

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ANSATIPIN 150 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 150 mg rifabutiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Valmisteen kuvaus. Punaruskea kova liivatekapseli (koko nro 0).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ansatiipin on indisoitu seuraavissa tapauksissa:

- rifabutiinille herkkien mikrobien, kuten *Mycobacterium tuberculosis* -bakteerin aiheuttamien infektioiden hoito:
 - äskettäin diagnosoitu keuhkotuberkuloosi
 - multiresistenttien kantojen aiheuttama krooninen keuhkotuberkuloosi
- infektiot, joita aiheuttavat *Mycobacterium avium-intracellulare* -kompleksi (MAC) ja muut atyyppiset mykobakteerit
- MAC-infektioiden estohoito immuunivajavaisilla potilailla ja HIV-potilailla, joilla on CD4-positiivisia T-lymfosyyttejä $\leq 0,075 \times 10^9/l$.

Rifabutiini on osoitettu tehokkaaksi MAC-kompleksin ja muiden atyyppisten mykobakteerien (kuten *M. xenopin*) aiheuttamien sekä paikallisten että hajapesäkkeisten infektioiden hoidossa immuunivajavaisilla potilailla.

Rifabutiini on osoitettu tehokkaaksi sekä äskettäin todetun että pitkäaikaisen multiresistentin keuhkotuberkuloosin hoidossa. Se tehoaa usein myös rifampisiinille resistenttiin *M. tuberculosis* -bakteerikantaan.

Kun rifabutiinia käytetään mykobakteeri-infektioiden hoitoon, on se aina yhdistettävä muihin tuberkuloosilääkkeisiin, ei kuitenkaan rifamysiiniryhmän antibiootteihin.

4.2 Annostus ja antotapa

Ansatiipin-kapseli otetaan kerran vuorokaudessa suun kautta. Kapselin voi ottaa mihin vuorokauden aikaan tahansa ruokailusta riippumatta.

Aikuiset

Muut kuin tuberkuloottiset mykobakteeri-infektiot: 450 - 600 mg (3 - 4 kapselia/vrk) kerta-annoksena. Hoitoa jatketaan vielä kuusi kuukautta siitä, kun viljely on negatiivinen.

Krooninen multiresistentti keuhkotuberkuloosi: 300 - 450 mg (2 - 3 kapselia/vrk) kerta-annoksena.

Hoitoa jatketaan vielä kuusi kuukautta siitä, kun yskösviljely on negatiivinen.

Äskettäin todettu keuhkotuberkuloosi: 150 mg (1 kapseli/vrk) kuuden kuukauden ajan.

MAC-infektioiden estohoito immuunivajavaisilla potilailla: 300 mg (2 kapselia/vrk) kerta-annoksena. Tässä indikaatiossa rifabutiinia on toistaiseksi käytetty vain monoterapiassa.

Pediatriset potilaat

Nykytiedot eivät ole riittäviä Ansatipinin suositteluksi lasten hoitoon.

Läkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Annoksen pienentämistä on harkittava, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta. Jos tila on lievä, annosta ei tarvitse muuttaa.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Annosta on pienennettävä 50 %:lla, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Jos tila on lievä, annosta ei tarvitse muuttaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille rifamysiineille (esim. rifampisiinille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rifabutiini voi värjätä virtsan, muut elimistön eritteet ja ihon oranssinpunaiseksi. Se voi värjätä myös pehmeät piilolasit pysyvästi.

Kun rifabutiinia käytetään mykobakteeri-infektioiden hoitoon, se on aina yhdistettävä muihin tuberkuloosilääkkeisiin, ei kuitenkaan rifamysiiniryhmän antibiootteihin.

Rifabutiinihoidon aikana on raportoitu verenkuvamuutoksia, kuten leukopeniaa, mukaan lukien granulosityopenia, neutropenia ja trombosityopenia. Rifabutiinihoidon aikana suositellaan valkosolujen ja verihiutaleiden määrien ja maksaentsyymiarvojen säännöllistä seurantaa.

Suosituksen mukaan rifabutiiniannosta olisi pienennettävä, silloin kun sitä käytetään samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa MAC-infektioiden hoitoon, koska yhdistelmäkäyttö suurentaa rifabutiinin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5).

Rifabutiinihoidon aikana on raportoitu uveiittia. Jos potilas saa samanaikaisesti rifabutiinia ja klaritromysiiniä (tai muita makrolidiantibiootteja) ja/tai flukonatsolia (tai muita samanlaisia yhdisteitä), häntä on seurattava erityisen tarkoin uveiittiriskin vuoksi. Uveiittiepäilyssä potilas on lähetettävä silmälääkärille ja Ansatipin-hoito keskeytettävä tarvittaessa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Proteaasimestäjäät toimivat CYP450 3A4 -entsyymien substraatteina tai inhibiittoreina, ja niillä on merkittäviä lääkeaineinteraktioita rifabutiinin kanssa. Siksi ennen kuin näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, potilasta ja hänen lääkitystään on arvioitava kokonaisvaltaisesti (ks. kohta 4.5).

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös rifabutiinin, käytön yhteydessä on ilmoitettu *Clostridium difficile* -ripulia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin (ks. kohta 4.8). Hoito bakteerilääkkeillä muuttaa koolonin normaaliflooraa, mikä johtaa *C. difficile* -liikakasvuun.

C. difficile tuottaa toksineja A ja B, jotka vaikuttavat *Clostridium difficile* -ripulin kehittymiseen.

Erittäin voimakkaita toksineja tuottavat *C. difficile* -kannat lisäävät sairastuvuutta ja kuolleisuutta, koska tällaiset infektiot saattavat vastata huonosti mikrobilääkehoitoon ja vaatia kolektomian. *Clostridium difficile* -ripulin mahdollisuus on otettava huomioon aina, jos potilaalla ilmenee ripulia antibioottien käytön jälkeen. Tarkat esitiedot ovat tarpeen, koska *Clostridium difficile* -ripulia on ilmoitettu yli kahden kuukauden kuluttua bakteerilääkkeen annosta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Toistuvina annoksina rifabutiini indusoi maksan sytokromi P450 3A -ryhmän entsyymejä. Induktioon saattaa osallistua myös rifabutiinin päämetaboliitti, 25-desasetyyli-rifabutiini; LM 565. Rifabutiinin aiheuttama metaboliininen induktio pienentää todennäköisesti samanaikaisesti annettujen (etenkin CYP450 3A:n välityksellä metaboloituvien) lääkeaineiden pitoisuutta verenkierrassa. Farmakokineettisten tietojen perusteella rifabutiinin entsyymi-induktio on täydellinen 5 päivässä ja riippumaton annoksesta, kun se on 300 - 600 mg. Muu samanaikainen lääkitys, joka estää kilpailevasti CYP450 3A:n toimintaa, voi myös suurentaa rifabutiinin pitoisuutta veressä.

Taulukkoon 1 on koottu rifabutiiniin liittyvät olennaiset lääkeaineinteraktiot. Näiden yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä ja sitä seuraavia annosmuutoksia on arvioitava tutkitun populaation, sairauden vaikeusasteen, potilaan lääkeprofiilin ja todennäköisen riski/hyöty-suhteeseen kohdistuvan vaikutuksen mukaan.

Vaikka rifabutiinilla ja rifampisiinilla on rakenteellisia yhtäläisyyksiä, ne eroavat fysikokemiallisten ominaisuuksiensa (esim. ionisaation ja jakautumiskerrointen) perusteella merkittäväällä tavalla jakautumisen ja sytokromi P450:n induktiopotentiaalain suhteen. Rifabutiini indusoi entsyymejä 2 - 3 kertaa vähemmän kuin rifampisiini. Siksi rifabutiinin aiheuttama kliininen lääkeinteraktio on todennäköisesti vähäisempi kuin rifampisiinilla.

Imeytymishäiriöt

Mahanesteen happamuuden muuttuminen HIV-infektion edetessä on joissakin tapauksissa yhdistetty eräiden HIV-potilailla käytettävien lääkkeiden (esim. rifampisiini, isoniatsidi) imeytymishäiriöihin. Eriasteista AIDSia (CD4+ -solujen määrän perusteella) sairastavilta mitatut seerumin lääkeainepitoisuudet osoittavat, ettei HIV-infektion eteneminen vaikuta rifabutiinin imeytymiseen.

Seuraavilla lääkeaineilla on todettu yhteisvaikutuksia rifabutiinin kanssa:

Taulukko 1. Rifabutiinin interaktiotutkimukset

| Samanaikaisesti annosteltu lääke | Vaikutus rifabutiiniin | Vaikutus samanaikaisesti annosteltuun lääkkeeseen | Kommentit |
|----------------------------------|---|--|--|
| VIRUSLÄÄKKEET | | | |
| Amprenaviiri | AUC ↑ 2,9-kertainen, C _{max} ↑ 2,2-kertainen | Ei merkittäviä muutoksia kinetiikassa. | Rifabutiiniannosta suositellaan pienennettäväksi 50 %:lla, kun sitä annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa. Haittavaikutus seurannan lisääminen on tarpeen. |
| Delavirdiini | Ei tietoa. | 5-kertainen ↑ oraaliosuudessa puhdistumassa johtaen merkittävästi pienempiin keskimääräisiin minimipitoisuuksiin plasmassa (18±15 – 1,0±0,7 µM). | Tutkimus tehty HIV-1-potilaille. Rifabutiinia ei suositella potilaille, jotka saavat delavirdiinimesylaattia 400 mg 8 tunnin välein. |

| | | | |
|---------------------------------|---|---|--|
| Didanosiiini | Ei merkitsevää muutosta kinetiikassa. | Ei merkitsevää muutosta kinetiikassa vakaassa tilassa. | |
| Fosamprenaviiri/ ritonaviiri | AUC ↑ 64 %** | AUC ↑ 35 % ja C _{max} ↑ 36 %, ei vaikutusta C _{min} (amprenaviiri). | Rifabutiiniannostusta suositellaan pienennettäväksi vähintään 75 %:lla (annokseen 150 mg joka toinen päivä tai 3 kertaa viikossa), kun sitä annetaan samanaikaisesti fosamprenaviirin kanssa. |
| Indinaviiri | AUC ↑ 173 %, C _{max} ↑ 134 % | AUC ↓ 34 %, C _{max} ↓ 25 % | Rifabutiiniannos suositellaan pienennettäväksi puoleen tavanomaisesta annoksesta ja indinaviiriannos suurentamaan 1000 mg:aan 8 tunnin välein, kun rifabutiinia ja indinaviiria annetaan samanaikaisesti. |
| Lopinaviiri/ ritonaviiri | AUC ↑ 5,7-kertainen, C _{max} ↑ 3,4-kertainen** | Ei merkitsevää muutosta lopinaviirin kinetiikassa. | Rifabutiiniannostusta suositellaan pienennettäväksi vähintään 75 %:lla tavanomaisesta 300 mg:n vuorokausiannoksesta (maksimiannokseen 150 mg joka toinen päivä tai 3 kertaa viikossa). Haittavaikutus seurannan lisääminen on tarpeen. Rifabutiiniannostuksen pienentäminen edelleen voi olla tarpeen. |
| Sakinaviiri | Ei tietoa. | AUC ↓ 40 % | |
| Ritonaviiri | AUC ↑ 4-kertainen, C _{max} ↑ 2,5-kertainen | Ei tietoa. | Ritonaviiria käytettäessä haittavaikutusten, mukaan lukien uveiitin, riski voi olla suurentunut. Jos proteaasi-inhibiittorin käyttö on tarpeen rifabutiinilla hoidetulle potilaalle, on harkittava muun lääkkeen kuin ritonaviirin käyttöä (ks. myös kohta 4.4). |
| Tipranaviiri/ ritonaviiri | AUC ↑ 2,9-kertainen, C _{max} ↑ 1,7-kertainen | Ei merkitsevää muutosta tipranaviirin kinetiikassa. | Rifabutiinin hoitovaikutuksen seuranta suositellaan. |
| Tsidovudiini | Ei merkitsevää muutosta kinetiikassa. | C _{max} ja AUC ↓ noin 32 % | Laaja, kontrolloitu kliininen tutkimus on osoittanut, että näillä muutoksilla ei ole kliinistä merkitystä. |
| SIENILÄÄKKEET | | | |
| Flukonatsoli | AUC ↑ 82 % | Ei merkitsevää muutosta plasman lääkeainepitoisuuksissa vakaassa tilassa. | |
| Itrakonatsoli | Ei tietoa. | C _{max} ja AUC ↓ 70–75 % | Yksi tapausraportti viittaa kineettiseen yhteisvaikutukseen, joka aiheuttaa seerumin rifabutiinipitoisuuksien ja uveiittiriskin suurenemisen käytettäessä itrakonatsolia. |
| Posakonatsoli | C _{max} ↑ 31 %, AUC ↑ 72 % | C _{max} ↓ 43 %, AUC ↓ 49 % | Jos lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, potilasta on tarkkailtava rifabutiinin |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | antoon liittyvien haittavaikutusten varalta. |
|--|--|--|--|

| | | | |
|---|---|---|---|
| Vorikonatsoli | C_{max} ↑ 195 %, AUC ↑ 331 %*** | Rifabutiini (300 mg kerran vuorokaudessa) pienensi vorikonatsolin (200 mg kahdesti vuorokaudessa) C_{max} -arvoa 69 %:lla ja AUC- arvoa 78 %:lla. Samanaikaisessa käytössä rifabutiinin kanssa vorikonatsolin (350 mg kahdesti vuorokaudessa) C_{max} -arvo oli 96 % ja AUC- arvo 68 % niistä arvoista, joita saavutettiin annettaessa vorikonatsolia yksin (200 mg kahdesti vuorokaudessa). Vorikonatsoli- annoksen ollessa 400 mg kahdesti vuorokaudessa C_{max} -arvo oli 104 % ja AUC- arvo 87 % suurempi kuin annettaessa vorikonatsolia yksin (200 mg kahdesti vuorokaudessa). | Hyödyn ollessa riskiä suurempi rifabutiinia voidaan antaa samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa, jos vorikonatsolin laskimonsisäinen ylläpitoannos suurennetaan tasolle 5 mg/kg joka 12. tunti tai suun kautta otettava annos suurennetaan 200 mg:sta 350 mg:aan joka 12. tunti (100 mg:sta 200 mg:aan suun kautta joka 12. tunti alle 40 kg painaville potilaille). Täydellisen verenkuvan ja rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten (esim. uveiitin) huolellista seurantaa suositellaan annettaessa rifabutiinia samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa. |
| Pneumokystoosilääkkeet (<i>Pneumocystis carinii</i> -keuhkokuumeen hoitoon) | | | |
| Dapsoni | Ei tietoa. | AUC ↓ noin 27–40 % | HIV-potilaille (nopeille ja hitaille asetyloijille) tehty tutkimus. |
| Sulfametoksatsoli- trimetopriimi | Ei merkitsevää muutosta C_{max} - ja AUC-arvoissa | AUC ↓ noin 15–20 % | Toisessa tutkimuksessa vain trimetopriimin (ei sulfametoksatsolin) AUC-arvo pieneni 14 % ja C_{max} -arvo 6 %, mutta muutosta ei pidetty kliinisesti merkitseväenä. |
| Mykobakteerilääkkeet (<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> -kompleksin aiheuttama infektio) | | | |
| Atsitromysiini | Ei farmakokineettis- tä yhteisvaikutusta. | Ei farmakokineettis- tä yhteisvaikutusta. | |

| | | | |
|---|-----------------|---|--|
| Klaritromysiini | AUC ↑ noin 77 % | AUC ↓ noin 50 % | Tutkimus tehty HIV-potilaille. Rifabutiiniannosta on muutettava käytettäessä samanaikaisesti klaritromysiiniä (ks. kohta 4.4). Klaritromysiinin kanssa käytettynä rifabutiinin vuorokausiannos ei tule olla suurempi kuin 300 mg. |
| Tuberkuloosilääkkeet | | | |
| Etambutoli | Ei tietoa. | Ei merkittävää muutosta AUC- tai C _{max} -arvoissa. | |
| Isoniatsidi | Ei tietoa. | Ei vaikutusta farmakokinetiikkaan. | |
| Pyratsinamidi | Ei tietoa. | Ei tietoa. | Tutkimustulokset arvioitavina. |
| MUUT | | | |
| Metadoni | Ei tietoa. | Ei merkittävää vaikutusta. | Rifabutiinilla ei näkyvää vaikutusta metadonin huippupitoisuuksiin tai systeemiseen altistukseen AUC-arvoihin perustuen. Rifabutiinin kinetiikkaa ei ole arvioitu. |
| Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet | Ei tietoa. | Ei tietoa. | Tutkimustulokset arvioitavina. Potilasta on neuvottava käyttämään muita ehkäisy menetelmiä. |
| Takrolimuusi | Ei tietoa. | Ei tietoa. | Rifabutiinin on ilmoitettu pienentävän takrolimuusin minimipitoisuuksia plasmassa. |
| Teofylliini | Ei tietoa. | Ei merkittävää muutosta lähtötilanteen AUC- ja C _{max} -arvoihin nähden. | |

AUC = (area under the curve)

C_{max} = maksimipitoisuus seerumissa

** = lääke ja aktiivinen metaboliitti

*** = vorikonatsoli annoksella 400 mg kahdesti päivässä

Varfariini

Varfariinin ja rifabutiinin samanaikainen käyttö voi indusoida varfariinin metaboliaa ja siten heikentää sen tehokkuutta. Verenhiylytysvaikutuksen seuranta on tehostettava (INR-arvo, protrombiiniaika). Varfariiniannosta on ehkä suurennettava, jos potilas saa samanaikaisesti rifabutiinia.

Kipulääkkeet (kodeiini/morfiini)

Rifabutiini voi indusoida maksan entsyymejä, jotka metaboloivat kodeiinia (morfiiniksi) ja morfiinia. Tämä pienentää kodeiinin ja morfiinin pitoisuuksia seerumissa ja heikentää niiden kipua lievittävää vaikutusta. Siksi kodeiini-/morfiiniannoksia on ehkä suurennettava.

Kortikosteroidit

Rifampisiini vähentää kortikosteroidien aktiivisuutta kiihdyttämällä niiden metaboliaa. Samankaltaista vaikutusta voidaan odottaa muillakin rifamysiineillä. Kortikosteroidiannoksia on ehkä suurennettava, jos potilas saa samanaikaisesti rifabutiinia.

Siklosporiini

Rifabutiinin samanaikainen anto voi alentaa seerumin siklosporiinitasoa. Seerumin siklosporiinitasoa on seurattava tarkoin ja siklosporiiniannoksia suurennettava, jos hoitoa täydennetään rifabutiinilla, ja

pienennettävä, jos rifabutiinihoito lopetetaan.

Digitalis

Rifampisiini voi pienentää seerumin digitoksiinipitoisuuksia indusoimalla sen metaboliaa, vaikka terveille tutkimushenkilöille tehty tutkimus viittasikin suoliston P-glykoproteiinin induktioon vaihtoehtoisena selityksenä. Potilasta on tarkkailtava digitaalisen ja rifampisiinin yhteiskäytön aikana sydämen rytmihäiriöiden, sydämen vajaatoiminnan merkkien ja oireiden ja seerumin kreatiniinipitoisuuksien suhteen. Digoksiiniannosta on todennäköisesti suurennettava.

Dapsoni

Dapsonin AUC-arvot pienenevät noin 27 - 40 %.

Suun kautta otettavat hypoglykeemiset lääkkeaineet

Rifabutiini voi pienentää CYP3A4:n kautta metaboloituvien suun kautta otettavien hypoglykeemisten lääkkeaineiden pitoisuuksia plasmassa ja siten heikentää niiden farmakologisia vaikutuksia, jolloin seurauksena on hyperglykemia. Verensokeripitoisuuksia on seurattava ja lääkkeiden annostuksia muutettava tulosten mukaan.

Fenytoiini

Ilmoitusten mukaan fenytoiinin puhdistuma kaksinkertaistuu ja puoliintumisaika lyhenee merkittävästi, jos sen kanssa annetaan samanaikaisesti rifabutiinia. On suositeltavaa seurata potilasta kliinisesti ja muuttaa annosta, koska fenytoiinin teho voi heikentyä.

Kinidiini

Kinidiiniannosta on ehkä suurennettava, jos potilas saa samanaikaisesti rifabutiinia. Tällaisessa samanaikaisessa hoidossa on tärkeää kontrolloida sydämen rytmihäiriöt, jotta voidaan arvioida kinidiinin tehon todennäköistä heikkenemistä ja havaita mahdollinen kinidiinitoksisuus rifabutiinin annon lopettamisen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Kliiniset kokemukset rifabutiinin käytöstä raskaana olevilla tai imettävillä potilailla ovat vähäisiä. Lisääntymisvaikutuksia on tutkittu rotilla ja kaneilla, joille on annettu rifabutiinia enintään 200 mg/kg (40-kertainen annos verrattuna ihmiselle suositeltuun vuorokausiannokseen). Kummallakaan eläinlajilla ei havaittu teratogeenisuutta. Sikiökuolleisuus lisääntyi, kun tiineille rotille annettiin rifabutiinia 200 mg/kg/vrk. Kun vuorokausiannos oli 40 mg/kg (8-kertainen annos verrattuna ihmiselle suositeltuun vuorokausiannokseen), sikiön luustomuutokset lisääntyivät. Kaneilla 80 mg/kg/vrk rifabutiinia (16-kertainen annos verrattuna ihmiselle suositeltuun vuorokausiannokseen) oli emotoksinen ja lisäsi sikiön luustoanomalioita. Koska eläimillä tehtyjen lisääntymistutkimusten perusteella ei voida aina ennustaa vastetta ihmisellä, rifabutiinia saa antaa raskaana oleville potilaille vain, jos hoidon mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle koituvan riskin.

Rifampisiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Pitoisuudet rintamaidossa ovat kuitenkin niin pieniä, että niiden imeväiselle tuottamaa riskiä pidetään äärimmäisen vähäisenä. Haittavaikutuksia imeväisillä ei ole ilmoitettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Koska rifabutiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu näköhäiriöitä, potilasta on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta, jos hänen on ajettava autoa tai käytettävä vaarallisia koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Ansatiinin siedettävyyttä on tutkittu pitkäkestoisissa monilääkehoito-ohjelmissa, joihin on osallistunut sekä immuunivajavaisia että immunokompetentteja potilaita, joilla on tuberkuloosi tai ei-tuberkuloottinen mykobakteeri-infektio. Tutkimuksissa käytetty enimmäisannos oli 600 mg/vrk.

Koska Ansatiini oli vain osa monilääkehoitoa, yksittäisen lääkkeen ja haittavaikutusten välistä

yhteyttä ei voitu aina varmuudella osoittaa. Hoito oli keskeytettävä vain muutamassa tapauksessa.

Kliinissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia elinjärjestelmittäin käyttäen seuraavia esiintymistiheyksiä: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100, \leq 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000, \leq 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000, \leq 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| Elinjärjestelmä | Esiintymistiheys | Haittavaikutus |
|---|-------------------|--|
| Veri ja imukudos | Hyvin yleinen | Leukopenia |
| | Yleinen | Anemia |
| | Melko harvinainen | Pansytopenia, agranulosytoosi, lymfopenia, granulosytopenia, neutropenia, valkosolujen lukumäärän väheneminen, neutrofiilien lukumäärän väheneminen, trombosytopenia, verihiutaleiden lukumäärän väheneminen |
| Immuunijärjestelmä | Yleinen | Ihottuma |
| | Melko harvinainen | Yliherkkyys, bronkospasmi, eosinofilia |
| Silmät | Melko harvinainen | Uveitti, sarveiskalvon saostumat |
| Ruoansulatuselimistö | Yleinen | Pahoinvointi, kielen värjäytyminen, hampaiden värjäytyminen |
| | Melko harvinainen | Oksentelu |
| Maksa ja sappi | Melko harvinainen | Keltaisuus, kohonnut maksa-entsyymiarvot |
| Iho ja ihonalainen kudosis | Melko harvinainen | Ihon värimuutos, eryteema/dermatiitti |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Yleinen | Lihaskipu |
| | Melko harvinainen | Nivelkipu |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Yleinen | Kuume |

Ihon värimuutoksista on pieni määrä ilmoituksia. Palautuvaa uveittia, jonka vaikeusaste on vaihdellut lievistä vaikeaan, on ilmennyt harvemmin käytettäessä rifabutiinia monoterapiassa (300 mg vuorokaudessa) MAC:n ennaltaehkäisyyn kuin käytettäessä rifabutiinia klaritromysiinin kanssa MAC:n hoitoon (ks. kohta 4.4). Sarveiskalvon saostumaa on esiintynyt rutiinomaisessa oftalmologisessa seurannassa HIV-positiivisilla lapsilla, jotka ovat saaneet rifabutiinia osana MAC:n ennaltaehkäisyyn tarkoitettua monilääkitystä. Saostumat ovat pieniä, lähes läpinäkyviä, oireettomia perifeerisia tai sentraalisia sarveiskalvon saostumia, eivätkä ne vaikuta näkökykyyn.

Anafylaktista sokkia on raportoitu muiden samaan luokkaan kuuluvien antibioottien käytön yhteydessä.

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös rifabutiinin, käytön yhteydessä on ilmoitettu *Clostridium difficile* -ripulia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievistä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen hoitona on mahahuuhtelu, diureetit ja elintoimintoja tukeva oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Mykobakteerilääkkeet, ATC-koodi: J04AB04

Rifabutiini estää DNA-riippuvaista RNA-polymeraasia sille herkissä prokaryoottisissa mikrobikannoissa (*Escherichia coli* ja *Bacillus subtilis*), mutta ei nisäkässoluissa. Se estää tymidiinin inkorporaation rifampisiinille resistentin *M. tuberculosis* -bakteerin DNA:han. Rifabutiini estää siten myös DNA-synteesin, mikä saattaa selittää sen vaikutuksen rifampisiinille resistenttejä mikrobeja vastaan.

Rifabutiinilla on osoitettu erittäin voimakas *in vitro* -aktiiviteetti *M. tuberculosis* -bakteerin laboratorioskantoja ja kliinisistä näytteistä eristettyjä kantoja vastaan. Tähänastisten *in vitro* -tutkimusten mukaan kolmasosa tai jopa puolet rifampisiinille resistenteistä *M. tuberculosis* -kannoista on herkkiä rifabutiinille. Tämä viittaa siihen, ettei näiden antibioottien välinen ristiresistenssi ole täydellinen. Rifabutiinin *in vivo* -aktiiviteetti oli kokeellisesti aiheutetuissa *M. tuberculosis* -infektioissa noin kymmenkertainen rifampisiiniin verrattuna. Tulos on yhdenmukainen *in vitro* -tutkimusten kanssa.

Rifabutiinin on osoitettu tehoavan *in vitro* ei-tuberkuloottisiin (atyyppeihin) mykobakteereihin (kuten *M. avium-intracellulare*) sekä niillä kokeellisesti aiheutettuihin infektioihin immuunivajavaisilla hiirillä. Rifabutiinin vaikutuskirjo kattaa sekä grampositiivisia että gramnegatiivisia bakteereja.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu rifabutiinin kerta-annos imeytyy nopeasti, ja enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan 2 - 4 tunnin kuluttua. Kun kerta-annos on 300, 450 tai 600 mg, farmakokinetiikka on lineaarinen terveillä koehenkilöillä. Näitä annoksia käytettäessä C_{max} on 0,4 - 0,7 mikrog/ml. Plasman rifabutiinipitoisuus pysyy suurempana kuin *M. tuberculosis* -bakteerin MIC-arvo 30 tunnin ajan antohetkestä laskettuna.

Jakautuminen

Rifabutiini jakautuu eläimillä laajalti kaikkiin muihin kudoksiin paitsi aivokudokseen. Rifabutiinipitoisuudet ihmisen keuhkoparenkyymissä, sappirakossa ja suolen seinämässä olivat moninkertaiset plasman pitoisuuksiin verrattuna. Rifabutiinin soluunotto on erittäin suurta, mitä osoittaa solunsisäisen/ulkoisen pitoisuuden suhde ihmisellä; se on neutrofiilillä granulocyteilla 9 ja monocyteilla 15. Suuri solunsisäinen pitoisuus on todennäköisesti oleellinen sellaisten infektioiden hoidossa, joita aiheuttavat fagotsyttien sisällä lisääntyvät taudinaiheuttajat, kuten mykobakteerit.

Eliminaatio

Rifabutiini ja sen metaboliitit eliminoituvat pääasiassa virtsaan. Viidestä tunnistetusta metaboliitista tärkeimmät ovat 25-O-desasetyyli johdos ja 31-hydroksyyli johdos. Ensin mainitulla on samanlainen antibakteerinen vaikutus kuin kanta-aineella. Rifabutiinin $t_{1/2\beta}$ on ihmisellä 35 - 40 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuus

Rifabutiinilla on todettu suuri terapeuttinen indeksi prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa, joissa käytettiin jyrsijöitä ja apinoita. Suun kautta annetun rifabutiinin kerta-annoksen akuutti toksisuus oli vähäinen, kun enimmäisannos oli 5 g/kg rotilla, 2 g/kg beaglekoirilla ja 4 g/kg apinoilla. Näihin annoksiin ei liittynyt kuolleisuutta. Suun kautta annossa LD₅₀ oli 4,8 g/kg uroshiirillä ja 3,3 g/kg naarashiirillä. Pitkäaikaisissa toksisuustutkimuksissa toksisuutta havaittiin vasta annoksilla, jotka tuottavat suuremmat rifabutiinipitoisuudet veressä kuin ihmiselle suositellut hoitoannokset. Toksisuus kohdistui hiirillä, rotilla ja apinoilla pääasiassa maksaan, mahalaukkuun, sukupuolirauhasiin ja vähäisemmässä määrin punasoluihin.

Rifabutiini ei ollut genotoksinen yhdessäkään *in vitro*- tai *in vivo* -kokeessa.

Karsinogeenisuus/mutageenisuus

Karsinogeenisiä vaikutuksia ei havaittu hiirillä eikä rotilla, joita hoidettiin suurimmalla siedetyllä annoksella enintään kahden vuoden ajan.

Lisääntyminen

Tutkimusten mukaan rifabutiini ei vaikuta lisääntymiseen, kun annos on 40 - 50 mg/kg.

Teratogeenisuutta ei havaittu millään annoksella. Suuriannoksissa hoidossa todetut muutokset hedelmällisyydessä ja sikiön kehityksessä liittyvät rifabutiinin aiheuttamiin lisääntymiselinten leesioihin ja emotoksisuuteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kapselikuori:

Liivate
Punainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

30 kapselia, jotka on pakattu läpikuultaviin PVC/alumiiniläpipainoliuskoihin ja pahvipakkaukseen tai meripihkanruskeaan, tyyppin III lasista valmistettuun tablettipurkkiin, jossa on polyeteenikansi ja irtirepäistävä alumiinisinetti.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kapselit on nieltävä kokonaisina.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

11402

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.3.1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.8.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.10.2014