

## Tibinide<sup>®</sup>

M R F

### Meda

Tablett 300 mg  
(vit, rund, plan med brytskåra, 10 mm)

Medel mot tuberkulos

### Aktiv substans:

Isoniazid

### ATC-kod:

J04AC01

Läkemedel från Meda omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

*Texten är baserad på produktresumé: 2015-11-18.*

## Indikationer

För behandling av tuberkulos förorsakad av *Mycobacterium tuberculosis*.

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

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i Innehåll. Akut leversjukdom oavsett orsak, läkemedelsinducerad leversjukdom, tidigare isoniazid-associerad leverskada eller tidigare allvarlig biverkan vid behandling med isoniazid såsom läkemedelsinducerad feber, frossa eller artrit.

## Dosering

Oral användning.

Tibinide tabletter ska sväljas hela tillsammans med ett glas vatten eller annan dryck.

Dosen tas på fastande mage minst en timme före eller två timmar efter måltid.

Bortglömd dos ska intas så snart som möjligt. Om tidsintervallet till nästa ordinarie dos är mindre än 6 timmar behöver den bortglömda dosen dock inte intas.

### **Aktiv tuberkulos**

Vid behandling av aktiv tuberkulos måste **Tibinide alltid ges som kombinationsbehandling tillsammans med andra läkemedel mot tuberkulos.**

Daglig behandling:

Vuxna: 5 mg/kg kroppsvikt/dag, maximalt 300 mg/dag,

Till patienter som väger >45 kg är den dagliga dosen 300 mg, administrerad som en singeldos.

#### *Behandling av patienter med kroppsvikt <45 kg*

Tibinide tabletter 300 mg är inte indicerat för behandling av patienter som väger <45 kg eftersom lämplig dosjustering inte är möjlig med denna tablett.

Intermittent behandling:

10 mg/kg kroppsvikt 3 gånger/vecka, maximalt 900 mg/dag.

Patienter 21-39 kg: 300 mg 3 gånger/vecka.

Patienter 40-70 kg: 600 mg 3 gånger/vecka.

Patienter >70 kg: 900 mg 3 gånger/vecka.

#### *Pediatrik population*

Tibinide tabletter 300 mg ska inte ges som intermittent behandling till barn <21 kg eftersom lämplig dosjustering inte är möjlig.

Behandlingstidens längd är beroende av såväl typ av diagnos som vald kombinations-behandling tillsammans med isoniazid. Nationella/internationella behandlingsriktlinjer (såsom [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf)) bör konsulteras.

### **Latent tuberkulos (monoterapi)**

Vuxna: 300 mg/dag i minst 6 månader.

#### *Pediatrik population*

Tibinide tabletter 300 mg är inte lämpligt för barn <25 kg för denna indikation eftersom lämplig dosjustering inte är möjlig. Vid behandling av barn rekommenderas en annan formulering innehållande mindre mängd isoniazid.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Vanligtvis rekommenderas ingen dosjustering vid nedsatt njurfunktion. Patienten ska dock övervakas med avseende på tecken på isoniazidtoxicitet, särskilt perifer neuropati. En dosreduktion till 2/3 av normal dos ska övervägas till långsamma acetylerare med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <25 ml/min) eller vid tecken på isoniazidtoxicitet (se Varningar och försiktighet samt Farmakokinetik).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Begränsade data indikerar att farmakokinetiken förändras för isoniazid hos patienter med nedsatt leverfunktion. Dessa patienter ska därför noga observeras med avseende på isoniazidtoxicitet (se Varningar och försiktighet).

## **Varningar och försiktighet**

*Nedsatt leverfunktion, undernäring, alkoholism*

Allvarlig och i vissa fall fatal hepatit i samband med isoniazid-behandling har rapporterats. De flesta av dessa fall inträffade inom behandlingens första tre månader, men hepatotoxicitet kan också utvecklas efter längre tids behandling. Övervakning av leverfunktionen ska ske för att minska risken för allvarlig leverskada.

Patienten bör dessutom övervakas med avseende på tidiga möjliga symtom på leverskada och instrueras att ta kontakt med läkare vid symtom som anorexi utan annan förklaring, ihållande trötthet, svaghetskänsla i mer än tre dagar i följd, ikterus, klåda, ihållande parestesi i händer och fötter, ömhet i buken (särskilt i övre högra delen), matsmältningsbesvär exempelvis illamående, kräkningar, uppkördhet, diarré, förstoppning eller om mörkfärgad urin observeras. Vid förekomst av dessa symtom ska utsättning av isoniazid omedelbart övervägas.

Patientgrupper med ökad risk för utveckling av hepatit inkluderar:

- Ålder >35 år.
- Dagligt intag av alkohol (patienten ska avrådas från att inta alkohol, se Interaktioner).
- Patienter med aktiv kronisk leversjukdom.
- Missbrukare av injicerade droger.

I tillägg till regelbunden övervakning ska leverenzymerna (särskilt ASAT och ALAT) monitoreras hos dessa patienter innan isoniazidbehandling påbörjas och med regelbundna intervall under behandlingen.

Dessutom ska följande patientgrupper övervakas noggrant:

- Patienter med samtidig kronisk medicinering (se Interaktioner).
- Förekomst av perifer neuropati eller tillstånd som predisponerar för neuropati.
- Gravida patienter.
- Patienter med HIV-infektion.

Förhöjda leverfunktionsvärden är vanligt under behandling med isoniazid. Dessa effekter på leverfunktionstestet är vanligtvis milda till måttliga och normaliseras vanligtvis spontant inom tre månader, även om behandlingen fortgår.

Om de förhöjda leverfunktionsvärdena överskrider tre till fem gånger den övre gränsen för vad som anses vara normalt rekommenderas starkt att det övervägs att avbryta behandlingen.

Kombination med rifampicin ökar risken för leverskada. Vid lever- och/eller njurinsufficiens bör patienterna följas med avseende på organfunktionerna.

Patienter ska avhålla sig från alkohol under behandlingen med Tibinide (se Interaktioner).

Vid misstanke om biverkningar orsakade av överdosering av isoniazid på grund av förlångsammad elimination kan patientens acetyleringsförmåga undersökas.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Vid starkt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <25 ml/min) bör dosen reduceras, speciellt hos långsamma acetylerare, för att undvika ökad risk för biverkningar såsom perifer neuropati. Intag av pyridoxin kan övervägas.

### *Neuropati*

Perifer neuropati är den vanligast förekommande toxiska effekten av isoniazid (se Biverkningar). Frekvensen beror på dosen och predisponerande faktorer såsom malnutrition, nedsatt njurfunktion, alkoholism eller diabetes. Samtidig tillförsel av pyridoxin minskar avsevärt risken för utveckling av neuropati. Pyridoxin ska därför ges samtidigt enligt officiella rekommendationer.

### *Kors-sensitivitet*

Patienter som är överkänsliga mot etionamid, pyrazinamid, niacin (nikotinsyra) eller andra kemiskt besläktade läkemedel kan även vara överkänsliga mot denna produkt.

### *Epilepsi*

Tibinide bör användas med försiktighet till epileptiker samt patienter med psykos i anamnesen på grund av ökad risk för biverkningar, såsom kramper samt ökad risk för återfall i psykos.

### *Diabetes mellitus*

Patienter med diabetes mellitus ska följas noggrant eftersom blodglukoskontrollen kan påverkas av isoniazid.

## **Interaktioner**

### *Alfentanil*

Kronisk pre-/perioperativ användning av isoniazid kan minska plasmaclearance och förlänga durationen av alfentanil vilket kan kräva en justering av alfentanildosen.

### *Alkohol*

Metabolismen av isoniazid kan vara förhöjd hos kroniska etyliker. Detta kan leda till sämre effekt av isoniazid samt till hepatotoxicitet.

### *Antacida*

Absorptionen av isoniazid kan reduceras vid samtidig användning av aluminiuminnehållande antacida. Aluminiuminnehållande antacida bör undvikas i samband med isoniazidbehandling.

### *Antikoagulantia*

Samtidig administrering av exempelvis warfarin med isoniazid kan hämma den enzymatiska metabolismen av antikoagulantia vilket kan leda till ökade plasmakoncentrationer med en ökad blödningsrisk. INR ska därför följas noggrant.

### *Bensodiazepiner*

För bensodiazepiner som diazepam, flurazepam, triazolam och midazolam kan isoniazid minska den hepatiska metabolismen vilket kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer av bensodiazepinen. Patienter ska övervakas med avseende på tecken på bensodiazepintoxicitet och dosen av bensodiazepinen ska justeras.

### *Disulfiram*

Samtidig användning av disulfiram och isoniazid kan ge ökad incidens av effekter från centrala nervsystemet. Minskad dos eller utsättning av disulfiram kan vara nödvändigt.

### *Etosuximid*

Plasmakoncentrationen av etosuximid kan öka och fall av intoxikation har beskrivits. Vid samtidig användning bör man överväga att monitorera plasmakoncentrationen av etosuximid. Dosen av etosuximid kan behöva reduceras.

### *Fenobarbital*

Samtidig användning av fenobarbital och isoniazid kan leda till ökad hepatotoxicitet.

### *Fenytoin*

Hos patienter med långsam acetylering av isoniazid kan metabolismen av fenytoin hämmas med ökad plasmakoncentration av fenytoin som följd. Vid kombinationsterapi bör plasmakoncentrationerna av fenytoin monitoreras vid in- och utsättning samt justeras om nödvändigt. Dosreduktion av fenytoin bör övervägas hos långsamma acetylerare.

### *Haloperidol*

Samtidig användning av haloperidol och isoniazid kan öka plasmanivåerna av haloperidol. Patienten ska därför monitoreras med avseende på haloperidoltoxicitet och dosen av detta läkemedel ska om nödvändigt justeras.

### *Karbamazepin*

Isoniazid kan hämma metabolismen av karbamazepin med stigande plasmahalter som följd.

### *Ketokonazol*

Ketokonazolkoncentrationen kan minska till subterapeutisk nivå. Enstaka fallrapporter talar för detta. Dosen av ketokonazol behöver sannolikt ökas för att effekt ska uppnås.

### *Levodopa*

Om kombinationen anses nödvändig kan högre doser levodopa testas om effekten ej är tillräcklig. Var dock uppmärksam på biverkningar så som förhöjt blodtryck om levodopadosen ökas.

### *Metotrexat*

Risken för hepatotoxicitet kan vara förhöjd hos patienter med reumatoid artrit vid kombination av isoniazid och sulfasalazin eller metotrexat med eller utan samtidig behandling med TNF-alfa hämmare.

### *Paracetamol*

Om en isoniazidbehandlad patient får plötsligt försämrad leverfunktion bör man tänka på paracetamolintaget även om doserna knappt överstiger rekommenderat dagligt intag.

### *Prednisolon*

Prednisolon kan minska serumkoncentrationen av isoniazid. Därmed kan effekten av isoniazidbehandling minska. Den kliniska betydelsen är oklar. Dosjustering av isoniazid kan vara nödvändig.

### *Primidon*

Isoniazid kan hämma metabolismen av primidon till fenobarbital.

### *Rifampicin*

Kombinationen av rifampicin och isoniazid ökar risken för leverskada. Leverenzymmer bör kontrolleras under kombinationsbehandling.

### *Sulfasalazin*

Risken för hepatotoxicitet kan vara förhöjd hos patienter med reumatoid artrit vid kombination av isoniazid och sulfasalazin eller metotrexat med eller utan samtidig behandling med TNF-alfa hämmare.

### *Teofyllin*

Fallrapport och experimentella studier talar för att isoniazid kan hämma metabolismen av teofyllin med ökande plasmahalter som följd. Vid kombinationsterapi bör teofyllinhalterna i plasma följas.

#### *Tyramininnehållande livsmedel*

Livsmedel innehållande tyramin, exempelvis ostar, har visat sig ge reaktioner, såsom ansiktsrodnad, hjärtklappning, takykardi samt förhöjt blodtryck. Reaktionen har uppträtt 0,5-2 timmar efter intag av livsmedlet och har i allmänhet försvunnit inom 2-4 timmar. Dessa reaktioner tyder på att isoniazid interfererar med nedbrytning av monoaminoxidas och därmed metabolismen av tyramin.

## Graviditet

Kategori A.

Inga kända risker vid användning under graviditet. Dock bör isoniazid enbart ges under graviditet om nyttan med behandlingen bedöms överväga de potentiella riskerna för fostret.

## Amning

Grupp II.

Isoniazid passerar över i modermjölken men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

## Trafik

Inga effekter har observerats.

## Biverkningar

De viktigaste biverkningarna vid behandling med isoniazid är perifera och centrala neurotoxiska effekter och allvarlig, i vissa fall fatal, hepatit.

De biverkningar som bedöms ha en möjlig relation till behandlingen anges nedan efter organsystem och frekvens. Dessa data baseras snarare på publicerade data från litteraturen huvudsakligen framtagna efter godkännandet än på randomiserade kliniska studier. Frekvens kan därför ofta inte anges. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	Perifer neuropati som vanligtvis föregås av parestesi i händer och fötter. Frekvensen beror på dos och predisponerande faktorer såsom malnutrition, alkoholism eller diabetes. Detta har rapporterats hos 3,5 - 17 % av patienterna som behandlats med isoniazid. Samtidig behandling med pyridoxin minskar denna risk betydligt (se Varningar och försiktighet).
Mindre vanliga	Kramper, toxisk encefalopati.
Ingen känd frekvens	Yrsel, huvudvärk, tremor, vertigo, hyperreflexi.
<b>Psykiska störningar</b>	
Mindre vanliga	Minnesstörningar, toxisk psykos.
Ingen känd frekvens	Förvirring, desorientering, hallucinationer.
<b>Blodkärl</b>	

Ingen känd frekvens	Vaskulit.
<b>Magtarmkanalen</b>	
Ingen känd frekvens	Illamående, kräkningar, anorexi, muntorrhet, flatulens, buksmärta, förstoppning, pankreatit.
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mycket vanliga	Övergående serumtransaminasökning.
Mindre vanliga	Hepatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Sällsynta	DRESS-syndrom ("Drug Reaction of Eosinophilia Systemic Symptoms"), toxisk epidermal nekrolys (TEN). Risken för TEN är förhöjd hos patienter med samtidig HIV-infektion.
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Ingen känd frekvens	Urinretention, nefrotoxicitet inkluderande interstitiell nefrit.
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Ingen känd frekvens	Hyperglykemi, metabolisk acidosis, pellagra.
<b>Allmänna symtom</b>	
Ingen känd frekvens	Allergiska reaktioner med hudmanifestationer (exantem, erytem, erytema multiforme), pruritus, feber, leukopeni, anafylaxi, allergisk pneumonit, neutropeni, eosinofili, Steven-Johnson syndrom, lymfadenopati, reumatiskt syndrom, lupus-lik syndrom.
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Ingen känd frekvens	Anemi (hemolytisk, sideroblastisk eller aplastisk), trombocytopeni, leukopeni (allergisk), neutropeni med eosinofili, agranulocytos.
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Ingen känd frekvens	Pneumonit (allergisk)
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Ingen känd frekvens	Artrit
<b>Ögon</b>	
Ingen känd frekvens	Optisk atrofi eller neurit

För rekommendationer angående hantering av biverkningar relaterade till tuberkulosbehandling bör nationella och/eller internationella riktlinjer konsulteras (t ex WHO-guideline [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf)).

#### *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, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

## Överdoser

**Toxicitet:** Toxiciteten potentiëras 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. 1,5 g till vuxen kan orsaka intoxication.

**Symtom:** Typiskt är kramper och metabolisk acidosis. Dessutom periorbitala myoklonier, yrsel, tinnitus, tremor, hyperreflexi, parestesier, hallucinos, medvetandesänkning. Andningsdepression, apné. Takykardi, arytmier, blodtrycksfall. Illamående, kräkningar. Feber, rhabdomyolys, DIC, hyperglykemi, hyperkalemi. Leverpåverkan.

**Behandling:** Om befogat, ventrikeltömning (förutsatt att patienten ej har kramper), kol. Antidot: Vid kramper och metabolisk acidosis ges pyridoxin 1 g per g isoniazid. Vid kramper och okänd dos ges 5 g pyridoxin i.v. Om kramper ej föreligger ges 2-3 g pyridoxin i.v. som profylax. Pyridoxin bör spädas för att minska kärlretning och ges under 30 min via infusionspump eller motorspruta. Dosen bör upprepas vid behov. Diazepam potentiëras pyridoxinets effekt. Diazepam i hög dos kan också prövas mot kramper om pyridoxin inte finns tillgängligt. I svåra fall respiratorbehandling. Korrektio

## Farmakodynamik

Isoniazid är ett kemoterapeutikum mot tuberkulos och utgör tillsammans med rifampicin förstahandsmedel vid tuberkulosbehandling. Isoniazid är aktivt mot *M. tuberculosis* och *M. bovis*. Atypiska mykobakterier är i enstaka fall känsliga för isoniazid. Behandling bör anpassas efter resistensmönster. Risken för resistensutveckling är vid monoterapi stor och isoniazid bör därför alltid ges i kombination med andra tuberkulosmedel.

## Farmakokinetik

### Absorption:

Isoniazid absorberas snabbt och fullständigt, med en biotillgänglighet på  $\geq 80\%$  och med god fördelning till de flesta vävnader. En maximal plasmakoncentration av 3-5  $\mu\text{g/ml}$  uppnås i regel 1-2 timmar efter peroralt intag av 5 mg/kg. Samtidigt födo

### Distribution:

Isoniazid distribueras i kroppen med en skenbar distributionsvolym på 0,57-0,76 l/kg. Proteinbindningen är mycket låg (0-10%).



I likvor uppnås normalt ca 20% av koncentrationen i plasma, en siffra som vid meningit kan stiga ända upp till 65%. I pleura kan 45% av serumkoncentrationen uppnås. Isoniazid uppvisar god penetration till kaverner.

#### *Metabolism och utsöndring:*

Isoniazid metaboliseras i tunntarmens mukosa och i levern. Först sker inaktivering via acetylering, därefter hydrolyseras acetylisoniazid ytterligare. Genetiska skillnader föreligger för acetyleringen, ca 1/3 av svenskarna är snabba acetylerare och 2/3 långsamma. På grund av dessa genetiska skillnader varierar halveringstiden för isoniazid mellan 1 och 3,5 timmar. Nedsatt njurfunktion förlångsamar eliminationen hos långsamma acetylerare. Inom 24 timmar utsöndras via njurarna mellan 75 och 95% av given dos, främst som inaktiv metabolit. Mindre än 10% utsöndras i feces. De främsta utsöndringsprodukterna i urin är N-acetylisoniazid och isonikotinsyra.

*Patienter med nedsatt njurfunktion:* Farmakokinetiken för isoniazid och dess metaboliter hos patienter med nedsatt njurfunktion är inte fullständigt dokumenterad. Det är dock känt att halveringstiden för isoniazid är förlängd och exponeringen ökad hos långsamma acetylerare. Exponeringen för de inaktiva metaboliterna är troligen ökad för både långsamma och snabba acetylerare.

## Prekliniska uppgifter

Prekliniska data visar ingen särskild fara för människa vid rekommenderade doser baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, upprepad toxicitet, genotoxicitet, carcinogen potential, reproduktionstoxicitet.

## Innehåll

*Varje tablett innehåller:* isoniazid 300 mg, mikrokristallin cellulosa, stearinsyra, talk, kiseldioxid.

## Miljöpåverkan

### *Isoniazid*

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:

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

$$PEC = 0,03 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 193,94 kg (total amount API in Sweden year 2015, data from IMS Health).

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

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

$V \text{ (L/day)} = \text{volume of waste water per capita and day} = 200$  (ECHA default) (Ref. 1)

$D = \text{factor for dilution of waste water by surface water flow} = 10$  (ECHA default) (Ref. 1)

### **Predicted No Effect Concentration (PNEC)**

#### **Ecotoxicological studies**

*Daphnia magna* (Crustacean) (Ref. 2)

EC<sub>50</sub> 24 hours (immobility): 0,406 mg/L (OECD 202, 1984)

*Daphnia magna* (Crustacean) (Ref. 3)

EC<sub>50</sub> 24 hours (immobility): 84,6 mg/L (OECD 202, 1980)

#### **Degradation**

No degradation data available.

#### **Bioaccumulation**

An experimentally derived Log  $K_{ow}$  of -0,70 (unknown method) (Ref. 3) 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. 5)

#### **References:**

1. ECHA, European Chemicals Agency. Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. 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.
3. Lillius H et al. (1994), Aquatic Toxicology 30 p47-60.
4. Hansch C et al. (1995), ChemID+, US National Library of Medicine, National Institutes of Health.
5. SPC (Summary of Product Characteristics) Tibinide, 2015-11-18, FASS.se.

## **Förpackningsinformation**

Tablett 300 mg vit, rund, plan med brytskåra, 10 mm

100 styck burk, 599:93, F