

Rimcure[®]

M R EF

Sandoz AS

Filmdragerad tablett 150 mg/75 mg/400 mg

(Tillhandahålls ej) (rosa, ovala och bikonvexa, 8×18 mm)

Medel mot tuberkulos

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Isoniazid

Pyrazinamid

Rifampicin

ATC-kod:

J04AM05

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2012-06-25.

Indikationer

För initial behandling av tuberkulos enligt WHO:s riktlinjer.

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

Kontraindikationer

Känd eller misstänkt överkänslighet mot rifamyciner, isoniazid, pyrazinamid och/eller mot något av övriga hjälpämnen.

Tidigare läkemedelsinducerad leverskada och akut leversjukdom oavsett ursprung.

Porfyri.

Akut giktartrit.

Allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 25 ml/min).

Samtidig behandling med vorikonazol eller proteashämmare, förutom ritonavir vid maxdos eller 600 mg 2 gånger dagligen.

Dosering

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

Den rekommenderade dosen och dosregim för Rimcure 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: Guidelines for national programmes; WHO/CDS/TB/2003.313.2003.

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

Rimcure är ett kombinationsläkemedel som rekommenderas i den initiala intensivfasen vid behandling av tuberkulos. Under denna fas, som varar i 2 månader, ska Rimcure ges kontinuerligt varje

dag. När så är indicerat kan andra läkemedel mot tuberkulos som t.ex. streptomycin eller etambutol läggas till under den initiala behandlingsfasen.

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

Rimcure 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 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)

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

			Behandlingstid	Patientens kroppsvikt (kg)			
				30-39	40-54	55-70	>70
		Initial fas - dagligen					

			Behandlingstid	Patientens kroppsvikt (kg)			
antingen	Rimstar	HRZE (75 mg+150 mg+400 mg+275 mg)	2 månader	2	3	4	5
eller ⁽¹⁾	Rimcure	HRZ (75 mg+150 mg+400 mg) ¹	2 månader	2	3	4	5
eller ⁽²⁾	Rimstar + S	HRZE (75 mg+150 mg+400 mg+275 mg) ²	2 månader	2	3	4	5
		+ S (vial 1 g)		0,5	0,75	1	1

			Behandlingstid	Patientens kroppsvikt (kg)			
	och (därefter)						
	Rimstar	HRZE (75 mg+150 mg+400 mg+275 mg) ²	1 månad	2	3	4	5
		Underhållsfas - dagligen					
antingen	Rimactazid	HR (75 mg+150 mg)	4 månader	2	3	4	5
eller	Separat läkemedel	HE (150 mg+400 mg)	6 månader	1,5	2	3	3

			Behandlingstid	Patientens kroppsvikt (kg)			
eller ⁽²⁾	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 upprepade behandling), föreslås särskilt designade standardiserade eller individualiserade behandlingsregimer för denna kategori av patienter (kategori IV av WHOs rekommendationer).

Behandling av patienter med kroppsvikt <30 kg:

Rimcure rekommenderas inte för behandling av patienter med en kroppsvikt under 30 kg .

Behandling av barn:

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

Äldre

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

Leverinsufficiens

Rimcure ska användas med försiktighet och under strikt medicinsk övervakning vid nedsatt leverfunktion. Rimcure är kontraindicerat hos patienter med tidigare läkemedelsinducerad leverskada och hos patienter med akut leversjukdom.

Njurinsufficiens

Rimcure ska användas med försiktighet på patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 25-60 ml/min. Rimcure är kontraindicerat hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <25 ml/min.

Avbrott i behandlingen

Om den initiala intensiva behandlingsfasen avbryts oavsett anledning, inkluderande bristande följsamhet, är ett fast kombinationsläkemedel såsom Rimcure kontraindicerat vid återupptagandet av behandlingen. Rifampicin, isoniazid och pyrazinamid 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 tre 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 Rimcure 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 Rimcure sättas ut. För säkerhets skull ska behandling med rifampicin inte fortsätta eller återupptas.

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

Rimcure är inte en lämplig behandlingform för patienter med en kroppsvikt under 30 kg.

Försiktighet

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

Patienten ska informeras om att inte avbryta behandlingen.

Nedsatt leverfunktion, undernäring, alkoholism

Rifampicin, isoniazid och pyrazinamid 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 ska Rimcure 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. Rimcure ska ersättas med de separata substanserna rifampicin, isoniazid och pyrazinamid för att underlätta behandlingen under sådana omständigheter. Utsättande av rifampicin och pyrazinamid rekommenderas om leverfunktionen inte återgår till det normala eller om transaminaserna överstiger 5 gånger den övre normala nivån. Den fasta kombinationen, Rimcure, ska ersättas med separata läkemedel för att under dessa omständigheter fullfölja behandlingen. Behandlingen med isoniazid ska följas noggrant hos patienter med kronisk leversjukdom. Allvarlig och ibland fatal leverskada, 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 symtom på hepatit, som t.ex. trötthet, svaghet, diffust obehag, anorexi, illamående eller kräkning. Om dessa symtom uppträder eller om tecken på leverskada påvisas, ska behandlingen genast avbrytas. Fortsatt behandling med Rimcure kan ge allvarligare leverskada.

Hos patienter med kronisk leversjukdom, liksom vid kronisk alkoholism samt hos undernärda patienter, måste nyttan av behandlingen med Rimcure vägas mot de tänkbara riskerna. Om behandling anses nödvändig måste dosen av rifampicin, isoniazid och pyrazinamid justeras. Rimcure ska inte ges i dessa fall då denna dosjustering endast är möjlig genom att ge rifampicin, isoniazid och pyrazinamid 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 och pyrazinamid fördröjas och leda till högre systemisk exponering, vilket kan resultera i ökat antal biverkningar. Rimcure ska användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 25-60 ml/min).

Gikt

Pyrazinamid ska användas med försiktighet hos patienter som tidigare haft gikt. Urinsyra i serum ska kontrolleras regelbundet. Behandling med Rimcure ska sättas ut vid giktartrit.

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 oönskad 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, måste patienter som lider av krampsjukdomar hållas under särskild observation under behandlingen med Rimcure.

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.

Alkohol

Patienter ska avhålla sig från alkohol under behandlingen med Rimcure.

Kontroller

Blodkroppsräkning, leverfunktionstest (ALAT, ASAT), njurfunktionstest och mätning av urinsyra i serum 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 plasma-koncentrationer och utebliven effekt. Läkemedel som elimineras genom metabolism i levern ska endast användas samtidigt som Rimcure om

plasmakoncentration eller klinisk effekt / biverkningar kan monitoreras och dosen kan ändras på ett tillfredsställande sätt . Följande läkemedel rekommenderas inte i kombination med Rimcure: nevirapin, simvastatin, orala p-piller och ritonavir (låga boosterdosor kan ge märkbar sänkning av plasmanivån).

Interaktioner

Andra läkemedels effekt på Rimcure

Antacida minskar biotillgängligheten av rifampicin och isoniazid. Rimcure 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.

Rimcures 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.

Läkemedel som elimineras genom metabolism ska endast användas samtidigt som Rimcure om plasmakoncentration eller klinisk effekt / biverkningar kan monitoreras och dosen kan ändras

på ett tillfredsställande sätt. Monitoreringen ska utföras regelbundet under behandling med Rimcure 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 Rimcure.

Med anledning av Rimcures 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.

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

Vid samtidig behandling med Rimcure och följande läkemedel ska försiktighet vidtagas genom monitorering av specifika parametrar eller genom klinisk övervakning: kalciumantagonister, klass 1A antiarytmika (kinidin, disopyramid), orala antikoagulantia, antimykotika av azoltyp (undantaget vorikonazol), buspiron, carvedilol (då den används vid hjärtinsufficiens och har en låg terapeutisk marginal vid denna indikation), immunosuppressiva medel (t.ex. ciklosporin, takrolimus, sirolimus), klorzapin, kortikosteroider, gestrinon, östrogener och progesteroner givna som hormonsättningsmedel, haloperidol, tyroideahormoner, metadon, morfin, efavirenz, propafenon, terbinafin, tiagabin, zidovudin, zolpidem, zaleplon, karbamazepin, fenytoin, teofyllin, bensodiazepiner, digitalis, dapson, atovakvon, repaglinid eller orala antidiabetika av typen sulfonureider, betareceptor antagonister

(om de metaboliseras i levern, som t ex metoprolol och propranolol), kloramfenikol, klaritromycin, telitromycin, tricykliska antidepressiva medel, p-aminosalicylsyra, cimetidin, mexiletin, nevirapin, fluvastatin, eterocoxib, rofecoxib, imidapril, tropisetron, linezolid.

Interaktioner med isoniazid:

Vid samtidig användning av Rimcure 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 Rimcure 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 Rimcure bör använda annan icke-hormonell antikonceptionell metod.

Oralt tyfoidvaccin kan inaktiveras vid samtidig behandling med antibiotika.

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

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

Rifampicin

I begränsade studier på kvinnor som exponerats för rifampicin under graviditet, kunde ingen ökning i frekvens missbildningar hos fostret konstateras. Rifampicin passerar över placenta.

Administrering av rifampicin under de sista veckorna av graviditeten kan orsaka postnatal blödning hos moder och nyfödd. Studier på djur har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid doser överstigande 150 mg/kg.

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

Pyrazinamid

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

- 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.

Rifampicin, isoniazid och pyrazinamid 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.

Amning

Rifampicin, isoniazid och pyrazinamid 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

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

Biverkningar

Frekvensdefinitioner	<i>Vanliga:</i>	> 1/100
	<i>Mindre vanliga:</i>	$\geq 1/1000$ och $\leq 1/100$
	<i>Sällsynta:</i>	$\geq 1/10000$ och $\leq 1/1000$
	<i>Mycket sällsynta:</i>	< 1/10,000

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

		Övergående leukopeni, eosinofili. Trombocytopeni och trombocytopenisk
--	--	---

Blodet och lymfsystemet:	<i>Sällsynta:</i>	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. Hemolys, hemolytisk anemi.
Endokrina systemet:	<i>Sällsynta:</i>	Menstruationsstörningar (i extremfall amenorré), inducerad kris hos Addisonpatienter
Psykiska störningar:	<i>Sällsynta:</i>	Mental förvirring
Centrala och perifera nervsystemet:	<i>Vanliga:</i>	Trötthet, dåsighet, huvudvärk, berusningskänsla, yrsel
	<i>Sällsynta:</i>	Ataxi, muskelsvaghet
Ögon:	<i>Vanliga:</i>	Ögonrodnad, permanent missfärgning av mjuka kontaktlinser
		Synrubbning, allvarliga symtom,

	<i>Sällsynta:</i>	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
Hud och subkutan vävnad:	<i>Vanliga:</i>	Värmevallningar, klåda med eller utan hudutslag, urtikaria
	<i>Sällsynta:</i>	Allvarliga hudreaktioner såsom vid generella överkänslighetsreaktioner t.ex. exfoliativ dermatit, Lyells syndrom och pemfigoidea reaktioner
Lever och gallvägar:	<i>Vanliga:</i>	Förhöjda leverenzymvärden utan symptom
	<i>Sällsynta:</i>	Leverskada eller gulsot, induktion av porfyri
		Förhöjda värden av BUN (blodurinämne) och urinsyra i serum har rapporterats. Akut

Njurar och urinvägar:	<i>Sällsynta:</i>	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)

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, metabolisk acidosis
Psykiska störningar:	<i>Sällsynta:</i>	Psykosor, hyperaktivitet, eufori, sömnlöshet
	<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

	<i>Sällsynta:</i>	Skador på synnerven, kramper yrsel, berusningskänsla, huvudvärk, toxisk enc efalopati. Höga doser kan öka
Centrala och perifera nervsystemet:		krampfrekvensen hos epileptiker
Magtarmkanalen:	<i>Vanliga:</i>	Illamående, kräkning, dyspepsi
	<i>Mycket sällsynta:</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
	<i>Sällsynta:</i>	Lever-skada, allvarlig leverskada
	<i>Mycket sällsynta:</i>	Fulminant leverskada
	<i>Vanliga:</i>	Allergiska och andra reaktioner som läkemedelsexantem och feber

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället:	<i>Sällsynta:</i>	Allergiska och andra reaktioner som muntorrhet, halsbränna, miktionssvårigheter, reumatiskt syndrom, lupus erythematosus-liknande symtom, pellagra, vaskulit, lymfadenopati, akne
---	-------------------	---

Biverkningar av pyrazinamid

Blodet och lymfsystemet:	<i>Sällsynta:</i>	Trombocytopeni, sideroblastisk anemi, negativa effekter på blodkoagulationen, splenomegali
Mag-tarmkanalen:	<i>Vanliga:</i>	Illamående, kräkning, anorexi, buksmärta
Lever och gallvägar:	<i>Vanliga:</i>	Måttlig och övergående stegring av serumtransaminaser under den tidiga behandlingsfasen. Porfyri
	<i>Sällsynta:</i>	Allvarlig leverskada som sannolikt är dosrelaterad; hepatomegali, gulsot

Njurar och urinvägar:	<i>Vanliga:</i>	Hyperurikemi (ofta symtomfri), gikt som kräver behandling
	<i>Sällsynta:</i>	Interstitiell nefrit, dysuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	<i>Vanliga:</i>	Allergiska och andra reaktioner som mild arttralgi och myalgi
	<i>Sällsynta:</i>	Allergiska och andra reaktioner som hudutslag, ljuskänslighet, urtikaria, pruritus, feber, akne

Överdoser

Rifampicin

Toxicitet: Klinisk erfarenhet visar att överdossymtom och utfall är varierande: doser på 15 g och 60 g till vuxna resulterade i fatalt utfall, medan 9 g hos vuxen gav allvarlig intoxikation och 12 g till ungdomar gav måttlig intoxikation.

Symtom: Gastrointestinala besvär, kräkning, svettningar, dyspné, kramper, njursvikt, leverpåverkan, medvetandesänkning, generell klåda. Rödorange missfärgning av hud och urin, ansiktsödem.

Eventuellt lungödem.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol i upprepade doser. Symtomatisk terapi. Vid njursvikt eventuellt dialys.

Isoniazid

Toxicitet: Toxiciteten potentieras 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 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.

Farmakodynamik

Rifampicin är ett antibiotikum inom rifamycingruppen och isoniazid och pyrazinamid 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 enzymesystem.

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).

Mikrobiologisk sensitivitet

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.

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 (icke behandlade patienter) inom väst och centraleuropa (data enligt EuroTB projektet, mars 2002) .

Substans	Resistens
Isoniazid	4,1% (intervall: 0 - 9,3%)
Rifampicin	0,7% (intervall: 0 - 2,1%)
Isoniazid och rifampicin (multiresistens)	0,5% (intervall: 0 - 2,1%)
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.

Pyrazinamid

Pyrazinamid absorberas väl från magtarmkanalen. 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.

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.

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.

Pyrazinamid

Hos patienter med cirrotisk leversvikt ses en markant minskning av pyrazinamids clearance och en ökning av halveringstiden. AUC för pyrazinsyra (huvudmetaboliten) ökar tre-faldigt.

Det finns ingen information om pyrazinamids farmakokinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion. Pyrazinamid elimineras 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 i helblodscellodlingar behandlade med rifampicin. Rifampicin har rapporterats ha immunosuppressiv potential hos kanin, mus, råttor, marsvin, humana lymfocyter in vitro och hos människor.

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 metabolerna 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 effekter. 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 råtta eller hanmus. För honor kunde inga slutsatser dras. Pyrazinamid var inte mutagen i Ames test men framkallade kromosomavvikelser i humana lymfocyter.

Innehåll

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

Pregelatiniserad majsstärkelse, majsstärkelse, natriumlaurilsulfat, krospovidon, magnesiumstearat, talk, kopovidon.

Hypromellos, talk, titandioxid (E171), opadry pink 03B54929

[hypromellos, titandioxid (E171), makrogol 400, röd järnoxid (E172)], opadry clear OY-S-29019 [hypromellos, makrogol 6000]

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för isoniazid är framtagen av företaget Meda för Nydravid

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:

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

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

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:

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

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

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

30 månader.

Blisterförpackning

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Burk

Förvaras vid högst 30°C.

Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 150 mg/75 mg/400 mg rosa, ovala och bikonvexa, 8×18 mm

60 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*