) utføres før behandling og gjentas ukentlig eller annenhver uke mens behandlingen pågår. Hvis det oppstår tegn på hepatocellulær skade, må rifampicin avsluttes.

Rifampicin må avsluttes hvis det oppstår signifikante kliniske endringer i leverfunksjonen. Behovet for andre former antituberkuløs behandling og et annet regime bør vurderes. Hvis rifampicin gis på nytt etter at leverfunksjonen har gått tilbake til det normale, bør leverfunksjonen overvåkes daglig til vedlikeholdsdosen er etablert. Dette bør følges av ukentlig testing i to uker og testing hver andre uke de neste seks uker. Leverfunksjon bør deretter overvåkes periodisk.

### *Porfyri*

På grunn av dets enzyminduserende effekt, må rifampicin brukes med ytterst forsiktighet hos pasienter med porfyri. Dette fordi aktivering av deltaaminolevulinsyresyntetase kan føre til akutt manifestasjon av porfyrien.

### *Hematologi*

Hematologisk status bør overvåkes ved langvarig behandling og hos pasienter med leversykdom. Rifampicin bør avsluttes permanent hvis de oppstår trombocytopeni eller purpura.

### *Prevensjon*

Graviditet må utelukkes under behandlingen og ikke-hormonelle prevensjonsmidler bør benyttes (se punkt 4.5 – Interaksjoner).

### *Tester som bør utføres*

Ved langvarig behandling bør blodanalyser og leverfunksjonstester utføres periodevis, og ved baseline hvis mulig.

Rifampicin har enzyminduksjonsegenskaper som kan forsterke metabolismen av endogene substrater inkludert hormoner fra binyrer og skjoldbruskkjertel, og vitamin D. Isolerte rapporter har forbundet forverring av porfyri med administrasjon av rifampicin.

Kapslene inneholder laktose og bør ikke brukes av pasienter med sjelden, alvorlig galaktoseintoleranse, laktosemangel (Lapp-laktosemangel) eller glukose/galaktosemalabsorpsjon.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### *Påvirkningen av andre legemidler på rifampicin:*

Følgende legemidler reduserer biotilgjengeligheten av rifampicin når de gis samtidig peroralt:

- antacida, opiat, antikolinerge legemidler
- ketokonazol
- paraaminosalisylsyre PAS-preparater som inneholder bentonit

For å unngå interaksjon, bør rifampicin administreres få timer før disse preparatene.

### *Påvirkningen av rifampicin på andre legemidler:*

Rifampicin har en kraftig induserende effekt på endoteliale ekskresjonsproteiner og på cytokrom P450-enzymssystemet i leveren. Følgene er minsket tarmabsorpsjon og/eller øket metabolisme av visse andre legemidler, med påfølgende redusert effekt av disse.

### ***Ved vurdering av innvirkningen av rifampicin på konsentrasjonene av andre samtidig administrerte legemidler, anbefales følgende:***

#### *Bruk av følgende legemidler samtidig med rifampicin er kontraindisert:*

Vorikonazol og proteasehemmere, unntatt ritonavir, når det gis full dose eller 600 mg to ganger daglig (se punkt 4.3).

#### *Bruk av følgende legemidler samtidig med rifampicin anbefales ikke:*

- Nevirapin, simvastatin, p-piller og ritonavir (når de gis i lave doser som en booster kan en markert reduksjon av plasmakonsentrasjonen forekomme) (se punkt 4.4)
- Antivirale midler mot hepatitt C (f.eks. daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir)

*Bruk av følgende legemidler samtidig med rifampicin krever at forsiktighet utvises ved å overvåke spesifikke parametere eller ved klinisk overvåking:*

- Analgetika (f.eks. metadon, narkotiske analgetika, morfin, etoricoxib, rofecoxib)
- Antiarytmika (disopyramid, mexiletin, kinidin, propafenon, tokainid, lorkainid)
- Antibakterielle midler (f.eks. kloramfenicol, klaritromycin, dapson, doxycyclin, fluorokinoloner, telitromycin, linezolid, p-aminosalisylsyre)
- Antikoagulanter (f.eks. kumariner)
- Antidiabetika
- Antiepileptika (f.eks. fenytoin, tiagabin, karbamazepin)
- Antisoppmidler (f.eks. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, terbinafin)
- Antipsykotika (f.eks. haloperidol, klozapin, aripiprazol)
- Antivirale midler (f.eks. saquinavir, indinavir, efavirenz, amprenavir, nilfinavir, atazanavir, lopinavir, nevirapin, zidovudin)
- Anxiolytika og hypnotika (f.eks. diazepam, benzodiazepiner, buspiron, zopiklon, zolpidem, zaleplon)
- Atovakvon
- Barbiturater (f.eks. heksobarbital)
- Betablokkere (f.eks. bisoprolol, propranolol, metoprolol, carvedilol (på grunn av bruk ved hjertesvikt og sin lave terapeutiske margin ved denne indikasjonen))
- Kalsiumkanalblokkere (f.eks. amlodipin, diltiazem, nifedipin, verapamil, nimodipin, isradipin, nicardipin, nisoldipin)
- Kortikosteroider (Addisonpasienter kan utvikle krise, forverring av pemfigus kan forekomme, behandling av kortikosteroidavhengig astma kanvanskeligjøres eller bli umulig)
- Hjerteglykosider (digitoksin, digoksin)
- Cimetidin
- Klofibrat
- Cytostatika (f.eks. imatinib, gefitinib, irinotecan)
- Diuretika (f.eks. eplerenon)
- Østrogen, progestogener
- Fexofenadin
- Hormonantagonister (antiøstrogener f.eks. tamoksifen, toremifen, gestrinon)
- Immunosuppressive midler (f.eks. ciklosporin, sirolimus, takrolimus, leflunomid, azatioprin)
- Losartan, imidapril, enalapril
- Praziquantel
- Kinin
- Selektive 5-HT<sub>3</sub> reseptorantagonister (f.eks. ondansetron, tropisetron)
- Statiner metaboliserte av CYP 3A4 (f.eks. simvastatin)
- Fluvastatin
- Systemiske hormonelle p-piller
- Teofyllin
- Tyroideahormoner (f.eks. levotyrosin)

Selv om samtidig behandling med isoniazid, pyrazinamid og rifampicin er vanlig og terapeutisk gunstig kan det øke risikoen for levertoksisitet.

Rifampicin kan forsinke utskillelsen i galle av kontrastmiddel brukt ved røntgen av galleblæren.

Mikrobiologiske metoder til bestemmelse av folsyre og vitamin B12 i serum, vil ikke kunne benyttes hos pasienter som behandles med rifampicin.

Rifampicin forårsaker midlertidig kompetitiv hemming av bromsulftaleinutskillelsen. For å unngå falskt positivt resultat bør bromsulftaleintesten utføres om morgenen før inntak av rifampicin.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### *Prevensjon hos menn og kvinner*

Ikke-hormonelle prevensjonsmidler bør benyttes for å unngå graviditet under behandling med rifampicin (se punkt 4.5).

##### *Graviditet*

Ved svært høye doser til dyr er det vist at rifampicin har teratogene effekter (se punkt 5.3). Det finnes ingen velkontrollerte studier av rifampicin hos gravide kvinner. Det er rapportert at rifampicin krysser placentabarrieren og er funnet i navlestrengsblod, men effekten av rifampicin, alene eller i kombinasjon med andre legemidler mot tuberkulose, på foster hos mennesker er ukjent. Hos gravide kvinner eller kvinner som kan få barn, skal derfor rifampicin brukes kun dersom potensiell nytte berettiger potensiell risiko for fosteret. Når rifampicin blir administrert i løpet av svangerskapets siste uker, kan det forårsake post-natal blødning hos moren og spedbarnet, og behandling med vitamin K1 kan være indisert.

##### *Amming*

Rifampicin går over i morsmelk i små mengder, med melk:plasma-forhold på 0,2. Det er lite sannsynlig at barn som ammes blir påvirket.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### ***Bivirkninger av rifampicin som kan oppstå ved kontinuerlig daglig eller intermitterende behandling***

##### *Hud- og underhudssykdommer:*

Vanlige (>1/100, <1/10):

Rødming, kløe med eller uten utslett, urticaria.

Sjeldne (>1/10,000, <1/1,000):

Overfølsomhetsreaksjoner i huden, f. eks. eksfoliativ dermatitt, Lyells syndrom og pemfigoide reaksjoner.

##### *Øyesykdommer:*

Vanlige (>1/100, <1/10):

Rødhet i øynene, permanent misfarging av myke kontaktlinser.

Sjeldne (>1/10,000, <1/1,000):

Synforstyrrelser, alvorlige tegn og symptomer som for eksempel eksudativ konjunktivitt.

##### *Gastrointestinale sykdommer:*

Vanlige (>1/100, <1/10):

Anoreksi, kvalme, magesmerter, oppblåsthet.

Sjeldne (>1/10,000, <1/1,000):

Oppkast, diaré. Erosiv gastritt og pseudomembranøs kolitt. Pankreatitt.

##### *Sykdommer i lever og galleveier:*

Vanlige (>1/100, <1/10):

Asymptomatisk økning i leverenzymmer (se punkt 4.4).

Sjeldne (>1/10,000, <1/1,000): Introduksjon av porfyri. Hepatitt eller gulsott inkludert alvorlige livstruende hepatiske reaksjoner slik som leversvikt og akutt fulminant hepatitt. I svært sjeldne tilfeller ble dødelig utfall observert. Herunder bør hensyn også tas til levertoksisitet fra kjemoterapeutika, som isoniazid og pyrazinamid, som brukes i kombinasjon med rifampicin (se punkt 4.4).

*Sykdommer i nyre og urinveier:*

Sjeldne (>1/10,000, <1/1,000): Interstitiell nefritt, nyreinsuffisiens og akutt nyresvikt er rapportert. Disse tilfellene har vanligvis blitt vurdert som overfølsomhetsreaksjoner og er reversible når rifampicinbehandlingen avbrytes og adekvat behandling settes inn.

*Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:*

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data): Myopati

*Nevrologiske sykdommer:*

Vanlige (>1/100, <1/10): Tretthet, døsighet, hodepine, ørhet, svimmelhet.

Sjeldne (>1/10,000, <1/1,000): Ataksi, muskelsvakhet.

*Psykiatriske lidelser:*

Sjeldne (>1/10,000, <1/1,000): Mental forvirring

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data): Psykose.

*Sykdommer i blod og lymfatiske organer:*

Sjeldne (>1/10,000, <1/1,000): Forbigående leukopeni, eosinofili, agranulocytose. Trombocytopeni og trombocytopenisk purpura blir sett hyppigere med intermittent behandling enn med kontinuerlig daglig behandling, der det kun oppstår i svært sjeldne tilfeller. Når administreringen av Rifampicin fortsetter etter forekomst av purpura, er det rapportert hjerneblødning og død. (se punkt 4.4). Hemolyse, hemolytisk anemi.

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data): Disseminert intravaskulær koagulasjon.

*Endokrine sykdommer:*

Sjeldne (>1/10,000, <1/1,000): Utløsning av krise hos Addison-pasienter (se pkt. 4.5).

*Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:*

Sjeldne (>1/10,000, <1/1,000): Menstruasjonsforstyrrelser (i ekstreme tilfeller amenoré).

*Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:*

Vanlige (>1/100, <1/10):	Rød misfarging av kroppsvæsker og sekreter, som f.eks. urin, sputum, tåreflod, avføring, spytt og svette.
Sjeldne (>1/10,000, <1/1,000):	Kollaps, sjokk, ødem.

***Bivirkninger av rifampicin som hovedsakelig forekommer ved intermitterende behandling eller ved gjenopptatt behandling etter midlertidig avbrudd:***

Hos pasienter som ikke mottar daglig behandling med rifampicin, eller hos pasienter som starter en ny behandling etter et midlertidig avbrudd, kan et influensalignende syndrom ("flu"-syndrom) oppstå. Dette syndromet er trolig av immunpatologisk opprinnelse, og kjennetegnes ved feber, skjelving og iblant hodepine, svimmelhet og smerter i muskel/skjelett-systemet. I mindre vanlige tilfeller kan "flu"-syndromet etterfølges av trombocytopeni, purpura, dyspné, astmalignende anfall, hemolytisk anemi, sjokk og akutt nyresvikt. Disse alvorlige komplikasjonene kan imidlertid også oppstå plutselig uten forutgående "flu"-syndrom. Hovedsakelig skjer dette når behandlingen gjenopptas etter et midlertidig avbrudd eller når rifampicin gis i høye doser ( $\geq 25$  mg/kg) én gang i uken. Når rifampicin gis i lavere doser (600 mg 2–3 ganger i uken), opptrer syndromet sjeldent, og insidensen kan da sammenlignes med den som ses ved daglig administrering (se også 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

Symptomer

Kvalme, oppkast, abdominal smerte, pruritus, hodepine og økende letargi vil sannsynligvis forekomme i løpet av kort tid etter akutt inntak. Bevissthetstap kan forekomme dersom det foreligger alvorlig leversykdom. Forbigående økt nivå av leverenzymene og/eller bilirubin kan forekomme, samt forstørret lever, mulig akutt lungeødem og omtåketet. Hud, urin, svette, spytt, tårer og avføring vil bli rødbrunt eller oransje, og fargeintensiteten er proporsjonal med mengden som er inntatt. Det er også rapportert ødem i ansiktet eller rundt øynene hos pediatriske pasienter. Hypotensjon, sinustakykardi, ventrikkelarytmi, kramper og hjertestans er rapportert i noen fatale tilfeller.

Den minste akutte letale eller toksiske dosen er ikke klart fastslått. Ikke-fatale, akutte overdoser hos voksne er rapportert etter doser i området 9 til 12 g rifampicin. Fatale, akutte overdoser hos voksne er rapportert ved doser i området 14-60 g. Alkohol eller tidligere alkoholmisbruk var relatert til noen av de fatale og ikke-fatale tilfellene som er rapportert.

Det er rapportert ikke-fatale overdoser på 100 mg/kg (i én eller to doser) hos pediatriske pasienter i alderen 1 til 4 år.

Behandling

Intensiv støttebehandling skal igangsettes, og individuelle symptomer skal behandles ettersom de oppstår. Siden det sannsynligvis foreligger kvalme og oppkast, er ventrikkeltømming foretrukket fremfor induksjon av emese. Etter oppsuging av mageinnholdet kan tilførsel av en aktiv kullsuspesjon til magesekken bidra til å absorbere gjenværende legemiddel fra gastrointestinalkanalen. Antiemetika kan være nødvendig for å behandle kraftig kvalme og oppkast. Aktiv diurese (med målt inntak og utskilling) vil bidra til å fremme utskillelsen av legemidlet. Hemodialyse kan være nyttig hos noen pasienter. Drenering av galle hvis nødvendig ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Vær oppmerksom på at andre legemidler som brukes i kombinasjon med rifampicin også kan ha blitt overdosert og dermed nødvendiggjøre tillegg av andre spesifikke tiltak.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibiotika mot tuberkulose, ATC-kode: J04A B02

#### *Virkningsmekanisme:*

Rifampicin hemmer DNA-avhengig RNA-polymerase hos sensitive bakteriestammer, men uten å påvirke det korresponderende mammalske enzymet. På grunn av den relativt raske ett-trinns seleksjon av resistente bakterier, skal ikke preparatet brukes som monoterapi ved behandling av åpenbare infeksjoner. Bakterier som er resistente mot rifampicin, viser ingen kryssresistens med andre antibiotika enn rifamyciner.

#### *Farmakodynamiske effekter:*

Rifampicin er et rifamycin antibiotika som utøver baktericid effekt på *Mycobacterium tuberculosis* både *in vitro* og *in vivo*, mens effekten på andre atypiske stammer av *Mycobacterium* varierer. Spekteret av baktericid effekt omfatter også *M.lepra* og ulike Gram-positive og Gram-negative bakterier.

"Minimum inhibitory concentration" (MIC) *in vitro* for *M.tuberculosis* er 0,005-0,2 µg/ml. Den baktericide virkningen er rettet mot mikroorganismer som er lokalisert både ekstra- og intracellulært.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

#### *Absorpsjon:*

Rifampicin absorberes raskt og fullstendig. Maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 10 µg/ml nås etter 2–3 timer når preparatet tas på fastende mage. Samtidig inntak av mat reduserer absorpsjonen av rifampicin.

#### *Distribusjon:*

Tilsynelatende distribusjonsvolum er 1,6 l/kg hos voksne og 1,1 l/kg hos barn. Proteinbinding: 84–91 %. Penetrerer raskt til ulike kroppsvæsker og vev, inkludert benvev. Rifampicin krysser kun blod-hjernebarrieren ved meningitt, men konsentrasjonen i cerebrospinalvæsken kan forbli høyere enn MIC for *M.tuberculosis* i opptil 2 måneder ved kontinuerlig behandling med 600 mg/døgn.

Rifampicin krysser placenta og utskilles i morsmelk. Barn som ammes vil likevel ikke motta mer enn 1 % av normal terapeutisk dose.

#### *Metabolisme:*

Rifampicin metaboliseres i leveren. Hovedmetabolitten, 25-O-deacetylrifampicin, er mikrobiologisk aktiv og i likhet med rifampicin, gjennomgår også denne enterohepatisk sirkulasjon. Rifampicin induserer sin egen metabolisme.

#### *Utskillelse:*

Halveringstiden i plasma øker med økende doser, og er bestemt til ca. 2,5 timer, 3–4 timer og 5 timer etter enkeltdoser på henholdsvis 300 mg, 600 mg og 900 mg. Etter få dager vil biotilgjengeligheten av rifampicin avta, og halveringstiden faller til 1–2 timer etter gjentatte doser på 600 mg. På grunn av den enzyminduserende effekten, akselererer rifampicin sin egen metabolisme. Resultatet er at systematisk clearance, som utgjør ca. 6 l/time etter den første dosen, øker til ca. 9 l/time etter gjentatt dosering.



Selv om utskillelsen hovedsakelig skjer via gallen (metabolitten deacetylrifampicin utgjør 80 % av utskilt legemiddel), gjenfinnes også rifampicin i urin. I doseområdet 150–900 mg, vil 4–18 % (doseavhengig) av dosen utskilles via urinen i utforandret form.

Plasmakonsentrasjonen av rifampicin er sammenlignbar hos eldre og yngre pasienter.

Ved nedsatt nyrefunksjon vil halveringstiden kun forlenges ved doser over 600 mg daglig. Forutsatt at utskillelsen fra leveren er normal, behøver ikke dosen reduseres til under 600 mg daglig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Rifampicin fjernes ved peritoneal eller hemodialyse. Dosejusteringer er ikke nødvendig under dialyse.

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon stiger plasmakonsentrasjonen og halveringstiden forlenges. Det kan derfor være nødvendig å justere dosen hos pasienter med alvorlig svekket leverfunksjon.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

#### *Reproduksjonstoksisitet*

Hos drektige mus, rotter og kaniner ble det ved doser over 150 mg/kg/dag sett embryotoksisitet. Hos rotte og mus ble det i samme doseområde også sett misdannelser (spina bifida og ganespalte).

#### *Karsinogenitet*

Det er begrensede bevis for at rifampicin virker karsinogent i forsøksdyr. Etter oral administrering i to musestammer, ble det kun observert signifikante økninger i benigne og maligne levercelltumorer hos hunndyr i den ene stammen (kjent for å være mottagelig for hematomer) etter 1 års behandling med rifampicin i doser tilsvarende 2-10 ganger den maksimale kliniske dosen. Det ble ikke observert tegn på karsinogenitet hos hunndyr i den andre stammen eller hos hanndyr fra noen av stammene, og heller ikke hos rotter av begge kjønn som ble behandlet i 2 år.

#### *Mutagenisitet*

Rifampicin viste ingen mutagene effekter i ulike korttidstester utført *in vitro* og *in vivo* i forsøksdyr. En svak økning i forekomsten av kromosomavvik kan ses i humane blodcellkulturer, alt etter hvilken metode som benyttes.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Kapsler: kalsiumstearat; laktosemonohydrat; gelatin; titandioksid (E 171); jernoksid (E 172)  
Fargestoff: skjellakk, IMS 74 OP; jernoksid (E 172); vann, rensset; propyleneglycol; industriell metylert sprit 74 OP; isopropylalkohol.

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30°C.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVDC/PE/PVC-aluminium blisterpakning i eske inneholdende 100 kapsler.

Hvit, ugjennomsiktig polypropylenboks med polyetylenlokk, inneholdende 100 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Østerrike

## **8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

*150 mg:* MTnr. 5361

*300 mg:* MTnr. 5515

## **9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: *150 mg:* 30. januar 1969  
*300 mg:* 13. august 1970

Dato for siste fornyelse: *150 mg:* 30. januar 2009  
*300 mg:* 6. oktober 2010

## **10 OPPDATERINGSDATO**

20.04.2021