

Rimactazid (Parallellimporterat)**M R F****Ebb Medical AB**

Filmdragerad tablett 150 mg/75 mg

Avregistreringsdatum: 2016-10-31 (Tillhandahålls ej)

Inga avvikelser.

Medel mot tuberkulos. ATC-kod J04AM02.

Visa information om det parallellimporterade läkemedlet

Aktiva substanser:

Isoniazid

Rifampicin

ATC-kod:

J04AM02

För information om det avregistrerade läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen, kontakta Läkemedelsförsäkringen.

Läs mer om avregistrerade läkemedel

Texten nedan gäller för:

Rimactazid® filmdragerad tablett 150 mg/75 mg**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.**Texten är baserad på produktresumé: 2019-01-02.*

Texten nedan hämtas från Fass-texten för Rimactazid®, Sandoz AS, förutom avsnitten Innehåll och Förpackningsinformation som avser Rimactazid, Ebb Medical AB.

Indikationer

För kontinuerlig behandling av tuberkulos enligt WHO:s riktlinjer.

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

Kontraindikationer

Överkänslighet mot rifamyciner, isoniazid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Tidigare läkemedelsinducerad hepatit och akut leversjukdom oavsett ursprung.

Porfyri.

Allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 25 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

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

Den rekommenderade dosen och dosregim för Rimactazid 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. Rimactazid är ett kombinationsläkemedel som rekommenderas i fortsättningsfasen vid behandling av tuberkulos. Under denna fas, som varar i 4 månader, ska Rimactazid ges kontinuerligt varje dag.

Rimactazid är en fast kombination av läkemedel och ska ges enbart när den fasta kombinationen av rifampicin 150 mg och isoniazid 75 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)

Läkemedel	Förkortning	Rekommenderad dos (dosintervall), mg/kg dagligen
Streptomycin	S	15 (12-18)
Etambutol	E	15 (15-20)

Administreringsätt

Rimactazid 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

Läkemedel	Behandlingstid	Patientens kroppsvikt (kg)				
		30-39	40-54	55-70	>70	
Initial fas — dagligen						
Antingen	Rimsta HRZE (75 mg+150 mg+400 mg+275 mg)	2	2	3	4	5
		månader				
eller (1)	Rimcur e HRZ (75 mg+150 mg+400 mg)	2	2	3	4	5
		månader				
eller (2)	Rimsta r + S HRZE (75 mg+150 mg+400 mg+275 mg)	2	2	3	4	5
		månader				
		0,5	0,75	1	1	1

Läkemedel	Behandlingstid	Patientens kroppsvikt (kg)				
		30-39	40-54	55-70	>70	
+ S (vial 1 g)	2					
<i>och därefter</i>						
Rimstar HRZE (75 mg+150 mg+400 mg+275 mg)	1 månad	2	3	4	5	
	2					
Underhållsfas — dagligen						
<i>antingen</i> Rimactazid HR (75 mg+150 mg)	4 månad	2	3	4	5	
<i>eller</i> Seperata läkemedel HE (150 mg+400 mg)	6 månad	1,5	2	3	3	
<i>eller</i> ² Rimactazid + E HR (75 mg+150 mg) + E (400 mg)	5 månad	2	3	4	5	
	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 upprepade 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:

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

Pediatrik population:

Rimactazid rekommenderas inte för behandling av barn med en kroppsvikt under 30 kg. Rimactazid rekommenderas inte till barn under 6 år på grund av aspirationsrisk (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

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

Njurinsufficiens

Rimactazid ska användas med försiktighet på patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 25-60 ml/min, se avsnitt Varningar och försiktighet). Rimactazid är kontraindicerat hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <25 ml/min, se avsnitt Kontraindikationer).

Avbrott i behandlingen

Om den kontinuerliga behandlingsfasen avbryts oavsett anledning, inkluderande bristande följsamhet, är ett fast kombinationsläkemedel såsom Rimactazid kontraindicerat vid återupptagandet av behandlingen. Rifampicin och isoniazid ges var för sig när behandlingen återupptas, eftersom rifampicin då skall 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 två 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 Rimactazid 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 Rimactazid sättas ut. För säkerhets skull ska behandling med rifampicin inte fortsätta eller återupptas.

Rimactazid rekommenderas inte till barn under 6 år på grund av aspirationsrisken.

Rimactazid är inte en lämplig behandlingform på patienter med en kroppsvikt under 30 kg.

Försiktighet

Försiktighetsmått för behandling med Rimactazid är desamma som för behandling med rifampicin och isoniazid när dessa ges separat.

Patienten ska informeras om att inte avbryta behandlingen.

Nedsatt leverfunktion, undernäring, alkoholism

Rifampicin och isoniazid 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, eller kombinationen av de båda 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 ska Rimactazid 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. Rimactazid ska ersättas med de separata substanserna rifampicin, isoniazid och pyrazinamid för att underlätta behandlingen under sådana omständigheter.

Utsättande av rifampicin rekommenderas om leverfunktionen inte återgår till det normala eller om transaminaserna överstiger 5 gånger den övre normala nivån. Den fasta kombinationen, Rimactazid, 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 års ålder.

Förekomsten av svår leverpåverkan kan minimeras genom noggrann uppföljning av leverfunktionen. Patienterna ska övervakas med avseende på förekomst av prodromala symptom på hepatit, som t.ex. trötthet, svaghet, diffust obehag, anorexi, illamående eller kräkning. Om dessa symptom uppträder eller om tecken på hepatit påvisas, ska behandlingen genast avbrytas. Fortsatt behandling med Rimactazid kan ge allvarligare leverskada.

Hos patienter med kronisk leversjukdom, liksom vid kronisk alkoholism samt hos undernärda patienter, måste nyttan av behandlingen med Rimactazid vägas mot de tänkbara riskerna.

Om behandling anses nödvändig måste dosen av rifampicin och isoniazid justeras. Rimactazid ska inte ges i dessa fall då denna dosjustering endast är möjlig genom att ge rifampicin och isoniazid 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 fördröjas och leda till högre systemisk exponering, vilket kan resultera i ökat

antal biverkningar. Rimactazid bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 25-60 ml/min).

Blod

Blodstatus ska kontrolleras regelbundet vid långvarig behandling och hos patienter med leversjukdom. Om trombocytopeni eller purpura uppkommer ska rifampicin sättas ut för gott.

Diabetes mellitus

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

Epilepsi

På grund av den neurotoxiska effekten av isoniazid måste patienter som lider av krampsjukdomar hållas under särskild observation under behandlingen med Rimactazid.

Neuropati

Försiktighet ska iakttas vid perifer 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 Rimactazid.

Kontroller

Blodkroppsräkning och leverfunktionstest (ALAT, ASAT) ska göras före behandlingen och regelbundet under behandlingen.

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 Rimactazid 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 Rimactazid: 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.

Interaktioner

Andra läkemedels effekt på Rimactazid

Antacida minskar biotillgängligheten av rifampicin och isoniazid. Rimactazid 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.

Rimactazids 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 Rimactazid om plasmakoncentration eller klinisk effekt / biverkningar kan monitoreras och dosen kan ändras på ett tillfredsställande sätt. Monitoreringen ska utföras

regelbundet under behandling med Rimactazid 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 ökas under behandling med Rimactazid.

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

Interaktioner med rifampicin

Följande läkemedel är kontraindicerade vid samtidig användning av Rimactazid; 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 Rimactazid: nevirapin, simvastatin, orala p-piller och ritonavir (låga boosterdosor kan ge märkbar sänkning av plasmanivån) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Vid samtidig behandling med Rimactazid 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 Rimactazid 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.

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

Oralt tyfoïdvaccin kan inaktiveras vid samtidig behandling med antibiotika.

Föda innehållande stora mängder tyramin eller histamin ska undvikas. Isoniazid kan hämma monoaminoxidas och diaminoxidase.

Intag av föda innehållande tyramin (t.ex. ost, rött vin) eller histamin (t.ex. tonfisk) kan leda till huvudvärk, palpitationer, värmevallningar etc.

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

Kategori III.

Behandling ska övervägas från fall till fall utifrån bedömning av fördelar med en kombinationsprodukt. Följaktligen kan Rimactazid 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).

- 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

Grupp C.

Rifampicin och isoniazid 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.

Trafik

Rimactazid har liten eller måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Frekvensdefinitioner	<i>Vanliga:</i>	≥1/100 och <1/10
	<i>Mindre vanliga:</i>	≥1/1 000 och <1/100

	<p><i>Sällsynta:</i></p> <p><i>Mycket sällsynta:</i></p> <p><i>Ingen känd frekvens:</i></p>	<p>≥1/10 000 och <1/10 000</p> <p><1/10 000</p> <p>frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data</p>
--	---	--

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

<p>Blodet och lymfsystemet:</p>	<p><i>Sällsynta:</i></p>	<p>Övergående leukopeni, eosinofili, agranulocytos.</p> <p>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.)</p> <p>Hemolys, hemolytisk anemi. Även</p>
---------------------------------	--------------------------	--

		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, dåsighet, 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 symptom (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 muskelvärk . 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 is 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 lymfasystemet:	<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 acidosis
Psykiska störningar:	<i>Sällsynta:</i>	Psykosor, 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
Mag-tarmkanalen:	<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 symptomen är anorexi, illamående, kräkning, trötthet, olustkänsla och svaghet (se avsnitt Varningar och försiktighet).
	<i>Mindre vanliga:</i>	Hepatit
	<i>Sällsynta:</i> <i>Mycket sällsynta:</i>	Allvarlig hepatit Fulminant hepatit
Hud och subkutan vävnad:	<i>Sällsynta:</i>	Toxisk epidermal nekrolys, DRESS syndrom ("Drug Reaction of Eosinophilia Systemic Symptoms")
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället:	<i>Vanliga:</i>	Allergiska och andra reaktioner som läkemedelsexantem och feber
	<i>Sällsynta:</i>	Allergiska och andra reaktioner som muntorrhet, halsbränna,

		miktionssvårigheter, reumatiskt syndrom, lupus erythematosus-liknan de symtom, pellagra, lymfadenopati, akne
--	--	---

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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 troligen 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 miktion) bidrar till utsöndringen av läkemedlet. Hemodialys kan vara av värde för vissa patienter.

Isoniazid

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

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 skall 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. Korrektion av metabolisk acidosis och elektrolyttrubbning. Sörj för god diures. Hemodialys eller hemoperfusion vid mycket svåra förgiftningar. Symtomatisk behandling.

Se överdoseringskapitlet, , på Fass.se.

Farmakodynamik

Rifampicin är ett antibiotikum inom rifamycingruppen. Isoniazid är ett specifikt baktericid 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 enzymssystem.

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.

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 koncentrationen är 0,025-0,05 mikrog/ml.

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 upprepade 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.

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 skall 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)

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 i helblodscellodlingar behandlade med rifampicin.

Rifampicin har rapporterats ha immunosuppressiv potential hos kanin, mus, råtta, 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 råtta 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.

Innehåll

Avsnittet gäller för: Filmdragerad tablett 150 mg/75 mg

Visa läkemedlets innehåll

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för isoniazid är framtagen av företaget Sandoz AS för Rimactazid®, Rimactazid® Paed, Rimcure®, Rimcure® Paed, Rimstar®

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av isoniazid kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

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:

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

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

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 (µg/L) was calculated using results from only available toxicity endpoint (*Daphnia magna* acute toxicity, EC₅₀ = 3 300 000 µg/L) and an assessment factor of 1000, to add a safety margin to the toxicity endpoint.

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

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 Daphnia, 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/episuitedi.htm>

IV. Rifater® package insert, Sanofi-Aventis U.S., April 2013.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Blisterförpackning

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Burk

Förvaras vid högst 30 °C.

Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

MT-nummer 50590

Parallellimporteras från Italien

RIMACTAZID

Filmdragerad tablett 150 mg/75 mg Tabletten är mörkrosa, rund och bikonvex.

60 tablett(er) blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

120 tablett(er) blister, *tillhandahålls för närvarande ej*