

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rimactazid 150 mg/75 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg rifampicin og 75 mg isoniazid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Bikonvekse, runde, mørkerosa filmdrasjerte tabletter, som er $9,5 \pm 0,4$ mm i diameter og glatte på begge sider.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Til fortsettelsesbehandling av tuberkulose i samsvar med Verdens helseorganisasjons (WHOs) retningslinjer.

Andre offisielle retningslinjer for riktig bruk av tuberkulosemidler bør også tas hensyn til.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Rimactazid bør administreres under tilsyn av lege med erfaring innen tuberkulosebehandling.

Anbefalt dosering for Rimactazid er basert på WHOs retningslinjer:

- 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

Disse doseringene kan være forskjellige fra anbefalinger for bruk av tuberkulosemidler gitt i andre offisielle retningslinjer.

Rimactazid er et kombinasjonspreparat tiltenkt bruk i fortsettelsesfasen av tuberkulosebehandlingen. Rimactazid skal administreres daglig i den 4 måneder lange fortsettelsesfasen av behandlingen.

Rimactazid er et kombinasjonspreparat som skal kun brukes når det faste forholdet med rifampicin 150 mg og isoniazid 75 mg tillater behandling av en individuell pasient i samsvar med offisielle anbefalinger og praksis.

Tabell 1: WHO-anbefalte essensielle TB-midler

Essensielt legemiddel	Forkortelse	Anbefalt dosering (doseområde), mg/kg Daglig
-----------------------	-------------	---

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)

Administrasjonsmåte

Rimactazid tabletter administreres oralt. Tablettene skal gis som en enkelt dose minst 1 time før et måltid (antall tabletter er avhengig av pasientens kroppsvekt, se tabell 2), på fastende mage.

Tabell 2: WHO-anbefalt antall tabletter av fastdosekombinasjoner av TB-midler til voksne

			Varighet	Pasientens kroppsvekt (i kg)			
				30-39	40-54	55-70	>70
Startfase – daglig							
enten	Rimstar	HRZE (75 mg+150 mg+400 mg+275 mg)	2 måneder	2	3	4	5
eller ⁽¹⁾	Rimcure	HRZ (75 mg+150 mg+400 mg) ¹	2 måneder	2	3	4	5
eller ⁽²⁾	Rimstar + S	HRZE (75 mg+150 mg+400 mg+275 mg) + S (hetteglass 1 g) ²	2 måneder	2 0,5	3 0,75	4 1	5 1
	og (deretter) Rimstar	HRZE (75 mg+150 mg+400 mg+275 mg) ²	1 måned	2	3	4	5
Fortsettelsesfase – daglig							
enten	Rimactazid	HR (75 mg+150 mg)	4 måneder	2	3	4	5
eller	Separate legemidler	HE (150 mg+400 mg)	6 måneder	1,5	2	3	3
eller ⁽²⁾	Rimactazid + E	HR (75 mg+150 mg) + E (400 mg) ²	5 måneder	2 1,5	3 2	4 3	5 3

¹ Hos HIV-negative pasienter med ikke-kavitær, smear-negativ pulmonal tuberkulose, pasienter med infeksjon med helt legemiddelfølsomme bakterier og små barn med primær TB.

² Hos pasienter med tidligere behandlet sputumpositiv pulmonal tuberkulose: tilbakefall, behandling etter avbrudd, mislykket behandling, i henhold til kategori II i WHO's anbefalinger.

Ved kroniske og multiresistente tuberkulose tilfeller (fortsett sputumpositive etter ny veiledet behandling) anbefales spesialdesignede standardiserte eller individuelle opplegg for denne pasientkategorien (kategori IV i WHO's anbefalinger).

Bruk hos pasienter med kroppsvekt under 30 kg:

Rimactazid er ikke passende doseringsform til behandling av pasienter med kroppsvekt under 30 kg (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Rimactazid er ikke passende doseringsform til behandling av barn med kroppsvekt under 30 kg. Rimactazid anbefales ikke til barn under 6 år på grunn av risiko for aspirasjon (se pkt. 4.4).

Eldre pasienter

Spesiell dosering er ikke nødvendig, men samtidig nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon bør tas med i betraktning. Tilskudd av pyridoksin (vitamin B₆) kan være nyttig.

Nedsatt leverfunksjon

Rimactazid bør brukes med forsiktighet og under streng medisinsk overvåkning ved nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4). Rimactazid er kontraindisert hos pasienter med tidligere legemiddelindusert hepatitt og hos pasienter med akutt leversykdom (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Rimactazid bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 25 – 60 ml/min, se pkt. 4.4). Rimactazid er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 25 ml/min, se pkt. 4.3).

Behandlingsavbrudd

Hvis fortsettelsesbehandlingen med Rimactazid avbrytes uavhengig av årsak, inkludert manglende compliance, er kombinasjonspreparater med fast dose som Rimactazid kontraindisert hvis behandlingen gjenopptas.

Rifampicin og isoniazid må administreres hver for seg når behandlingen gjenopptas, fordi rifampicin da skal gis i en lavere dose. Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig gjenopptatt behandling med tuberkulosemidler.

4.3. Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor rifampicin, isoniazid eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt.6.1.

Tidligere legemiddelindusert hepatitt, akutt leversykdom uavhengig av opphav.

Porfyri.

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 25 ml/min) (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av vorikonazol og proteasehemmere, unntatt ritonavir gitt i full dose eller 600 mg 2 ganger daglig (se pkt. 4.5).

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Ved kjente fenotyper av acetylering, bør pasienter med ekstremt hurtig eller ekstremt langsom acetyleringsevne få de to komponentene separat, for å muliggjøre dosejustering av isoniazid.

Rimactazid skal seponeres hvis det oppstår alvorlige akutte overfølsomhetsreaksjoner, som trombocytopeni, purpura, hemolytisk anemi, dyspné og astmalignende anfall, sjokk eller nyresvikt, da dette er bivirkninger som rifampicin unntaksvis kan fremkalle. Pasienter som utvikler slike reaksjoner må aldri mer behandles med rifampicin.

Rimactazid skal seponeres dersom det opptrer andre tegn på overfølsomhet, som feber eller hudreaksjoner. Av sikkerhetsgrunner skal behandling med rifampicin ikke fortsettes eller gjenopptas.

Rimactazid anbefales ikke til barn under 6 år på grunn av risiko for aspirasjon.

Rimactazid er ikke passende doseringsform til behandling av pasienter med kroppsvekt under 30 kg.

Forsiktighetsregler

Forsiktighetsreglene for bruk av Rimactazid er de samme som de som gjelder ved administrasjon av rifampicin og isoniazid som separate legemidler.

Pasienter bør frarådes å avbryte behandlingen.

Nedsatt leverfunksjon, underernæring, alkoholisme

Rifampicin og isoniazid metaboliseres via leveren. Forhøyede nivåer av transaminaser, over øvre normalgrense, forekommer ofte. Nedsatt leverfunksjon, som kan opptre de første behandlingsukene, normaliseres vanligvis spontant, uten behandlingsavbrudd, i løpet av den tredje behandlingsmåned.

Klinisk gulsott eller holdepunkter for hepatitt er sjelden med rifampicin, selv om små forhøyelser av leverenzymene er vanlige. Rifampicin kan forårsake et kolestatisk mønster med forhøyet alkalisk fosfatase hos pasienter som tar både isoniazid og rifampicin, mens en økning av transaminaser kan forårsakes av isoniazid, eller rifampicin eller kombinasjonen av begge midlene.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon skal behandles med forsiktighet og under tett medisinsk overvåkning.

Leverfunksjonen hos disse pasientene skal overvåkes nøye, spesielt serum ALAT (alaninaminotransferase) og serum ASAT (aspartataminotransferase), før behandlingen og gjentas hver eller annenhver uke under behandlingen. Ved tegn på levercelleskade skal Rimactazid seponeres.

Moderat økning av bilirubin- og/eller transaminaseverdier er i seg selv ingen indikasjon for å avbryte behandlingen. En slik beslutning skal først tas etter nye prøver hvor det tas hensyn til trender i verdiene og pasientens kliniske tilstand.

Avbrudd av isoniazidbehandling anbefales ved klinisk gulsott eller transaminaser over 3 ganger øvre normalgrense. Den faste legemiddelkombinasjonen Rimactazid bør erstattes av separate formuleringer av komponentene rifampicin og isoniazid for å tilrettelegge behandlingen under slike kliniske tilstander.

Seponering av rifampicin anbefales hvis leverfunksjonen ikke normaliseres eller hvis transaminasene øker til over 5 ganger øvre normalgrense. Den faste legemiddelkombinasjonen Rimactazid bør erstattes av separate formuleringer av komponentene for å tilrettelegge behandlingen under slike kliniske tilstander.

Behandling med isoniazid skal overvåkes nøye hos pasienter med kronisk leversykdom. Alvorlig, og av og til fatal, hepatitt forårsaket av isoniazid kan inntreffe og kan oppstå selv etter flere måneders behandling. Levertoksisitet i forbindelse med isoniazidbehandling (antatt forårsaket av metabolitten diacetylhydrazin) er sjelden hos pasienter opp til 20 år, men er mer vanlig med økende alder og rammer opptil 3 % av pasientene over 50 år. Forekomsten av alvorlig levertoksisitet kan minimeres ved grundig overvåking av leverfunksjonen. Pasientene skal kontrolleres med hensyn til forekomst av innledende symptomer på hepatitt, som fatigue, svakhet, generell sykdomsfølelse (malaise), anoreksi, kvalme eller oppkast. Hvis disse symptomene oppstår eller hvis det oppdages tegn på leverskade, skal behandlingen avbrytes umiddelbart. Fortsatt bruk av Rimactazid kan gi mer alvorlig leverskade.

Hos pasienter med kronisk leversykdom samt kronisk alkoholisme og hos underernærte pasienter må nytten av behandlingen med Rimactazid veies mot mulig risiko. Hvis tuberkulosebehandling anses som nødvendig, kan det være nødvendig å justere dosen av rifampicin og isoniazid. Rimactazid bør ikke brukes hos slike pasienter da dosejusteringen kun er mulig ved å gi rifampicin og isoniazid hver for seg.

Til underernærte eller gamle pasienter kan tillegg av pyridoksin (vitamin B₆) være nyttig, da isoniazid i høye doser kan føre til mangel på pyridoksin(vitamin B₆).

Nedsatt nyrefunksjon

Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan eliminasjonen av isoniazid forsinkes, noe som fører til økt systemisk eksponering og kan resultere i en økning av bivirkninger. Rimactazid bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 25-60 ml/min).

Hematologi

Blodprosenten skal kontrolleres regelmessig ved langvarig behandling og hos pasienter med leversykdom. Rifampicin skal seponeres for godt hvis det oppstår trombocytopeni eller purpura.

Diabetes mellitus

Diabetikere som inntar isoniazid kan få større vansker med å kontrollere sin diabetes.

Epilepsi

Pasienter som lider av krampesykdommer må holdes under spesiell observasjon ved behandlingen med Rimactazid på grunn av isoniazids nevrotoksiske virkninger.

Nevropati

Det bør utvises forsiktighet hos personer med perifer nevritt. Regelmessige nevrologiske undersøkelser er nødvendig, spesielt hos pasienter med tidligere alkoholmisbruk. Bruk av pyridoksin (vitamin B₆) kan forebygge eller redusere nevropati som følge av isoniazidbehandling, spesielt hos eldre og underernærte pasienter. Pyridoksin skal gis i samsvar med offisielle retningslinjer.

Prevensjon

Ikke-hormonel tilleggsprevensjon må brukes for å forhindre graviditet under behandling med rifampicin (se pkt. 4.5).

Alkohol

Pasienter skal avstå fra alkohol under behandling med Rimactazid.

Laboratorietester

Kontroll av blodprosent og tester av leverfunksjon (ALAT, ASAT) skal foretas før behandlingen og regelmessig under behandlingen.

Samtidig medisiner

Rifampicin er en potent induser av cytokrom P450-systemet og kan øke metabolismen av samtidig administrerte legemidler, noe som kan resultere i subterapeutiske plasmakonsentrasjoner og manglende effekt. Legemidler som elimineres via lever skal kun brukes samtidig med Rimactazid hvis plasmanivå eller klinisk effekt / bivirkninger kan måles og dosen kan endres på en tilfredsstillende måte (se pkt. 4.5).

Bruk av følgende legemidler samtidig med Rimactazid anbefales ikke: nevirapin, simvastatin, orale prevensjonsmidler og ritonavir (kan i lave doser som booster gi en uttalt reduksjon av plasmakonsentrasjon) (se pkt. 4.5).

Rifampicin har enzyminduserende egenskaper som kan øke metabolismen av endogene substrater som binyrehormoner, tyreoidhormoner og vitamin D. Isolerte rapporter har forbundet forverring av porfyri med administrering av rifampicin.

Rimactazid inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt"

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkning av andre legemidler på Rimactazid

Antacida reduserer biotilgjengeligheten av rifampicin og isoniazid. Rimactazid skal inntas minst 1 time før antacida for å unngå denne interaksjonen. Kortikosteroider kan redusere plasmanivåene av isoniazid ved å øke dets metabolske og/eller nyreclearance.

Virkning av Rimactazid på andre legemidler

Rifampicin er en potent induser av cytokrom P450-systemet (CYP450), spesielt av de to subfamiliene CYP3A og CYP2C, som representerer mer enn 80 % av CYP450 isoenzymene. Rifampicin kan derfor øke metabolismen av flere samtidig administrerte legemidler som helt eller delvis metaboliseres av disse to subfamiliene av CYP450. I tillegg inducerer også rifampicin UDP-glukuronyltransferase, et annet enzym involvert i metabolismen av flere legemidler. Dette kan resultere i subterapeutiske plasmakonsentrasjoner av de samtidig administrerte legemidlene, med redusert eller til og med manglende effekt. Isoniazid hemmer metabolismen av visse legemidler, noe som fører til økte plasmakonsentrasjoner.

Dessuten påvirkes visse legemidler i motsatt retning av rifampicin og isoniazid, f.eks. fenytoin, warfarin og teofyllin. Nettoeffekten kan ikke predikeres og kan variere over tid.

Plasmakonsentrasjoner av morfin kan reduseres av rifampicin. Den smertestillende effekten av morfin bør overvåkes og morfindoser justeres under og etter behandling med rifampicin.

Legemidler som elimineres ved metabolisme skal kun brukes samtidig med Rimactazid hvis plasmakonsentrasjon eller klinisk effekt / bivirkninger kan måles og dosen kan endres på en tilfredsstillende måte. Regelmessige målinger skal utføres regelmessig under behandling med Rimactazid og i 2-3 uker etter at behandlingen er avsluttet.

Rifampicins enzyminduserende virkning når et maksimum i løpet av 10 dager og reduseres gradvis over to eller flere uker etter avsluttet rifampicinbehandling, noe som må tas hensyn til hvis dosen av andre legemidler økes under behandling med Rimactazid.

Ved vurdering av virkningen av Rimactazid på konsentrasjoner av andre samtidig administrerte legemidler anbefales følgende:

Interaksjoner med rifampicin:

Bruk av følgende legemidler samtidig med Rimactazid er kontraindisert: vorikonazol og proteasehemmere, unntatt ritonavir gitt i full dose eller 600 mg 2 ganger daglig (se 4.3 Kontraindikasjoner).

Bruk av følgende legemidler samtidig med Rimactazid anbefales ikke: nevirapin, simvastatin, orale prevensjonsmidler og ritonavir (kan i lave doser som booster gi en uttalt reduksjon av plasmakonsentrasjon) (se pkt. 4.4).

Bruk av følgende legemidler samtidig med Rimactazid krever forsiktighetsregler som kontroll av spesifikke parametre eller klinisk overvåkning:

- Analgetika (f.eks. metadon, narkotiske analgetika, morfin, etorikoksib, rofekoksib)
- Antiarytmika (disopyramid, meksiletin, kinidin, propafenon, tokainid, lorkainid)
- Antibakterielle midler (f.eks. kloamfenikol, klaritromycin, dapson, doksycyklin, fluorokinoloner, telitromycin, linezolid, p-aminosalicylsyre)
- Antikoagulanter (f.eks. kumariner)
- Antidiabetika
- Antiepileptika (f.eks. fenytoin, tiagabin, karbamazepin)
- Antifugale midler (f.eks. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, terbinafin)
- Antipsykotika (f.eks. haloperidol, klozapin, aripiprazol)
- Antivirale midler (f.eks. saquinavir, indinavir, efavirenz, amprenavir, nilfinavir, atazanavir, lopinavir, nevirapin, zidovudin)
- Anxiolytika og hypnotika (f.eks. diazepam, benzodiazepiner, buspiron, zopiklon, zolpidem, zaleplon)
- Atovakvon
- Barbiturater (f.eks. heksobarbital)
- Betablokkere (f.eks. bisoprolol, propranolol, metoprolol, karvedilol (på grunn av dets bruk ved hjerteinsuffisiens og dets lave terapeutiske margin ved denne indikasjonen))
- Kalsiumkanalblokkere (f.eks. diltiazem, nifedipin, verapamil, nimodipin, isradipin, nicardipin, nisoldipin, amlodipin)
- Kortikosteroider
- Hjerterglykosider (diigitoksin, digoksin)
- Cimetidin
- Klofibrat
- Cytotoksika (f.eks. imatinib, gefitinib, irinotecan)
- Diuretika (f.eks. eplerenon)
- Østrogen, progesteroner
- Feksofenadin
- Hormonantagonister (antiøstrogener, f.eks. tamoksifen, toremifen, gestrinon)
- Immunsuppressiva (f.eks. ciklosporin, sirolimus, takrolimus, leflunomid, azatioprin)
- Losartan, imidapril, enalapril
- Prazikvantel
- Kinin
- Selektive 5-HT₃ reseptor antagonister (f.eks. ondansetron, tropisetron)
- Statiner som metaboliseres av CYP 3A4 (f.eks. simvastatin)
- Fluvastatin
- Systemiske hormonelle prevensjonsmidler
- Teofyllin
- Tyreoideahormoner (f.eks. levotyrosin)
- Trisykliske antidepressiva (f.eks. amitriptylin, nortriptylin)

Interaksjoner med isoniazid:

Bruk av følgende legemidler samtidig med Rimactazid krever forsiktighetsregler som kontroll av spesifikke parametre eller klinisk overvåkning: halogenerte, flyktige anestetika, glukokortikoider, ketokonazol, fenytoin, pyrazinamid, stavudin, karbamazepin, benzodiazepiner, etosuksimid, teofyllin.

Rifampicin kan redusere virkningen av orale prevensjonsmidler og pasienter som behandles med Rimactazid bør bruke en ikke-hormonell tilleggsprevensjon.

Oral tyfoidvaksine kan inaktiveres ved samtidig administrering med antibiotika.

Mat som inneholder store mengder tyramin eller histamin skal unngås. Isoniazid kan hemme monaminoksidase og diaminoksidase. Inntak av føde som inneholder tyramin (f.eks. ost, rødvin) eller histamin (f.eks. tunfisk) kan føre til hodepine, palpitasjoner, rødme etc.

Rifampicin kan forsinke galleutskillelse av kontrastmidler under radiografisk undersøkelse av galleblære.

Mikrobiologiske metoder brukt til bestemmelse av plasmakonsentrasjoner av folinsyre og cyanokobalamin (vitamin B₁₂) kan ikke brukes under rifampicinbehandling da rifampicin konkurrerer med bilirubin og BSP. For å unngå falske positive reaksjoner, skal BSP-test foretas morgenen før administrering av rifampicin.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Behandling bør vurderes i hvert enkelt tilfelle etter at nytten av legemiddelkombinasjonen er vurdert. Derfor kan Rimactazid gis under graviditet hvis den mulige nytten for moren anses å oppveie den mulige risikoen for fosteret.

Rifampicin

Det er vist at rifampicin i svært høye doser har teratogene effekter hos dyr (se pkt. 5.3). Det finnes ingen velkontrollerte studier med rifampicin hos gravide kvinner. Selv om det er rapportert at rifampicin krysser placentabarrieren og forekommer i blodet i navlestrengen, er virkningen av rifampicin på menneskefoster ikke kjent, verken alene eller i kombinasjon med andre legemidler mot tuberkulose. Derfor skal rifampicin brukes hos gravide eller fertile kvinner kun hvis den potensielle fordelene oppveier den potensielle risikoen for fosteret. Administrasjon av rifampicin i de siste ukene av graviditeten kan forårsake blødning hos mor og nyfødt etter fødsel.

Isoniazid

Begrensede data viste at medfødte misdannelser ikke forekom oftere enn det som kan forventes i en normal befolkning. Isoniazid passerer placenta. Isoniazid kan gi nevrotoksiske effekter hos barnet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

- Ved eksponering i tredje trimester, anbefales oral administrering av fytomenadion (vitamin K) til moren i siste måned av graviditeten og til den nyfødte ved fødsel, da rifampicin kan medføre blødning hos mor eller nyfødt.
- Tilskudd av pyridoksin (vitamin B₆) anbefales under graviditet, da isoniazid kan gi nevrotoksiske effekter hos barnet.

Amming

Rifampicin og isoniazid går over i morsmelk, men det er ikke påvist uheldige effekter hos barn som dies.

Amming anbefales imidlertid ikke på grunn av den teoretiske risikoen for nevrotoksiske effekter av isoniazid.

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rimactazid har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8. Bivirkninger

Frekvensdefinisjoner	<i>Vanlige:</i>	($\geq 1/100$ til $<1/10$)
	<i>Mindre vanlige:</i>	($\geq 1/1000$ til $\leq 1/100$)
	<i>Sjeldne:</i>	($\geq 1/10\ 000$ til $\leq 1/1000$)
	<i>Svært sjeldne:</i>	(< 1/10 000)
	<i>Ikke kjent:</i>	kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

Bivirkninger av rifampicin som kan oppstå ved kontinuerlig eller intermitterende behandling

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:	<i>Sjeldne:</i> Forbigående leukopeni, eosinofili, agranulocytose. Trombocytopeni og trombocytopenisk purpura ses oftere ved intermitterende behandling enn ved kontinuerlig behandling hvor de opptrer kun i svært sjeldne tilfeller. Når administrasjon av rifampicin har fortsatt etter forekomst av purpura er cerebrale blødninger og dødsfall rapportert (se pkt. 4.4). Hemolyse, hemolytisk anemi. Disseminert intravaskulær koagulasjon er også rapportert.
Endokrine sykdommer:	<i>Sjeldne:</i> Menstruasjonsforstyrrelser (i ekstreme tilfeller amenoré), utløsning av krise hos pasienter med Addisons sykdom (se pkt. 4.5)
Psykiatriske lidelser:	<i>Sjeldne:</i> Mental forvirring, psykose
Nevrologiske sykdommer:	<i>Vanlige:</i> Tretthet, døsighet, hodepine, ørhet, svimmelhet
	<i>Sjeldne:</i> Ataksi, muskelsvakhet, myopati
Øyesykdommer:	<i>Vanlige:</i> Røde øyne, permanent misfarging av myke kontaktlinser
	<i>Sjeldne:</i> Synsforstyrrelser, alvorlige tegn og symptomer som f.eks. eksudativ konjunktivitt
Gastrointestinale sykdommer:	<i>Vanlige:</i> Anoreksi, kvalme, buksmerter, oppblåsthet
	<i>Sjeldne:</i> Oppkast eller diaré, isolerte tilfeller av eroderende gastritt og pseudomembranøs kolitt, pankreatitt
Hud og underhudssykdommer:	<i>Vanlige:</i> Rødme, kløe med eller uten hudutslett, urtikaria
	<i>Sjeldne:</i> Alvorlige hudreaksjoner som Stevens-Johnsons syndrom og generell overfølsomhetsreaksjoner, f.eks. eksfoliativ dermatitt, Lyells syndrom og pemfigoid reaksjon
Sykdommer i lever og galleveier:	<i>Vanlige:</i> Forhøyede verdier av leverenzymmer uten symptomer (se pkt. 4.4)
	<i>Sjeldne:</i> Hepatitt eller gulsott, utløsning av porfyri (se pkt. 4.3)
Sykdommer i nyre og urinveier:	<i>Sjeldne:</i> Forhøyede verdier av BUN (blodureanitrogen) og urinsyre i serum er rapportert. Akutt nyresvikt som følge av hemoglobinuri, hematuri, interstitiell nefritt, glomerulonefritt og tubulær nekroser har blitt

rapportert.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Vanlige: Rødlig misfarging av kroppsvæsker og sekret som urin, sputum, tårer, fæces, spytt og svette

Sjeldne: Kollaps, sjokk, ødem.

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

Hos pasienter som ikke tar rifampicin daglig eller som gjenopptar behandlingen etter et midlertidig avbrudd, kan influensalignende syndrom opptre. Dette har sannsynligvis immunpatologisk opphav. Det karakteriseres av feber, kuldegysninger og eventuelt hodepine, svimmelhet og verk i muskler og skjelett. I sjeldne tilfeller kan influensasyndromet etterfølges av trombocytopeni, purpura, dyspné, astmalignende anfall, hemolytisk anemi, sjokk og akutt nyresvikt. Disse alvorlige komplikasjonene kan også komme plutselig, uten forutgående influensasyndrom, hovedsakelig når behandlingen gjenopptas etter et midlertidig avbrudd eller når rifampicin bare gis en gang i uken i høye doser (≥ 25 mg/kg) (se pkt. 4.4). Når rifampicin administreres i lavere doser (600 mg) 2–3 ganger i uken, opptrer syndromet sjeldnere. Insidensen ved denne doseringen kan sammenliknes med den som er observert ved daglig dosering (se pkt.4.4).

Bivirkninger av isoniazid

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Sjeldne: Eosinofili, trombocytopeni, anemi (hemolytisk, sideroblastisk)

Svært sjeldne: Agranulocytose

Endokrine sykdommer:

Sjeldne: Isoniazid kan påvirke levermetabolisme av flere hormoner og resultere i menstruasjonsforstyrrelser, gynekomasti, Cushings syndrom, *pubertas praecox* og vanskelig kontrollerbar diabetes, hyperglykemi (se pkt. 4.4) og metabolsk acidose

Psykiatriske lidelser:

Sjeldne: Psykoser, hyperaktivitet, eufori, søvnløshet

Nevrologiske sykdommer:

Vanlige: Perifer nevropati (doseavhengig og vanligere hos underernærte pasienter, alkoholikere, langsomme acetylatorer og diabetikere), parestesier i føtter og hender opptrer vanligvis før denne tilstanden (se pkt. 4.4)

Sjeldne: Skader på synsnerven (se pkt. 4.4), kramper, svimmelhet, ørhet, hodepine, toksisk encefalopati. Høye doser kan øke anfallshyppigheten hos epileptikere (se pkt. 4.4)

Karsykdommer:

Ikke kjent: Vaskulitt

Gastrointestinale sykdommer:

Vanlige: Kvalme, oppkast, mavebesvær

Ikke kjent: Pankreatitt

Sykdommer i lever og galleveier:

Vanlige: Forstyrrelser i leverfunksjon (vanligvis liten og forbigående økning av serumtransaminaser). De vanligste innledende symptomene er anoreksi, kvalme, oppkast, fatigue, generell sykdomsfølelse (malaise) og svakhet (se pkt. 4.4)

	<i>Mindre vanlige:</i> Hepatitt
	<i>Sjeldne:</i> Alvorlig hepatitt
	<i>Svært sjeldne:</i> Fulminant hepatitt
Hud og underhudssykdommer:	<i>Sjeldne:</i> Toksisk epidermal nekrolyse, eosinofili systemiske symptomer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:	<i>Vanlige:</i> Allergiske og andre reaksjoner som legemiddeleksantem og feber
	<i>Sjeldne:</i> Allergiske og andre reaksjoner som munntørrehet, halsbrann, vannlatingsvansker, reumatisk syndrom, lupus erythematosus-lignende symptomer, pellagra, vaskulitt, lymfadenopati, akne.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9. Overdosering

Rifampicin

Tegn og symptomer:

Kvalme, oppkast, magesmerter, pruritus, hodepine og tiltagende letargi vil sannsynligvis oppstå kort tid etter inntak. Bevisstløshet kan forekomme ved alvorlig leversykdom. Forbigående økninger i leverenzymene og/eller bilirubin kan forekomme. Brunrød eller oransje misfarging av hud, urin, svette, spytt, tårer og avføring kan forekomme, og intensiteten av symptomene er proporsjonal med inntatt mengde. Facialt eller periorbitalt ødem er også rapportert hos pediatriske pasienter. Hypotensjon, sinustakykardi, ventrikulær arytmi, anfall og hjertestans ble rapportert i noen fatale tilfeller.

Minimal akutt letal eller toksisk dose er ikke veldefinert. Ikke-fatale akutte overdoseringer er rapportert hos voksne med doser fra 9-12 g rifampicin. Fatal akutt overdosering hos voksne er rapportert med doser fra 14-60 g. Alkoholmisbruk eller tidligere alkoholmisbruk var medvirkende i noen av de fatale og ikke-fatale rapportene. Det er rapportert om ikke-fatale overdoseringer hos pediatriske pasienter i alderen 1 til 4 år med 100 mg/kg i en eller to doser.

Håndtering:

Intensive støttetiltak bør igangsettes og de enkelte symptomene skal behandles etter hvert som de oppstår. Siden det er sannsynlig at kvalme og oppkast oppstår, er mageskylling bedre enn å indusere brekninger. Etter tømning av mageinnholdet kan inntak av aktivt kull i en oppløsning være med på å absorbere gjenværende legemiddel fra mage-tarm-kanalen. Antiemetiske midler kan være nødvendig for å kontrollere alvorlig kvalme og oppkast. Aktiv diurese (med måling av inntak og tømning) vil være til hjelp for utskillelse av legemidlet. Hemodialyse kan være verdifullt for noen pasienter.

Isoniazid

Toksisitet: Toksisiteten forsterkes av alkohol. Dødelig dose er 80-150 mg/kg kroppsvekt. 5 g til 15-åring ga dødelig forgiftning. 900 mg til 8-åring ga moderat forgiftning. 2-3 g til 3-åring ga alvorlig forgiftning. 3 g til 15-åring og 5-7,5 g til voksne ga svært alvorlig forgiftning.

Symptomer: Typisk er kramper og metabolsk acidose, ketonuri, hyperglykemi. I tillegg periorbitale myoklonier, svimmelhet, tinnitus, skjelving, hyperrefleksi, parestesier, hallusinasjoner, svekket bevissthet.

Åndedrettsdepresjon, apné. Takykardi, arytmier, blodtrykksfall. Kvalme, oppkast. Feber, rabdomyolyse, DIC, hyperglykemi, hyperkalemi. Leverpåvirkning.

Doser av isoniazid over 10 mg/kg kan gi en negativ effekt på nervesystemet, f.eks. i form av perifer nevropati, og dermed svekke pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Håndtering: Hvis berettiget, ventrikkeltømming (forutsatt at pasienten ikke har kramper), medisinsk kull.

Blodprøver skal tas for umiddelbar bestemmelse av blodgasser, elektrolytter, BUN, glukose etc. Ved kramper og metabolsk acidose gis pyridoksin 1 g per g isoniazid. Ved kramper og ukjent dose gis 5 g pyridoksin i.v. I fravær av kramper gis 2-3 g pyridoksin i.v. som profylakse. Pyridoksin bør fortynnes for å redusere karirritasjon og gis over 30 minutter via infusjonspumpe eller sprøytetpumpe. Dosen gjentas ved behov. Diazepam forsterker effekten til pyridoksin. Hvis pyridoksin ikke er tilgjengelig kan diazepam i høy dose også forsøkes mot kramper. I alvorlige tilfeller, respiratorbehandling. Korrigering av metabolsk acidose og elektrolyttforstyrrelser. Sørg for god diurese. Hemodialyse eller hemoperfusjon ved svært alvorlige forgiftninger. Symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kombinasjon av legemidler til behandling av tuberkulose (rifampicin og isoniazid). ATC-kode: J04AM02.

Rifampicin er et antibiotikum i rifamycingruppen og isoniazid er et baktericid tuberkulosemiddel.

Virkningsmekanisme

Rifampicin har baktericid virkning både *in vitro* og *in vivo* på *Mycobacterium tuberculosis*. Det har også varierende aktivitet overfor andre atypiske arter av *Mycobacterium*.

In vivo har rifampicin baktericid virkning ikke bare på mikroorganismer i det ekstracellulære rom, men også intracellulært.

Rifampicin hemmer DNA-avhengig RNA-polymerase hos følsomme bakteriestammer uten å påvirke vertens enzymsystemer.

Isoniazid har en baktericid virkning hovedsakelig på hurtigvoksende populasjoner av *Mycobacterium tuberculosis*. Virkningsmekanismen er sannsynligvis hovedsakelig basert på syntesehemming av mykolsyre, en viktig bestanddel i mykobakteriers cellevegg.

Følsomhet

I konsentrasjoner på 0,005-0,2 mikrog/ml hemmer rifampicin veksten av *M. tuberculosis in vitro*. Rifampicin øker streptomycins og isoniazids, men ikke etambutols *in vitro* aktivitet overfor *M. tuberculosis*.

Isoniazid virker bakteriostatisk på bakterier i hvilefase, men baktericid på hurtigvoksende mikroorganismer. Minste bakteriostatiske konsentrasjon er 0,025-0,05 mikrog/ml.

Følgende resistensforekomster er observert ved nye tilfeller av pulmonal TB (ubehandlede pasienter) i EU- og EØS-landene (data fra ECDC Surveillance Report, 2012):

Middel	Resistens
Isoniazid	7,8 % (spredning: 0 – 31,3 %)
Rifampicin	3,0 % (spredning: 0 – 19,1 %)
Isoniazid og rifampicin (multiresistens)	2,6 % (spredning: 0 – 18,6 %)
Etambutol	Ingen data oppgitt
Pyrazinamid	Ingen data oppgitt

Ekstrapulmonal tuberkulose

Behandling av ekstrapulmonal tuberkulose med kortvarig kjemoterapi anbefales av WHO, IUATLD og flere nasjonale komiteer som American Thoracic Society, selv om det ikke er gjennomført tilsvarende grundige studier for ekstrapulmonal tuberkulose som for pulmonal tuberkulose.

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Rifampicin

Rifampicin absorberes godt ved inntak på fastende mave. Matinntak reduserer både absorpsjonshastigheten og -graden. Maksimal serumkonsentrasjon oppnås ca. 2 timer etter administrering. Rifampicin distribueres raskt i hele kroppen. Imidlertid er konsentrasjonen i cerebrospinalvæske vanligvis lav, bortsett fra ved meningitt. Distribusjonsvolumet er ca. 55 liter. Proteinbindingen er høy (80 %). Rifampicin deacetyleres til den aktive metabolitten, desacetyl-rifampicin. Rifampicin og desacetyl-rifampicin utskilles i gallen, og rifampicin gjennomgår enterohepatisk kretsløp. Ca. 10 % av dosen utskilles uforandret i urin. Eliminasjonshalveringstiden er innledningsvis 3-5 timer og faller til 2-3 timer ved gjentatt administrering. Eliminasjonshastigheten øker de første 6-10 behandlingsdagene på grunn av autoinduksjon av mikrosomale oksidative leverenzymmer. Etter høye doser kan utskillelsen være langsommere på grunn av metning av galleutskillelsen.

Isoniazid

Isoniazid absorberes raskt etter oral administrasjon. Matinntak reduserer både absorpsjonshastigheten og -graden. Maksimal serumkonsentrasjon oppnås 1-2 timer etter administrering. Isoniazid distribueres i høy grad til de fleste kroppsvæsker og vev. Distribusjonsvolumet er ca. 43 liter. Proteinbindingen er svært lav, ca. 0-10 %. Isoniazid acetyleres av N-acetyltransferase til N-acetylisoniazid, som metaboliseres til isonikotinsyre og monoacetylhydrazin. Monoacetylhydrazin er forbundet med levertoksisitet ved dannelse av en reaktiv intermediær metabolitt. Acetyleringsgraden er genetisk betinget. Langsomme acetylatorer har en relativ mangel av N-acetyltransferase i leveren. Ca. 50 % av kaukasiere og afroamerikanere er langsomme acetylatorer. Majoriteten av eskimoer og asiater av mongolsk opphav, som japanere, kinesere og vietnamesere, er raske acetylatorer. Halveringstiden er vanligvis mellom 1 og 4 timer, men kan variere mellom 0,5 og 6 timer avhengig av acetyleringsgrad. Ca. 75-95 % av dosen utskilles via nyrene i løpet av 24 timer, hovedsakelig som de inaktive metabolittene N-acetylisoniazid og isonikotinsyre.

Spesielle risikogrupper

Rifampicin

Ved nedsatt nyrefunksjon forlenges eliminasjonshalveringstiden ved doser over 600 mg daglig (10 mg/kg). Rifampicin elimineres ikke fra blod ved hemodialyse.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon får høyere plasmakonsentrasjoner og forlenget halveringstid. Til behandling av pasienter med nedsatt leverfunksjon, se pkt. 4.4.

Isoniazid

Hos langsomme acetylatorer med kraftig nedsatt nyrefunksjon, kan akkumulering av isoniazid forekomme. I slike tilfeller skal serumkonsentrasjonen av isoniazid overvåkes nøye og dosen reduseres ved behov.

Ved nedsatt leverfunksjon er eliminasjonshalveringstiden til isoniazid forlenget. Til behandling av pasienter med nedsatt leverfunksjon, se pkt. 4.4.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Rifampicin

Hos hunnmus ble det observert en signifikant økning av hepatomer etter 1 års behandling med doser tilsvarende 2-10 ganger maksimal klinisk dose. Hos mus av annen stamme og hos rotter var karsinogenitetsstudier negative. Rifampicin antas ikke å være mutagent i bakterier, *Drosophila melanogaster* eller i mus *in vivo*. Det var registrert et økt antall brudd på kromatider i cellekulturer fra blod som ble behandlet med rifampicin. Rifampicin er rapportert å ha immunsuppressivt potensiale hos kanin, mus, rotte, marsvin, humane lymfocytter *in vitro* og mennesker.

Hos drektige rotter, mus og kaniner oppsto en uspesifikk embryotoksisk virkning etter doser over 150 mg/kg daglig. Hos rotter og mus ble økte forekomster av spina bifida og ganespalte observert i samme doseområde.

Isoniazid

Isoniazid har en svak, direkte gentoksisk effekt og er et promutagen ved dannelse av de toksiske metabolittene hydrazin og acetylhydrazin ved metabolsk aktivering. Det er ikke sett kromosomforandringer i lymfocytter fra pasienter behandlet med isoniazid, men en økt forekomst av kromosomforandringer ble sett i forbindelse med kombinasjonsbehandling.

Motstridende data er rapportert med hensyn på isoniazids potensiale til å forårsake teratogene effekter i dyremodeller. Isoniazid kan ha en embryotoksisk effekt. Påvirkning av fertilitet er ikke registrert.

Begrensede data viser at isoniazid, administrert på forskjellige måter, gir lungesvulster hos mus. Tilgjengelige humandata tyder ikke på at isoniazid er karsinogent hos mennesker ved de doser som brukes ved tuberkulosebehandling og -profylakse.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Fortegnelse over hjelpestoffer

Pregelatinisert maisstivelse, maisstivelse, natriumlaurylsulfat, krysspovidon, magnesiumstearat, talkum, kopovidon, hypromellose 3 cPs, hypromellose 6 cPs, hypromellose 50 cPs, titandioksid (E 171), makrogol 400, makrogol 6000, rødt jernoksid (E 172).

6.2. Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3. Holdbarhet

PVC/PE/PVDC-Alu blisterpakninger: 3 år

Bokser: 2 år

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Blisterpakninger: Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Bokser: Oppbevares ved høyst 30 °C. Hold boksen godt lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5. Emballasje (type og innhold)

Eske inneholdende 30, 60, 120, 240, 672 eller 1000 filmdrasjerte tabletter i PVC/PE/PVDC-aluminium blisterpakning.

Hvit, ugjennomsiktig polypropylenboks med polyetylenlokk, inneholdende 500 filmdrasjerte tabletter.

Hvit, ugjennomsiktig polyetylenboks med polypropylenlokk, inneholdende 500 filmdrasjerte tabletter.

Pakningsstørrelser på 500 og 1000 filmdrasjerte tabletter er tiltenkt klinikkbruk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

02-1540

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11.05.2004

Dato for siste fornyelse: 06.03.2013

10. OPPDATERINGSDATO

23.11.2021