

Rimstar®

M R F

Sandoz AS

Filmdragerad tablett 150 mg/75 mg/400 mg/275 mg
(bruna, ovala och bikonvexa, 9,6×22,2 mm)

Kombination av läkemedel för behandling av tuberkulos

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Etambutol

Isoniazid

Pyrazinamid

Rifampicin

ATC-kod:

J04AM06

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2021-10-26.

Indikationer

För initial behandling av tuberkulos enligt WHO:s riktlinjer.

Andra officiella rekommendationer vid användning av antituberkulosmedel ska också tas i beaktande.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot rifamyciner, isoniazid, pyrazinamid, etambutolhydroklorid och/eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Tidigare läkemedelsinducerad hepatit och akut leversjukdom oavsett ursprung.

Porfyri.

Akut giktarttrit.

Allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). (Se avsnitt Varningar och försiktighet.)
Samtidig behandling med vorikonazol eller proteashämmare, förutom ritonavir vid maxdos eller 600 mg 2 gånger dagligen (se avsnitt Interaktioner).

Dosering

Dosering

Rimstar ska ges under övervakning av läkare med specialistkompetens inom tuberkulosbehandling.

Den rekommenderade dosen och dosregim för Rimstar är baserad på WHO:s rekommendationer:

- Fixed-dose-combination tablets for the treatment of tuberculosis; WHO/CDS/CPC/TB/99.267, 1999.
- The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis; Bulletin of the World Health Organisation, 2001, 79: 61-68.
- Informal Consultation on 4-drug Fixed-Dose Combination, Geneva 2001.
- Treatment of Tuberculosis Guideline, 4th Ed. WHO/HTM/TB/2009.420.

Dessa doser och dosregimer kan avvika från andra officiella rekommendationer för behandling av tuberkulos.

Rimstar är ett kombinationsläkemedel som rekommenderas i den initiala intensivfasen vid behandling av tuberkulos. Under denna fas, som varar i 2 månader, ska Rimstar ges kontinuerligt varje dag. När så är indicerat kan andra läkemedel mot tuberkulos som t.ex. streptomycin läggas till under den initiala behandlingsfasen.

Rimstar är en fast kombination av läkemedel och ska ges enbart när den fasta kombinationen av rifampicin 150 mg, isoniazid 75 mg, pyrazinamid 400 mg och etambutol hydroklorid 275 mg kan medges för patienten, i enlighet med officiella rekommendationer och praxis.

Tabell 1: Antituberkulosläkemedel rekommenderade av WHO

Läkemedel	Förkortning	Rekommenderad dos (dosintervall), mg/kg dagligen
Isoniazid	H	5 (4-6)
Rifampicin	R	10 (8-12)
Pyrazinamid	Z	25 (20-30)
Streptomycin	S	15 (12-18)
Etambutol	E	15 (15-20)

Administreringssätt

Rimstar tabletter administreras genom munnen. Tabletterna ska ges som engångsdos (antalet tabletter beror på patientens vikt, se tabell 2) på fastande mage, minst 1 timme före måltid.

Tabell 2: Antal tabletter med fast kombination av antituberkulosläkemedel rekommenderat av WHO

			Behandlings tid	Patientens kroppsvikt (kg)			
				30-39	40-54	55-70	>70

		Initial fas - dagligen					
<i>Antingen</i>	Rimstar	HRZE (75 mg+150 mg+400 mg+275 mg)	2 månader	2	3	4	5
<i>eller ⁽¹⁾</i>	Rimcure	HRZ (75 mg+150 mg+400 mg) ¹	2 månader	2	3	4	5
<i>eller ⁽²⁾</i>	Rimstar + S	HRZE (75 mg+150 mg+400 mg+275 mg)	2 månader	2	3	4	5
		+ S (vial 1 g) ²		0,5	0,75	1	1
	<i>och (därefter)</i>						
	Rimstar	HRZE (75 mg+150 mg+400 mg+275 mg) ²	1 månad	2	3	4	5
		Underhållsfa s - dagligen					
<i>Antingen</i>	Rimactazid	HR (75 mg+150 mg)	4 månader	2	3	4	5
<i>Eller</i>	Separata läkemedel	HE (150 mg+400 mg)	6 månader	1,5	2	3	3
<i>eller ⁽²⁾</i>	Rimactazid + E	HR (75 mg+150 mg)	5 månader	2	3	4	5
		+ E (400 mg) ²		1,5	2	3	3

¹ Hos patienter med icke-kavernös, utstryksnegativ pulmonär tuberkulos och känt HIV-negativa, patienter med känd infektion med läkemedelskänsliga bakterier och små barn med primär tuberkulos.

² Hos patienter med tidigare behandlad sputum utstrykspositiv pulmonär tuberkulos: återfall, behandling efter avbrott, misslyckad behandling, enligt kategori II av WHO rekommendationen.

I fall med kronisk och multiresistent tuberkulos (fortfarande sputum-positiv efter kontrollerad upprepad behandling), föreslås särskilt designade standardiserade eller individualiserade behandlingsregimer för denna kategori av patienter (kategori IV av WHO:s rekommendationer).

Behandling av patienter med kroppsvikt <30 kg:

Rimstar rekommenderas inte för behandling av patienter med en kroppsvikt under 30 kg (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatrisk population

Rimstar rekommenderas inte för behandling av barn med en kroppsvikt under 30 kg. Rimstar rekommenderas inte till barn under 8 år på grund av aspirationsrisk och pga eventuella problem i samband med kontroll av synskärpa (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Äldre patienter

Ingen speciell dosregim är nödvändig, men samtidig lever och/eller njurinsufficiens ska tas i beaktande. Tillägg av pyridoxin (vitamin B6) kan vara lämpligt.

Leverinsufficiens

Rimstar ska användas med försiktighet och under strikt medicinsk övervakning vid nedsatt leverfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet). Rimstar är kontraindicerat hos patienter med tidigare läkemedelsinducerad hepatit och hos patienter med akut lever sjukdom (se avsnitt Kontraindikationer).

Njurinsufficiens

Rimstar ska användas med försiktighet på patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min, se avsnitt Varningar och försiktighet). Rimstar är kontraindicerat hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min, se avsnitt Kontraindikationer).

Avbrott i behandlingen

Om den initiala intensiva behandlingsfasen avbryts oavsett anledning, inkluderande bristande följsamhet, är ett fast kombinationsläkemedel såsom Rimstar kontraindicerat vid återupptagandet av behandlingen. Rifampicin, isoniazid, pyrazinamid och etambutolhydroklorid ges var för sig när behandlingen återupptas eftersom rifampicin då ska ges i lägre dos. Hänsyn skall tas till officiella rekommendationer när behandling med läkemedel mot tuberkulos återupptas.

Varningar och försiktighet

Varningar

Vid känd acetyleringsfenotyp bör patienter med extremt snabb respektive extremt långsam acetyleringsförmåga erhålla de fyra komponenterna separat, för att möjliggöra dosanpassning av isoniazid.

Om allvarliga akuta överkänslighetsreaktioner inträffar, som t. ex. trombocytopeni, purpura, hemolytisk anemi, dyspné och astmaliknande anfall, chock eller njursvikt (biverkningar som rifampicin kan framkalla i undantagsfall) ska Rimstar omedelbart sättas ut. Patienter som fått sådana reaktioner ska aldrig behandlas med rifampicin igen.

Om andra tecken på överkänslighet uppträder, som t.ex. feber eller hudreaktioner, ska Rimstar sättas ut. För säkerhets skull ska behandling med rifampicin inte fortsätta eller återupptas.

Rimstar ska användas med försiktighet till patienter med synfel. Ögonundersökningar inkluderande synskärpa, färgseende och synfält rekommenderas före behandlingens början och regelbundet under behandlingen, speciellt om höga doser används. Patienterna ska förhöras om sin syn vid varje besök och förordas sluta med Rimstar om synstörningar uppkommer i avvaktan på synutvärdering.

På grund av risk för aspiration och på grund av komponenten etambutolhydroklorid rekommenderas Rimstar inte till barn under 8 år. Synstörningar som kan uppkomma som resultat av medicinering med etambutol och som kräver omedelbart utsättande av behandling kan vara svåra att diagnostisera hos små barn.

Rimstar är inte en lämplig behandlingsform för patienter med en kroppsvikt under 30 kg.

Försiktighet

Försiktighetsmått för behandling med Rimstar är desamma som för behandling med rifampicin, isoniazid, pyrazinamid, och etambutol när dessa ges separat.

Patienten ska informeras om att inte avbryta behandlingen.

Nedsatt leverfunktion, undernäring, alkoholism

Rifampicin, isoniazid, pyrazinamid och etambutol metaboliseras i levern. Förhöjda transaminasnivåer, över den övre normala nivån, uppträder ofta. Leverpåverkan som kan uppträda under de första få veckorna av behandling återgår vanligen till normala nivåer spontant, utan avbrott i behandling, vanligen under den tredje behandlingsmånaden.

Klinisk gulsot eller hepatit är sällsynta med rifampicin, fastän små förhöjningar av leverenzymmer är vanliga. Ett kolestatiskt mönster med förhöjda alkaliska fosfataser gör gällande att rifampicin är utlösande orsak hos patienter som tar både isoniazid och rifampicin, medan en höjning av transaminaser kan orsakas av isoniazid, rifampicin, pyrazinamid, eller av kombinationen av dessa tre agens.

Patienter med nedsatt leverfunktion ska behandlas med försiktighet och under noggrann medicinsk övervakning.

Leverfunktionen hos dessa patienter ska följas noga, särskilt ALAT i serum (glutaminsyra-pyrodruvsyra-transaminas) och ASAT i serum (glutaminsyra-oxalättiksyra-transaminas), dels före behandlingen, dels upprepat, varje eller varannan vecka, under behandlingen. Om tecken på hepatocellulär skada ses skall Rimstar sättas ut.

Måttlig förhöjning av bilirubin- och/eller transaminasvärdet är i sig inte en indikation för att avbryta behandlingen. Ett sådant beslut ska tas först efter förnyat prov med beaktande av tendens i värdena och patientens kliniska tillstånd.

Ett avbrytande av isoniazidbehandling rekommenderas vid klinisk gulsot eller transaminaser 3 gånger över den övre normala nivån. Rimstar ska ersättas med de separata substanserna rifampicin, isoniazid, pyrazinamid och etambutolhydroklorid för att underlätta behandlingen under sådana omständigheter.

Utsättande av rifampicin, pyrazinamid och etambutol rekommenderas om leverfunktionen inte återgår till det normala eller om transaminaserna överstiger 5 gånger den övre normala nivån. Den fasta kombinationen, Rimstar, ska ersättas med separata läkemedel för att under sådana omständigheter fullfölja behandlingen.

Behandlingen med isoniazid ska följas noggrant hos patienter med kronisk leversjukdom. Allvarlig och ibland fatal hepatit, orsakad av isoniazid, kan inträffa och kan uppträda även efter flera månaders behandling. Leverpåverkan i samband med isoniazidbehandling (troligen orsakad av metaboliten diacetylhydrazin) är sällsynt hos patienter upp till 20 års ålder men mera vanligt med ökande ålder och drabbar upp till 3% av patienter över 50 år. Förekomsten av svår leverpåverkan kan minimeras genom noggrann uppföljning av leverfunktionen. Patienterna ska övervakas med avseende på förekomst av prodromala symtom på hepatit, som t.ex. trötthet, svaghet, diffust obehag, anorexi, illamående eller kräkning. Om dessa symtom uppträder eller om tecken på hepatit påvisas, ska behandlingen genast avbrytas. Fortsatt behandling med Rimstar kan ge allvarligare leverskada.

Hos patienter med kronisk leversjukdom liksom vid kronisk alkoholism samt hos undernärda patienter, måste nyttan av behandlingen med Rimstar vägas mot de tänkbara riskerna. Om behandling anses nödvändig måste dosen av rifampicin, isoniazid, pyrazinamid och etambutol justeras. Rimstar ska inte ges i dessa fall då denna dosjustering endast är möjlig genom att ge rifampicin, isoniazid, pyrazinamid och etambutol var för sig.

Till undernärda eller äldre patienter kan tillägg av pyridoxin (vitamin B6) vara av värde då isoniazid i höga doser kan leda till pyridoxin (vitamin B6) brist.

Nedsatt njurfunktion

Vid svår njurinsufficiens kan utsöndringen av isoniazid, pyrazinamid och etambutol fördröjas, och leda till högre systemisk exponering, vilket kan resultera i ökat antal biverkningar. Rimstar ska användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min).

Gikt

Pyrazinamid liksom etambutol ska användas med försiktighet hos patienter som tidigare haft gikt. Urinsyra i serum ska kontrolleras regelbundet. Behandling med Rimstar ska sättas ut vid giktartit.

Blod

Blodstatus ska kontrolleras regelbundet vid långvarig behandling och hos patienter med leversjukdom. Om trombocytopeni eller purpura uppkommer ska rifampicin sättas ut för gott. Risken, att pyrazinamid ger en önskad effekt på blodkoagulationstiden eller på kärl-funktionen hos patienter med hemoptys, bör beaktas.

Diabetes mellitus

Diabetiker som intar isoniazid kan få svårare att kontrollera sin diabetes.

Epilepsi

På grund av den neurotoxiska effekten av isoniazid och etambutolhydroklorid, måste patienter som lider av krampsjukdomar hållas under särskild observation under behandling med Rimstar.

Neuropati

Försiktighet ska iakttas vid perifer eller optisk neurit. Regelbundna neurologiska undersökningar är nödvändiga, särskilt hos patienter med alkoholproblem. Användning av pyridoxin (vitamin B6) kan förhindra eller reducera neuropati orsakad av behandling med isoniazid, särskilt hos äldre och undernärda patienter. Pyridoxin ska ges i enlighet med officiella rekommendationer.

Antikonception

För att utesluta en eventuell graviditet under behandling med rifampicin måste ett extra icke-hormonellt preventivmedel användas (se avsnitt Interaktioner).

Alkohol

Patienter ska avhålla sig från alkohol under behandlingen med Rimstar.

Kontroller

Blodkroppsräkning, leverfunktionstest (ALAT, ASAT), njurfunktionstest och mätning av urinsyra i serum ska göras före behandlingen och regelbundet under behandlingen. Ögonundersökning rekommenderas under behandling med etambutolhydroklorid.

Samtidig behandling

Rifampicin är en potent inducerare av cytokrom P450-systemet och kan öka metabolismen av samtidigt administrerade läkemedel, vilket kan resultera i subterapeutiska plasmakoncentrationer och utebliven effekt. Läkemedel som elimineras genom metabolism i levern ska endast användas samtidigt som Rimstar om plasmakoncentration eller klinisk effekt / biverkningar kan monitoreras och dosen kan ändras på ett tillfredsställande sätt (se avsnitt Interaktioner).

Följande läkemedel rekommenderas inte i kombination med Rimstar: nevirapin, simvastatin, orala p-piller och ritonavir (låga boosterdosor kan ge märkbar sänkning av plasmanivån) (se avsnitt Interaktioner).

Rifampicin har enzyminducerande egenskaper som kan förstärka metabolismen av endogena substrat, inklusive adrenerga hormoner, tyroidhormoner och D-vitamin. Enstaka rapporter har förekommit om samband mellan förvärrad porfyri och administrering av rifampicin.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Andra läkemedels effekt på Rimstar

Antacida minskar biotillgängligheten av rifampicin, isoniazid och etambutol. Rimstar ska intas minst en timme före antacida för att undvika denna interaktion. Kortikosteroider kan sänka plasmanivåerna av isoniazid, genom att öka dess metabola och/eller renala clearance.

Rimstars effekt på andra läkemedel

Rifampicin är den mest potenta induceraren av cytokrom P450-systemet (CYP450), speciellt de två subgrupperna CYP3A och CYP2C, vilka representerar mer än 80% av isoenzymerna av CYP450. Rifampicin kan därför öka metabolismen av en mängd samtidigt administrerade läkemedel, som delvis eller helt metaboliseras av dessa två subgrupper till CYP450. Dessutom inducerar rifampicin också UDP-glukuronyltransferas, ännu ett enzym involverat i metabolismen av ett antal läkemedel, vilket kan resultera i subterapeutiska plasmakoncentrationer av det samtidigt administrerade läkemedlet med minskad eller bristande effekt som följd. Isoniazid hämmar metabolismen av vissa läkemedel, vilket leder till ökade plasmakoncentrationer.

Dessutom påverkas vissa läkemedel i motsatt riktning av rifampicin och isoniazid, t.ex. fenytoin, warfarin och teofyllin. Nettoeffekten kan inte förutsägas och kan variera med tiden.

Plasmakoncentrationerna av morfin kan sänkas med rifampicin. Morfinets analgetiska effekt ska övervakas och morfindoserna justeras under och efter behandling med rifampicin.

Läkemedel som elimineras genom metabolism ska endast användas samtidigt som Rimstar om plasmakoncentration eller klinisk effekt/biverkningar kan monitoreras och dosen kan ändras på ett tillfredsställande sätt. Monitoreringen ska utföras regelbundet under behandling med Rimstar och under 2-3 veckor efter att behandlingen avslutats.

Den enzyminducerande effekten av rifampicin når sitt maximum inom 10 dagar efter påbörjad behandling och minskar gradvis under 2 eller fler veckor efter avslutandet av rifampicinbehandlingen, vilket måste tas i beaktande om dosen för andra läkemedel ökats under behandling med Rimstar.

Med anledning av Rimstars påverkan på andra läkemedels koncentrationer rekommenderas följande:

Interaktioner med rifampicin

Följande läkemedel är kontraindicerade vid samtidig användning av Rimstar; vorikonazol eller proteashämmare, förutom ritonavir när den ges som full dos eller 600 mg 2 gånger dagligen (se avsnitt Kontraindikationer).

Följande läkemedel rekommenderas inte vid samtidig behandling som Rimstar: nevirapin, simvastatin, orala p-piller och ritonavir (låga boosterdosor kan ge märkbar sänkning av plasmanivån) (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Vid samtidig behandling med Rimstar och följande läkemedel ska försiktighet vidtagas genom monitorering av specifika parametrar eller genom klinisk övervakning:

- Analgetika (t.ex. metadon, narkotiska analgetika, morfin, etoricoxib, rofecoxib)
- Antiarytmika (disopyramid, mexiletin, kinidin, propafenon, tokainid, lorkainid)
- Antibakteriella läkemedel (t.ex. kloramfenikol, klaritromycin, dapson, doxycyklin, fluorokinoloner, telitromycin, linezolid, p-aminosalicylsyra)
- Antikoagulantia (t.ex. kumarin)
- Diabetesläkemedel
- Antiepileptika (t.ex. fenytoin, tiagabin, karbamazepin)
- Antimykotika (t.ex. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, terbinafin)
- Antipsykotika (t.ex. haloperidol, klozapin, aripiprazol)
- Antivirala läkemedel (t.ex. sakvinavir, indinavir, efavirenz, amprenavir, nelfinavir, atazanavir, lopinavir, nevirapin, zidovudin)
- Anxiolytika och hypnotika (t.ex. diazepam, bensodiazepiner, buspiron, zopiklon, zolpidem, zaleplon)
- Atovakvon
- Barbiturater (t.ex. hexobarbital)
- Betablockerare (t.ex. bisoprolol, propranolol, metoprolol, carvedilol (då den används vid hjärtinsufficiens och har en låg terapeutisk marginal vid denna indikation)
- Kalciumkanalblockerare (t.ex. diltiazem, nifedipin, verapamil, nimodipin, isradipin, nikardipin, nisoldipin, amlodipin)
- Kortikosteroider
- Hjärtglykosider (digitoxin, digoxin)
- Cimetidin
- Klofibrat
- Cytotoxiska medel (t.ex. imatinib, gefitinib, irinotekan)
- Diuretika (t.ex. eplerenon)

- Östrogen, gestagener
- Fexofenadin
- Hormonantagonister (antiöstrogener, t.ex. tamoxifen, toremifen; gestrinon)
- Immunsuppressiva medel (t.ex. ciklosporin, sirolimus, takrolimus, leflunomid, azatioprin)
- Losartan, imidapril, enalapril
- Praziquantel
- Kinin
- Selektiva 5-HT₃-receptorantagonister (t.ex. ondansetron, tropisetron)
- Statiner som metaboliseras av CYP 3A4 (t.ex. simvastatin)
- Fluvastatin
- Systemiska hormonella preventivmedel
- Teofyllin
- Tyroidhormon (t.ex. levotyroxin)
- Tricykliska antidepressiva (t.ex. amitriptylin, nortriptylin)

Interaktioner med isoniazid:

Vid samtidig användning av Rimstar och följande läkemedel ska försiktighet vidtagas genom monitorering av specifika parametrar eller genom klinisk övervakning: halogenerade inhalationsanestetika, glukokortikoider, ketokonazol, fenytoin, pyrazinamid, stavudin, karbamazepin, bensodiazepiner, etosuximid, teofyllin.

Interaktioner vid pyrazinamid:

Vid samtidig behandling med Rimstar och följande läkemedel ska försiktighet vidtagas genom monitorering av specifika parametrar eller genom klinisk övervakning: probenecid, sulfinpyrazon.

Rifampicin kan minska effekten av orala p-piller och patienter som behandlas med Rimstar bör använda annan icke-hormonell antikonceptionell metod.

Oralt tyfoidvaccin kan inaktiveras vid samtidig behandling med antibiotika.

Isoniazid är en hämmare av monoaminoxidas (MAO) och diaminoxidas (DAO), som kan minska tyramin- och histaminmetabolismen, vilket orsakar symptom såsom huvudvärk, svettning, palpitationer, rodnad och hypotension. Patienter ska därför uppmanas att inte inta livsmedel med hög tyramin- och/eller histaminhalt. Dessa omfattar t.ex. konserverat kött, vissa ostar (t.ex. mogna ostar), vin, öl och viss fisk (t.ex. tonfisk, makrill och lax).

Rifampicin kan försena galltömning av kontrastmedel vid gallröntgen.

Mikrobiologiska metoder som används för att mäta folsyra och cyanokobalamin (vitamin B₁₂) i plasma kan inte användas under behandling med rifampicin eftersom rifampicin konkurrerar med bilirubin och BSP. För att undvika en falsk positiv reaktion, ska BSP test utföras på morgonen innan rifampicin administreras.

Graviditet

Behandling ska övervägas från fall till fall utifrån bedömning av fördelar med en kombinationsprodukt. Följaktligen kan Rimstar ges under graviditet såvida den potentiella nyttan för modern bedöms större än den potentiella risken för fostret.

Rifampicin

I mycket höga doser givna till djur har rifampicin visat sig ha teratogena effekter. Det finns inga välkontrollerade studier av rifampicin använt till gravida kvinnor. Rifampicin har rapporterats passera

placentabarriären och återfinnas i navelsträngsblodet, men rifampicins effekt på människofoster, när det används ensamt eller i kombination med andra läkemedel mot tuberkulos, är inte känd. Rifampicin ska därför endast ges till gravida eller fertila kvinnor om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret. Administrering av rifampicin under de sista veckorna av graviditeten kan orsaka postnatal blödning hos moder och nyfödd.

Isoniazid

Baserat på begränsade data har medfödda missbildningar inte visat sig vara fler än vad som kan förväntas i en normal population. Isoniazid passerar över placenta. Isoniazid kan ge neurotoxiska effekter på barnet. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Pyrazinamid

Reproduktionstoxikologiska djurstudier har inte utförts med pyrazinamid. Det är heller inte känt om pyrazinamid kan orsaka fosterskador då det ges till gravida kvinnor.

Etambutol

Etambutol passerar över placenta och kan ge plasmakoncentrationer hos fostret som är ungefär 30% av den hos modern. Begränsade kliniska data från gravida kvinnor som behandlats med etambutol visar ingen ökad frekvens av missbildningar på fostret. Djurstudier har visat på teratogen potential (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

- I de fall kvinnan behandlats under tredje trimestern, rekommenderas oral behandling med fytomenadion (vitamin K) under sista månaden av graviditeten och till det nyfödda barnet, eftersom rifampicin kan leda till blödningar hos moder eller barn.
- Tillägg av pyridoxin (vitamin B6) rekommenderas under graviditet, eftersom isoniazid kan utöva neurotoxiska effekter på barnet.

Amning

Rifampicin, isoniazid, pyrazinamid och etambutol passerar över i modersmjölk, men inga negativa effekter har kunnat konstateras hos barn som ammas. Amning rekommenderas dock inte på grund av den teoretiska risken för neurotoxiska effekter av isoniazid och etambutol.

Trafik

Rimstar har liten eller måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkning ar orsakade av etambutol, såsom förvirring, desorientering, hallucinationer, yrsel, allmän olustkänsla och synrubbingar (dimsyn, röd-grönblindhet, synförlust), kan nedsätta patientens förmåga att köra bil eller handha maskiner.

Biverkningar

Frekvensdefinitioner	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i> <i>Sällsynta:</i> <i>Mycket sällsynta:</i> <i>Ingen känd frekvens:</i>	$\geq 1/100$ och $< 1/10$ $\geq 1/1\ 000$ och $< 1/100$ $\geq 1/10\ 000$ och $< 1/1\ 000$ $< 1/10\ 000$ frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data
----------------------	---	---

Biverkningar av rifampicin som kan uppkomma under kontinuerlig daglig eller intermittent behandling

Blodet och lymfsystemet:	<i>Sällsynta:</i>	Övergående leukopeni, eosinofili, a granulocytos. Trombocytopeni och trombocytopenisk purpura ses oftare under intermittent behandling än vid kontinuerlig daglig behandling där de uppträder endast i mycket sällsynta fall. När behandling med rifampicin fortsatt efter uppträdande av purpura, har fall av cerebral blödning och dödsfall rapporterats. (Se avsnitt Varningar och försiktighet). Hemolys, hemolytisk anemi. Även disseminerad intravaskulär koagulation har rapporterats.
Endokrina systemet:	<i>Sällsynta:</i>	Menstruationsstörningar (i extremfall amenorré), inducerad kris hos Addisonpatienter (se avsnitt Interaktioner).
Psykiska störningar:	<i>Sällsynta:</i>	Mental förvirring, psykos
Centrala och perifera nervsystemet:	<i>Vanliga:</i>	Trötthet, dåsigheit, huvudvärk, berusningskänsla, yrsel
	<i>Sällsynta:</i>	Ataxi, muskelsvaghet, myopati
Ögon:	<i>Vanliga:</i>	Ögonrodnad, permanent missfärgning av mjuka kontaktlinser
	<i>Sällsynta:</i>	Synrubbning, allvarliga symtom som t.ex. exsudativ konjunktivit
Magtarmkanalen:	<i>Vanliga:</i>	Anorexi, illamående, buksmärtor, uppblåsthet
	<i>Sällsynta:</i>	Kräkning eller diarré, enstaka fall av eroderande gastrit och pseudomembranös kolit, pankreatit
Hud och subkutan vävnad:	<i>Vanliga:</i>	Värmevallningar, klåda med eller utan hudutslag, urtikaria
	<i>Sällsynta:</i>	Allvarliga hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom och generella överkänslighetsreaktioner t.ex. exfoliativ dermatit, Lyells syndrom och pemfigoida reaktioner
Lever och gallvägar:	<i>Vanliga:</i>	Förhöjda leverenzymvärden utan symtom (se avsnitt Varningar och försiktighet).
	<i>Sällsynta:</i>	Hepatit eller gulsot, induktion av porfyri (se avsnitt Kontraindikationer).

Njurar och urinvägar:	<i>Sällsynta:</i>	Förhöjda värden av BUN (blodurinämne) och urinsyra i serum har rapporterats. Akut njursvikt orsakat av hemoglobinuri, hematuri, interstitiell nefrit, glomerulonefrit och tubulär nekros har rapporterats.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	<i>Vanliga:</i>	Rödaktig missfärgning av kroppsvätskor och sekret som t.ex. urin, sputum, tårvätska, faeces, saliv och svett.
	<i>Sällsynta:</i>	Kollaps, chock, ödem

Biverkningar av rifampicin som huvudsakligen kan uppkomma under intermittent behandling eller vid återupptagen behandling efter tillfälligt avbrott

Hos patienter som inte tar rifampicin dagligen eller som återupptar behandlingen efter ett tillfälligt avbrott kan ett influensaliknande syndrom uppträda. Detta är sannolikt av immunopatologiskt ursprung. Det karakteriseras av feber, frossbrytningar och möjligen huvudvärk, yrsel och skelett- och muskelsmärk. I sällsynta fall kan detta influensasyndrom följas av trombocytopeni, purpura, dyspné, astmaliknande anfall, hemolytisk anemi, chock och akut njursvikt. Dessa allvarliga komplikationer kan även sätta in plötsligt, utan föregående influensasyndrom, huvudsakligen då behandlingen återupptas efter ett tillfälligt avbrott eller när rifampicin endast ges en gång i veckan i höga doser (≥ 25 mg/kg) (se avsnitt Varningar och försiktighet). När rifampicin administreras i lägre doser (600 mg) 2-3 gånger per vecka påträffas syndromet mindre ofta. Dess incidens blir då jämförbar med den som observeras vid daglig medicinering (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Biverkningar av isoniazid

Blodet och lymfsystemet:	<i>Sällsynta:</i>	Eosinofili, trombocytopeni, anemi (hemolytisk, sideroblastisk)
	<i>Mycket sällsynta:</i>	Agranulocytos
Endokrina systemet:	<i>Sällsynta:</i>	Isoniazid kan interagera med levermetabolismen hos ett flertal hormoner, resulterande i menstruationsstörningar, gynekomasti, Cushings syndrom, pubertas praecox, svårkontrollerad diabetes, hyperglykemi (se avsnitt Varningar och försiktighet) och metabolisk acidos
Psykiska störningar:	<i>Sällsynta:</i>	Psykos, hyperaktivitet, eufori, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet:	<i>Vanliga:</i>	Perifer neuropati (dosberoende och vanligare hos undernärda patienter, alkoholister, långsamma acetylerare och diabetiker), vanligtvis föregås detta tillstånd av

		parestesier i fötter och händer (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Blodkärl:	<i>Sällsynta:</i> <i>Ingen känd frekvens:</i>	Skador på synnerven (se avsnitt Varningar och försiktighet), kramper, yrsel, berusningskänsla, huvudvärk, toxisk encefalopati. Höga doser kan öka krampfrekvensen hos epileptiker (se avsnitt Varningar och försiktighet). Vaskulit
Magtarmkanalen:	<i>Vanliga:</i>	Illamående, kräkning, dyspepsi
	<i>Ingen känd frekvens:</i>	Pankreatit
Lever och gallvägar:	<i>Vanliga:</i>	Leverpåverkan (vanligen liten och övergående förhöjning av serumtransaminaser). De vanligaste prodromala symtomen är anorexi, illamående, kräkning, trötthet, olustkänsla och svaghet (se avsnitt Varningar och försiktighet).
	<i>Mindre vanliga:</i>	Hepatit
	<i>Sällsynta:</i>	Allvarlig hepatit
	<i>Mycket sällsynta:</i>	Fulminant hepatit
Hud och subkutan vävnad Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	<i>Sällsynta:</i> <i>Vanliga:</i>	Toxisk epidermal nekrolys, DRESS syndrom ("Drug Reaction of Eosinophilia Systemic Symptoms" Allergiska och andra reaktioner som läkemedelsexantem och feber
	<i>Sällsynta:</i>	Allergiska och andra reaktioner som muntorrhet, halsbränna, miktions svårigheter, reumatiskt syndrom, lupus erythematosus-liknande symtom, pellagra, lymfadenopati, och akne

Biverkningar av pyrazinamid

Blodet och lymfsystemet:	<i>Sällsynta:</i>	Trombocytopeni, sideroblastisk anemi, negativa effekter på blodkoagulationen, splenomegali
Magtarmkanalen:	<i>Vanliga:</i>	Illamående, kräkning, anorexi, buksmärta
		Måttlig och övergående stegring av serumtransaminaser under den tidiga behandlingsfasen (se avsnitt

Lever och gallvägar:	<i>Vanliga:</i>	Varningar och försiktighet). Porfyri (se avsnitt Kontraindikationer).
	<i>Sällsynta:</i>	Allvarlig hepatit som sannolikt är dosrelaterad; hepatomegali, gulsot
Njurar och urinvägar:	<i>Vanliga:</i>	Hyperurikemi (ofta symtomfri), gikt som kräver behandling (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).
	<i>Sällsynta:</i>	Interstitiell nefrit, dysuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	<i>Vanliga:</i>	Allergiska och andra reaktioner som mild artralgi och myalgi
	<i>Sällsynta:</i>	Allergiska och andra reaktioner som hudutslag, ljuskänslighet, urtikaria, pruritus, feber, akne

Biverkningar av etambutol

Blodet och lymfsystemet:	<i>Sällsynta:</i>	Trombocytopeni, leukopeni
Psykiska störningar:	<i>Mindre vanliga:</i>	Hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet:	<i>Mindre vanliga:</i>	Yrsel, desorientering, förvirring, huvudvärk, olustkänsla
	<i>Sällsynta:</i>	Perifer neurit (domningar, stickningar, svidande smärta, kraftlöshet i händer och fötter) (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Ögon:	<i>Sällsynta:</i>	Dosberoende retrobulbär optikusneurit (dimsyn, ögonsmärta, röd-grönblindhet, synförlust) (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Magtarmkanalen:	<i>Mindre vanliga:</i>	Buksmärta, aptitlöshet, illamående och kräkningar, anorexi
Hud och subkutan vävnad:	<i>Mindre vanliga:</i>	Pruritus, urtikaria, utslag
Njurar och urinvägar:	<i>Mindre vanliga:</i>	Hyperurikemi som kan leda till akut giktartit (frossa; ledvärk och svullnader i leder, speciellt i stortån, vristen eller knäet; stram och varm hud runt drabbade lederna) (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	<i>Sällsynta:</i>	Överkänslighetsreaktioner (hudutslag, feber, ledvärk), anafylaktiska reaktioner

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Rifampicin

Tecken och symtom:

Illamående, kräkningar, buksmärtor, klåda, huvudvärk och tilltagande letargi visar sig troligen inom kort tid efter ett alltför högt intag. Vid svår leversjukdom kan patienten bli medvetslös. Övergående förhöjning av leverenzymvärden och/eller bilirubin kan uppträda. Hud, urin, svett, saliv, tårar och feces får en brunröd eller orange färg, vars intensitet som står i proportion till den mängd som intagits. Facialt eller periorbitalt ödem har också rapporterats hos pediatrika patienter. Hypotoni, sinustakykardi, ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd rapporterades i några fall med dödlig utgång.

Den lägsta akut letala eller toxiska dosen har inte fastställts med säkerhet. Icke-fatala akuta överdoser hos vuxna har dock rapporterats vid doser mellan 9 g och 12 g rifampicin. Fatala akuta överdoser hos vuxna har rapporterats vid doser mellan 14 g och 60 g. Alkohol eller alkoholmissbruk i anamnesen förekom i några rapporter om fatal och icke-fatal utgång. Icke-fatala överdoser har rapporterats hos barn i åldern 1 till 4 år vid 100 mg/kg i en eller två doser.

Behandling:

Intensiva stödåtgärder ska sättas in och de enskilda symtomen behandlas efter hand som de uppträder. Eftersom illamående och kräkningar sannolikt föreligger är magsköljning att föredra framför induktion av emes. När maginnehållet tömts ut kan instillation i magsäcken av aktivt kol uppslammat i vatten bidra till absorptionen av eventuella läkemedelsrester från magtarmkanalen. Antiemetiska läkemedel kan behövas för kontroll av kraftigt illamående och kräkningar. Forcerad diures (med mätning av vätskeintag och miktions) bidrar till utsöndringen av läkemedlet. Hemodialys kan vara av värde för vissa patienter.

Isoniazid

Toxicitet: Toxiciteten potentieras av alkohol. Letal dos 80-150 mg/kg kroppsvikt. 5 g till 15-åring gav letal intoxication. 900 mg till 8-åring gav måttlig intoxication. 2-3 g till 3-åring gav allvarlig intoxication. 3 g till 15-åring och 5-7,5 g till vuxna gav mycket allvarlig intoxication.

Symtom: Kramper, metabolisk acidosis, ketonuri och hyperglykemi är typiska symtom. Dessutom periorbitala myoklonier, yrsel, tinnitus, tremor, hyperreflexi, parestesier, hallucinationer, medvetandesänkning. Andningsdepression, apné. Takykardi, arytmier, blodtrycksfall. Illamående, kräkningar. Feber, rhabdomyolys, DIC, hyperglykemi, hyperkalemi. Leverpåverkan.

Isoniaziddoser överskridande 10 mg/kg kan påverka det centrala nervsystemet negativt, t.ex i form av perifer neuropati, och dessutom försämra patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning (förutsatt att patienten inte har kramper), kol. Blodprov ska tas för omedelbar bestämning av blodgaser, elektrolyter, BUN, glukos etc. Vid kramper och metabolisk acidosis ges pyridoxin 1 g per g isoniazid. Vid kramper och okänd dos ges 5 g pyridoxin iv. Om kramper inte föreligger ges 2-3 g pyridoxin iv som profylax. Pyridoxin bör spädas för att minska kärlretning och ges under 30 minuter via infusionspump eller sprutpump. Dosen upprepas vid behov. Diazepam potentierar

pyridoxinets effekt. Diazepam i hög dos kan också prövas mot kramper om pyridoxin inte finns tillgängligt. I svåra fall respiratorbehandling. Korrektur av metabolisk acidosis och elektrolyttrubbning. Sörj för god diures. Hemodialys eller hemoperfusion vid mycket svåra förgiftningar. Symtomatisk behandling.

Pyrazinamid

Onormala leverprover, hyperurikemi.

Etambutol

Aptitlöshet, gastrointestinala besvär, feber, huvudvärk, yrsel, förvirring, hallucinationer.

Farmakodynamik

Rifampicin är ett antibiotikum inom rifamycingruppen. Isoniazid, pyrazinamid och etambutol är baktericida tuberkulosmedel.

Verkningsmekanism

Rifampicin utövar baktericid effekt både *in vitro* och *in vivo* på *Mycobacterium tuberculosis*, och visar även varierande aktivitet mot andra atypiska arter av *Mycobacterium*.

In vivo sker den baktericida effekten inte endast på mikroorganismer i det extracellulära rummet utan också intracellulärt.

Rifampicin hämmar DNA-beroende RNA-polymeras hos känsliga bakteriestammar utan att påverka värdens enzymsystem.

Isoniazid utövar en stark baktericid effekt huvudsakligen på snabbt växande populationer av *Mycobacterium tuberculosis*. Dess verkningsmekanism är sannolikt huvudsakligen en hämning av mykolsyrasyntesen. Mykolsyra är en viktig beståndsdel i mykobakteriens cellvägg.

Pyrazinamid: Exakt verkningsmekanism är okänd. *In vitro* och *in vivo* studier har visat att pyrazinamid endast är verksamt vid svagt surt pH (pH 5,5).

Etambutol: Verkningsmekanismen är inte helt känd. Etambutol diffunderas i mykobakterier och verkar hämma multiplikering genom störning av RNA-syntesen. Etambutol är effektivt bara mot mykobakterier som delar sig aktivt.

Känslighet

I koncentrationer på 0,005-0,2 mikrog/ml hämmar rifampicin tillväxten av *M. tuberculosis in vitro*. Rifampicin ökar streptomycins och isoniazids, men inte etambutols *in vitro* aktivitet mot *M. tuberculosis*.

Isoniazid är bakteriostatisk mot "vilande" bakterier, men baktericid mot snabbt växande mikroorganismer. Minsta tuberkulostatiska koncentration är 0,025-0,05 mikrog/ml.

Pyrazinamid MIC mot *M. tuberculosis* har rapporterats till 12,5-20 mikrog/ml.

Etambutol MIC mot *M. tuberculosis* fastställd i olika typer av flytande och fasta media har rapporterats variera mellan 0,5 och 2 mikrog/ml. Etambutols antimikrobiella effekt är fördröjd i åtminstone 24 timmar och hämningsgraden kan vara associerad snarare till exponeringstiden än till de ökande koncentrationerna i mediet.

När den första intensiva behandlingsfasen har avslutats kan behandlingen fortsättas med kombinationen rifampicin-isoniazid dagligen.

Denna regim (behandling med en initial intensivfas följt av en fortsättningsfas) passar för nya tuberkulospatienter, vid återfall, vid behandling efter avbrott eller behandlingssvikt.

Följande resistensutveckling har påvisats vid nya fall av pulmonell tbc (icke behandlade patienter) i EU- och EES-länder (data enligt ECDC:s övervakningsrapport 2012):

Substans	Resistens
Isoniazid	7,8% (intervall: 0–31,3%)
Rifampicin	3,0% (intervall: 0–19,1%)
Isoniazid och rifampicin (multiresistens)	2,6% (intervall: 0–18,6%)
Etambutol	Data saknas
Pyrazinamid	Data saknas

Extrapulmonell tuberkulos

Korttidsbehandling med kemoterapi vid extrapulmonell tuberkulos rekommenderas av WHO, IUATLD och ett antal nationella kommittéer som American Thoracic Society, även om man saknar den typen av noggrant genomförda kliniska studier som gjorts vid pulmonell tuberkulos.

Farmakokinetik

Rifampicin

Rifampicin absorberas väl vid intag på fastande mage. Intag av föda sänker både absorptionshastigheten och absorptionsgraden. Maximal plasmakoncentration uppnås ca 2 timmar efter administrering. Rifampicin distribueras snabbt ut i kroppen. Koncentrationen i cerebrospinalvätska är dock i regel låg, utom vid meningit. Distributionsvolymen är ca 55 l. Proteinbindningen är hög (80%). Rifampicin deacetyleras till den aktiva metaboliten desacetyl-rifampicin. Rifampicin och desacetyl-rifampicin utsöndras i gallan och rifampicin genomgår enterohepatisk cirkulation. Ungefär 10% av dosen utsöndras oförändrat i urin.

Eliminationshalveringstiden är initialt 3-5 timmar och minskar till 2-3 timmar vid upprepad behandling. Eliminationshastigheten ökar under de första 6-10 behandlingsdagarna, på grund av autoinduktion av mikrosomala oxidativa enzymer i levern. Efter höga doser kan utsöndringen vara långsammare pga mättnad av gallutsöndringen.

Isoniazid

Isoniazid absorberas snabbt efter oral administrering. Intag av föda sänker både absorptionshastigheten och absorptionsgraden. Maximal plasmakoncentration uppnås 1-2 timmar efter administrering. Isoniazid distribueras i hög grad till de flesta kroppsvätskor och vävnader. Distributionsvolymen är ca 43 l. Proteinbindningen är mycket låg, ungefär 0-10%. Isoniazid acetyleras av N-acetyltransferas till N-acetylisoniazid, som metaboliseras till isonikotinsyra och monoacetylhydrazin. Monoacetylhydrazin förknippas med levertoxicitet genom bildning av en reaktiv intermediär metabolit. Acetyleringsgraden är genetiskt bestämd. Långsamma acetylerare har en relativ brist på N-acetyltransferas i levern. Ungefär 50% av kaukasier och afroamerikaner är långsamma acetylerare. Majoriteten av eskimåer och asiater med mongoliskt ursprung såsom japaner, kineser och vietnameser är snabba acetylerare.

Halveringstiden är vanligtvis mellan 1 och 4 timmar, men kan variera mellan 0,5 och 6 timmar beroende på acetyleringsgrad. Ungefär 75-95% av dosen utsöndras via njurarna inom 24 timmar, huvudsakligen som de inaktiva metaboliterna N-acetylisoniazid och isonikotinsyra.

Pyrazinamid

Pyrazinamid absorberas väl från mag-tarmkanalen. Absorption påverkas inte av samtidigt födointag. Maximal plasmakoncentration uppnås efter 1-2 timmar hos vuxna och efter ca 3 timmar hos barn. Pyrazinamid distribueras snabbt ut i kroppen. Pyrazinamid hydrolyseras av mikrosomalt deaminas till pyrazinsyra, en aktiv metabolit, och hydroxyleras sedan av xantinoxidas till 5-hydroxypyrazinsyra. Pyrazinamid utsöndras renalt, huvudsakligen som metaboliter. Endast 3% av dosen utsöndras oförändrad i urin. Halveringstiden är ca 10 timmar.

Etambutol

Etambutol absorberas väl efter oral administrering. Biotillgängligheten är cirka 80%. Absorption påverkas inte av samtidigt födointag. Maximal plasmakoncentration uppnås 2-4 timmar efter administrering. Etambutol distribueras i hög grad till de flesta vävnader. Den distribueras inte till cerebrospinalvätskan. Hos patienter med tuberkulös meningit kan koncentrationen i cerebrospinalvätskan nå terapeutiska koncentrationer. Koncentrationen i erytrocyterna är 2-3 gånger högre än i serum. Proteinbindningen är låg (20-30%). Distributionsvolymen är ca 20 l. Etambutol metaboliseras i levern, upp till 15% till inaktiva metaboliter. Etambutols halveringstid är 3-4 timmar, men ökar till 8 timmar hos patienter med nedsatt njurfunktion. Upp till 80% utsöndras renalt inom 24 timmar (åtminstone 50% oförändrad och upp till 15% som inaktiva metaboliter). Ca 20% utsöndras oförändrad i feces.

Särskilda riskgrupper

Rifampicin

Vid nedsatt njurfunktion blir eliminationshalveringstiden förlängd vid doser som överstiger 600 mg dagligen (10 mg/kg). Rifampicin elimineras inte från blod via hemodialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion får högre plasmakoncentrationer och förlängd halveringstid. För behandling av patienter med nedsatt leverfunktion se avsnitt Varningar och försiktighet.

Isoniazid

Hos långsamma acetylerare med kraftigt nedsatt njurfunktion kan ackumulering av isoniazid förekomma. I dessa fall ska serumkoncentrationen av isoniazid följas noga och dosen vid behov reduceras.

Vid nedsatt leverfunktion är eliminationshalveringstiden av isoniazid förlängd. För behandling av patienter med nedsatt leverfunktion se avsnitt Varningar och försiktighet.

Pyrazinamid

Hos patienter med cirrotisk leversvikt ses en markant minskning av pyrazinamids clearance och en ökning av halveringstiden. AUC för pyrazinsyra (huvudmetaboliten) ökar trefaldigt (se också avsnitt Varningar och försiktighet).

Det finns ingen information om pyrazinamids farmakokinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion. Pyrazinamid elimineras från blod vid hemodialys.

Etambutol

Etambutols halveringstid är förlängd hos patienter med nedsatt njurfunktion, vilket kan kräva dosanpassning. Etambutol elimineras inte från blod vid hemodialys.

Prekliniska uppgifter

Rifampicin

Hos honmöss observerades en signifikant ökning av hepatom efter 1 års rifampicinbehandling med doser motsvarande 2-10 gånger maximal klinisk dos.

I mus av annan stam och i råttor observerades ingen signifikant ökning av tumörfrekvens. Rifampicin tycks inte mutagen i bakterier, *Drosophila melanogaster* eller i mus in vivo. Ett ökat antal kromatidbrott noterades när helblodscellsodlingar behandlades med rifampicin. Rifampicin har rapporterats ha immunosuppressiv potential hos kanin, mus, råttor, marsvin, humana lymfocyter *in vitro* och hos människa. Hos dräktiga råttor, möss och kaniner sågs en ospecifik embryotoxisk effekt i doser överskridande 150 mg/kg dagligen. En ökad förekomst av spina bifida och gomspalt på råttor och mus har observerats inom samma dosintervall.

Isoniazid

Isoniazid har en svag direkt genotoxisk effekt och är en promutagen genom bildning av de toxiska metaboliterna hydrazin och acetylhydrazin via metabolisk aktivering. Kromosomförändringar har inte dokumenterats i lymfocyter från patienter som behandlats med isoniazid emedan en ökad frekvens kromosomförändringar dokumenterats i samband med kombinationsbehandling. Motsägande resultat har rapporterats vad gäller isoniazids potential för att utöva teratogena effekter i djurmodeller. Isoniazid kan ha fosterskadande effekt. Ingen påverkan på fertilitet har noterats. Begränsade data visar på att isoniazid administrerat via olika vägar ger lungtumörer hos mus. Tillgängliga humandata tyder inte på att isoniazid är karcinogen hos människa vid de doser som används vid behandling och profylax av tuberkulos.

Pyrazinamid

Pyrazinamid var inte karcinogen i råttor eller hanmus. För honor kunde inga slutsatser dras. Pyrazinamid var inte mutagen i Ames test men framkallade kromosomavvikelse i humana lymfocyter.

Etambutol

Motstridiga resultat finns tillgängliga på genotoxicitet (negativa på cellkulturer med humana lymfocyter, positiva på mikrokärntest från mus). Hos mus har etambutol administrerat tillsammans med natriumnitrit givit upphov till ökad frekvens av lymfom och lungtumörer, medan etambutol ensamt inte gav någon ökning av tumörfrekvens. Gomklyvning, exencefali och ryggradsrubbningar har noterats vid höga doser i reproduktionstoxikologiska studier på mus. Studier i råttor och kanin har visat att etambutol vid höga doser orsakar små abnormaliteter i halskotorna och monoftalmi, benreduktioner, harmynthet och gomklyvning hos avkomman.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg rifampicin, 75 mg isoniazid, 400 mg pyrazinamid och 275 mg etambutolhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Pregelatiniserad majsstärkelse

Majsstärkelse

Natriumlaurilsulfat

Mikrokristallin cellulosa

Povidon K30

Krospovidon

Magnesiumstearat

Talk

Dragering:

Kopovidon

Hypromellos

Talk

Titandioxid (E171)

Makrogol 400

Röd järnoxid (E172)

Makrogol 6000

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för isoniazid är framtagen av företaget Meda för Nydrazid

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

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

Bioackumulering: Isoniazid har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC}(\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0,012 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 86,3964 kg (total amount API of isoniazid in Sweden year 2021, data from IQVIA). (Ref. 1)

R = removal rate = 0% (no data available)

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

V (L/day) = volume of waste water per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. 2)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. 2)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Daphnia magna (Crustacean) (Ref. 3)

EC₅₀ 24 hours (immobility): 0,406 mg/L (OECD 202, 1984)

Daphnia magna (Crustacean) (Ref. 4)

EC₅₀ 24 hours (immobility): 84,6 mg/L (OECD 202, 1980)

Risk of environmental impact of isoniazid cannot be excluded, since there is not sufficient ecotoxicity data available.

Degradation

No degradation data available.

Bioaccumulation

An experimentally derived Log K_{ow} of -0,70 (unknown method) (Ref. 5) indicates that isoniazid has low potential for bioaccumulation.

Log P_{ow} <4 which justifies use of the phrase "Isoniazid has low potential for bioaccumulation".

Excretion (metabolism)

Within 24 hours between 75 and 95% of a given dose is excreted via the kidneys, mostly as inactive metabolite. Less than 10% is excreted via feces. Predominant excretion products in urine are N-acetylisoniazid and isonicotinic acid. (Ref. 6)

References:

1. Data from IQVIA "Consumption assessment in kg for input to environmental classification v1 - updated 2022 (data 2021)".
2. ECHA, European Chemicals Agency. Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
3. Calleja et al. (1994), Food and Chemical Toxicology leuvers M. Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen and a32 (2) p173-187.
4. Lillius H et al. (1994), Aquatic Toxicology 30 p47-60.
5. Hansch C et al. (1995), ChemID+, US National Library of Medicine, National Institutes of Health.
6. SPC (Summary of Product Characteristics) Tibinide, 2015-11-18, FASS.se.

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

Miljörisk: Användning av rifampicin har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Rifampicin är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Rifampicin har hög potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/l}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.017 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 127.4334 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, 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 = $10 \cdot 10^6$

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

Algae (Anabaena flos-aquae):

EC₅₀ 72 h (growth rate): 90.9 µg/L

EC₁₀ 72 h (growth rate): 4.06 µg/L

NOEC 72 h (growth rate): 13.1 µg/L

Protocol: OECD 201

(Ref II)

Crustacean (Daphnia magna):

EC₅₀ 48 h (immobilization): > 109000 µg/L

NOEC 48 h (immobilization): > 109000 µg/L

Protocol: OECD 202

(Ref III)

Fish (Danio Rerio):

LC₅₀ 96 h (lethality): > 100000 µg/L

NOEC 96 h (lethality): > 100000 µg/L

Protocol: OECD 236

(Ref IV)

Other ecotoxicity data:

PNEC = Lowest EC₅₀/1000

Lowest EC₅₀:

Algae (Anabaena flos-aquae):

EC₅₀ 72 h (growth rate): 90.9 µg/L

PNEC: 90.9 µg/L/1000 = 0.091 µg/L

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.017/0.091 = 0.19

0.1 < PEC/PNEC ≤ 1 : Use of rifampicin has been considered to result in low environmental risk.

Degradation

Biodegradation

Test showed 0 % degradation in 28 days.

OECD 301F. (Ref V)

Rifampicin is therefore potentially persistent.

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 VI)

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 VII)

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. Sanofi Internal report: Rifampicin: Toxicity to *Anabaena flos-aquae* in an Algal Growth Inhibition Test. OECD 201. Report 135371218 , November 2018.
- III. Sanofi internal report: Rifampicin: Acute Toxicity to *Daphnia magna* in a Semi-Static 48-hour Immobilisation Test. OECD 202. Report 135371220, October 2018.
- IV. Sanofi internal report: Rifampicin: Acute Toxicity to Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos in a 96-hour Semi-Static Test. OECD 236. Report 135371238, December 2018.
- V. Sanofi internal report: Rifampicin: Ready Biodegradability in a Manometric Respirometry Test. OECD 301F. Report 135371163, October 2018.
- VI. 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/episuitedi.htm>
- VII. Rifater® package insert, Sanofi-Aventis U.S., April 2013.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

PVC/PE/PVDC-Alu blisterförpackning: 3 år

Alu-Alu blisterförpackning och burk: 2 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Blisterförpackning

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Burk

Förvaras vid högst 25°C.

Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett.

Den filmdragerad tablett är brun, oval och bikonvex utan märkning.

Tablettstorlek:

- Längd ($22,2 \pm 0,5$ mm) 21,7 – 22,7 mm
- Bredd ($9,6 \pm 0,3$ mm) 9,3 – 9,9 mm

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 150 mg/75 mg/400 mg/275 mg bruna, ovala och bikonvexa, 9,6×22,2 mm
60 tablett(er) blister, 1259:01, F