

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

Ansatipin 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

Ansatipin-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.

lääkkäät 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 trombosytopenia. Rifabutiinihoidon aikana suositellaan valkosolujen ja verihiutaleiden määrien ja maksaentsyymiarvojen säännöllistä seuranta.

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).

HIV-proteasainestäjät 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). Rifabutiini on CYP450 3A:n indusoija. Tämän vuoksi antiretroviraalisten lääkevalmisteiden, kuten muun muassa biktegraviirin, rilpiviriinin tai doraviriinin, samanaikaista antoa ei suositella, sillä odotettavissa on antiretroviraalisen lääkevalmisteen plasmapitoisuuden pieneneminen, mikä voi johtaa virologisen vasteen menettämiseen ja mahdolliseen resistenssin kehittymiseen (ks. kohta 4.5).

Katso antiretroviraalisten lääkevalmisteiden ajantasaisista valmisteyhteenvedoista tarkemmat suositukset tai ota yhteyttä valmistajaan.

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 toksiineja A ja B, jotka vaikuttavat *Clostridium difficile* -ripulin kehittymiseen. Erittäin voimakkaita toksiineja 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.

Lääkkeiden aiheuttamia vakavia ihoreaktioita (SCAR), kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), on raportoitu tuberkuloosilääkkeiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy ihottuma, häntä on seurattava tarkoin ja epäiltyjen lääkkeiden käyttö on keskeytettävä, jos vauriot pahenevat. Lääkevalmisteen tunnistaminen on vaikeaa, sillä tuberkuloosin hoidossa käytetään samanaikaisesti useita lääkevalmisteita. Etenkin mahdollisesti henkeä uhkaavan, useisiin elinjärjestelmiin vaikuttavan yleisoireisen eosinofiilisen oireyhtymän ensimmäisten oireiden ilmaantuminen voi olla viivästynyttä. Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä on kliininen diagnoosi, joka tehdään kliinisen kuvan perusteella. Epäillyn lääkevalmisteen käytön varhainen lopettaminen on keskeistä oireyhtymän aiheuttaman kuolleisuuden ja sisäelimiin (esimerkiksi maksaan, luuytimeen tai munuaisiin) kohdistuvien vaikutusten kannalta.

Ansatiipin sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli. Potilaille, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, voidaan sanoa, että tämä lääkevalmiste on ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Toistuvina annoksina rifabutiini indusoi maksan CYP450 3A -ryhmän entsyymejä. Induktioon saattaa osallistua myös rifabutiinin päämetaboliitti, 25-desasetyyli-rifabutiini; LM 565. Rifabutiinin aiheuttama metabolinen induktio pienentää todennäköisesti samanaikaisesti annettujen (etenkin CYP450 3A:n välityksellä metaboloituvien) lääkeaineiden pitoisuutta verenkierrossa. 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 merkittävällä tavalla jakautumisen ja CYP450:n induktiopotentialin 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-potilaille 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
ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKKEET			
Amprenaviiri	AUC ↑ 2,9-kertainen, C _{max} ↑ 2,2-kertainen	Ei merkitsevää muutosta kinetiikassa.	Rifabutiiniannosta suositellaan pienennettäväksi 50 %:lla, kun sitä annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa. Haittavaikutus seurannan lisääminen on tarpeen.
Biktegraviiri	Ei tietoa	AUC ↓ 38 % C _{min} ↓ 56 % C _{max} ↓ 20 %	Vaikka tutkimustietoa ei ole, rifabutiinin ja Biktarvy-valmisteen (biktegraviiri/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi) samanaikaista antoa ei suositella, sillä odotettavissa on tenofoviirialafenamidipitoisuuden pieneneminen raportoidun biktegraviiripitoisuuden pienenemisen lisäksi.
Delavirdiini	Ei tietoa.	5-kertainen ↑ oraalisessa puhdistumassa johtaen merkitsevästi 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.

Didanosiini	Ei merkitsevää muutosta kinetiikassa.	Ei merkitsevää muutosta kinetiikassa vakaassa tilassa.	
Doraviriini	Ei tietoa	AUC ↓ 50 % C ₂₄ ↓ 68 % C _{max} ↔	Jos samanaikainen käyttö on tarpeen, doraviriiniannosta on suurennettava doraviriinia sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetojen mukaisesti.
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 %	
Rilpiviriini	Ei tietoa	AUC ↓ 42 % C _{min} ↓ 48 % C _{max} ↓ 31 %	Vaikka tutkimustietoa ei ole, rifabutiinin ja Odefsey-valmisteen (rilpiviriini/tenofoviirialafenamidi/emtritsitabiini) samanaikaista antoa ei suositella, sillä odotettavissa on tenofoviirialafenamidipitoisuuden pieneneminen raportoidun rilpiviriinipitoisuuden pienenemisen lisäksi.
Ritonaviiri	AUC ↑ 4- kertainen, C _{max} ↑ 2,5- kertainen	Ei tietoa.	Ritonaviiria käytettäessä haittavaikutusten, mukaan lukien uveitin, 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 veren kuvan ja rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten (esim. uveitin) huolellista seuranta 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 merkitsevää muutosta AUC- tai C _{max} -arvoissa.	
Isoniatsidi	Ei tietoa.	Ei vaikutusta farmakokinetiikkaan.	
Pyratsinamidi	Ei tietoa.	Ei tietoa.	Tutkimustulokset arvioitavina.
MUUT			
Metadoni	Ei tietoa.	Ei merkitsevää 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 ehkäisymenetelmiä.
Takrolimuusi	Ei tietoa.	Ei tietoa.	Rifabutiinin on ilmoitettu pienentävän takrolimuusin minimipitoisuuksia plasmassa.
Teofylliini	Ei tietoa.	Ei merkitsevää 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. Verenhiydytysvaikutuksen 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 siklosporiinitasoja. Seerumin siklosporiinitasoja 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 digitaliksen ja rifampisiinin yhteiskäytön aikana sydämen rytmihäiriöiden, sydämen vajaatoiminnan merkkien ja oireiden ja seerumin kreatiiniinipitoisuuksien 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

Raskaus

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.

Imetys

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 koneidenkäyttökykyyn

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 Ansatipin oli vain osa monilääkehoitoa, yksittäisen lääkkeen ja haittavaikutusten välistä yhteyttä ei voitu aina varmuudella osoittaa. Hoito oli keskeytettävä vain muutamassa tapauksessa.

Kliinisissä 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	Uveiitti, sarveiskalvon saostumat
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, kielen värjäytyminen, hampaiden värjäytyminen
	Melko harvinainen	Oksentelu
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Keltaisuus, kohonneet maksa-entsyymiarvot
Iho ja ihonalainen kudosis	Melko harvinainen	Ihon värimuutos, eryteema/dermatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Yleinen	Lihaskipu
	Melko harvinainen	Nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Kuume

Ihon värimuutoksista on pieni määrä ilmoituksia. Palautuvaa uveiittia, jonka vaikeusaste on vaihdellut lievästä 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 rutiininomaisessa 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.

Tuberkuloosilääkkeiden aiheuttamat vakavat ihoreaktiot (SCAR)

Tuberkuloosilääkkeet voivat aiheuttaa yleisireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) ja muita vakavia ihoreaktioita (SCAR), kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.4).

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 (atyyppisiin) mykobakteereihin (kuten *M. avium-intracellulareen*) sekä niillä kokeellisesti aiheutettuihin infektioihin immuunivajavaisilla hiirillä. Rifabutiinin vaikutus kirjoittaa 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 neutrofiilisillä granulosyyteillä 9 ja monosyyteillä 15. Suuri solunsisäinen pitoisuus on todennäköisesti oleellinen sellaisten infektioiden hoidossa, joita aiheuttavat fagosyyttien 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 jyrksijöitä 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 Kestoaika

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.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

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

23.4.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ansativin 150 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 150 mg rifabutin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Läkemedlets utseende. Rödbrun, hård gelatinkapsel (storlek nr 0).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ansativin indikeras i följande fall:

- Behandling av infektioner orsakade av rifabutinkänsliga mikrober, såsom *Mycobacterium tuberculosis*:
 - nyligen diagnostiserad lungtuberkulos
 - kronisk lungtuberkulos orsakad av multiresistenta stammar
- Infektioner som orsakas av *Mycobacterium avium-intracellulare*-komplex (MAC) och andra atypiska mycobakterier
- Profylax mot MAC-infektioner hos immunbristpatienter och HIV-patienter med CD4-positiva T-lymfocyter $\leq 0,075 \times 10^9/l$.

Rifabutin har visat sig vara effektivt vid behandling av lokala och spridda infektioner orsakade av MAC-komplex samt andra atypiska mycobakterier (såsom *M. xenopi*) hos immunbristpatienter.

Rifabutin har visat sig vara effektivt vid behandling av både nyligen diagnostiserad och kronisk multiresistent lungtuberkulos. Det är ofta effektivt även mot rifampisinresistent *M. tuberculosis* bakteriestam.

Då rifabutin används vid behandling av mycobakterieinfektioner ska det alltid kombineras med andra tuberkulosläkemedel, dock inte med antibiotika som tillhör gruppen rifamyciner.

4.2 Dosering och administreringsätt

Ansativin-kapseln tas genom munnen en gång dagligen. Kapseln kan tas när som helst på dagen, med eller utan mat.

Vuxna

Icke-tuberkulösa mycobakterieinfektioner: 450–600 mg (3–4 kapslar dagligen) som engångsdos. Behandlingen fortgår ytterligare sex månader efter ett negativt odlingsvar.

Kronisk multiresistent lungtuberkulos: 300–450 mg (2–3 kapslar dagligen) som engångsdos. Behandlingen fortgår ytterligare sex månader efter negativt odlingsvar från upphostningar.

Nyligen diagnostiserad lungtuberkulos: 150 mg (1 kapsel dagligen) i sex månader.

Profylax mot MAC-infektioner hos patienter med immunbrist: 300 mg (2 kapslar dagligen) som engångsdos. Vid denna diagnos har rifabutin tills vidare administrerats endast som monoterapi.

Pediatrik population

Aktuell information är otillräcklig för att rekommendera användning av Ansatipin hos barn.

Äldre

Ingen dosförändring är nödvändig.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosminskning ska övervägas hos patient med allvarligt nedsatt leverfunktion. Om sjukdomen är mild behövs ingen dosjustering.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Vid starkt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) krävs en dosreduktion på 50 %. Om sjukdomen är mild behövs ingen dosjustering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra rifamyciner (t.ex. rifampicin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Rifabutin kan orsaka att urin, andra kroppsvätskor och hud blir orangeröda. Mjuka kontaktlinser kan missfärgas permanent.

Då rifabutin används vid behandling av mycobakterieinfektioner ska det alltid kombineras med andra tuberkulosläkemedel, dock inte med antibiotika som tillhör gruppen rifamyciner.

Förändringar i blodstatus såsom leukopeni, inklusive granulocytopeni, neutropeni och trombocytopeni har rapporterats under behandling med rifabutin. Under behandling med rifabutin rekommenderas regelbunden övervakning av mängden vita blodkroppar och trombocyter samt leverenzymvärdena.

Enligt rekommendation ska rifabutindosen minskas vid samtidig behandling med klaritromycin i behandling av MAC-infektioner eftersom kombinationsbehandling ökar plasmakoncentrationen av rifabutin (se avsnitt 4.5).

Uveit har rapporterats under behandling med rifabutin. På grund av risken för uveit ska patienten noga övervakas vid samtidig behandling med rifabutin och klaritromycin (och andra makrolidantibiotika) och/eller flukonazol (eller andra liknande preparat). Vid misstanke om uveit ska patienten remitteras till en ögonspecialist och, om nödvändigt, Ansatipin-behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

HIV-proteashämmarna fungerar som CYP450 3A4-enzymernas substrat eller hämmare och de har betydande läkemedelsinteraktioner med rifabutin. Därför krävs en helhetsbedömning av patienten och hans/hennes medicineringsplan innan dessa läkemedel administreras samtidigt (se avsnitt 4.5).

Rifabutin är en CYP450 3A4-inducerare. Därför rekommenderas inte samtidig administrering av antiretrovirala läkemedel som bland annat biktgravin, rilpivirin eller doravirin eftersom en minskning av plasmanivåerna för det antiretrovirala läkemedlet är att förvänta, vilket kan leda till förlust av virologiskt svar och en möjlig resistensutveckling (se avsnitt 4.5).

För mer detaljerade rekommendationer, se de antiretrovirala läkemedlens aktuella produktresuméer eller kontakta tillverkaren.

Diarré orsakad av *Clostridium difficile*, vars svårighetsgrad kan variera från mild diarré till dödlig

kolit, har rapporterats med nästan alla antibakteriella medel, inklusive rifabutin (se avsnitt 4.8). Antibakteriell behandling förändrar normalfloran i kolon vilket leder till överväxt av *C. Difficile*.

C. difficile producerar toxinerna A och B, som påverkar utveckling av *Clostridium difficile*-diarré. Extremt potenta toxinproducerande stammar av *C. difficile* ökar sjuklighet och dödlighet eftersom sådana infektioner kan svara svagt på antibakteriell läkemedelsbehandling och kräva kolektomi. Möjligheten för *Clostridium difficile*-diarré ska alltid övervägas om patienten utvecklar diarré efter att ha tagit antibiotika. Exakt anamnes är nödvändig, eftersom *Clostridium difficile*-diarré har rapporterats mer än två månader efter administrering av antibakteriella läkemedel.

Svåra kutana biverkningar (SCAR), såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och akut, generaliserad, exantematisk pustulos (AGEP), har rapporterats med läkemedel mot tuberkulos (se avsnitt 4.8). Om patienten utvecklar hudutslag ska patienten övervakas noggrant och misstänkta läkemedel ska sättas ut om lesionerna progredierar. Det är svårt att identifiera vilket specifikt läkemedel som orsakar reaktionen, eftersom flera läkemedel förskrivs samtidigt vid behandling av tuberkulos. I synnerhet för läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, en potentiellt livshotande svår kutan biverkning som drabbar flera system, kan tiden tills de första symtomen uppträder vara fördröjd. Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom är en klinisk diagnos och dess kliniska bild ligger till grund för beslut. En tidig utsättning av det misstänkta läkemedlet är viktigt på grund av syndromets mortalitet och effekterna på de inre organen (t.ex. lever, benmärg och njure).

Ansätipin innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel. För patienter som ordinerats saltfattig kost kan sägas att detta läkemedel är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Upprepade doser rifabutin inducerar leverns enzymer inom CYP450 3A familjen. Induktionen kan även involvera rifabutins huvudmetabolit, 25-desacetyl-rifabutin; LM 565. Den metabola induktionen som orsakas av rifabutin minskar troligtvis koncentrationen av samtidigt administrerade läkemedel (särskilt de som metaboliseras via CYP450 3A) i blodet. Baserat på farmakokinetiska uppgifter är rifabutins enzyminduktion fullständig inom 5 dagar oberoende av dos då den är 300 till 600 mg. Andra samtidigt administrerade läkemedel som kompetitivt hämmar aktiviteten hos CYP450 3A kan också öka serumkoncentrationen av rifabutin.

Tabell 1 sammanfattar de relevanta läkemedelsinteraktionerna med rifabutin. Den kliniska effekten av dessa läkemedelsinteraktioner och de efterföljande dosjusteringarna ska bedömas mot bakgrunden av den studerade populationen, sjukdomens svårighetsgrad, patientens läkemedelsprofil och den sannolika effekten på nytta-riskförhållandet.

Även om rifabutin och rifampicin har strukturella likheter, är de olika till sina fysikalisk-kemiska (t.ex. jonisering och distributionskoefficienter) egenskaper på ett signifikant sätt vad gäller distributionen och induktionspotentialen hos CYP450. Rifabutin är en 2 till 3 gånger svagare inducerare av enzymer än rifampicin. Därför är det sannolikt att den kliniska läkemedelsinteraktionen är mindre med rifabutin än med rifampicin.

Malabsorption

Förändringar i magsäckens surhet vid HIV-infektionen progression har i vissa fall varit förknippad med malabsorption av vissa läkemedel (t.ex. rifampicin, isoniazid) som vissa HIV-patienter använder. Läkemedelskoncentrationer i serum som uppmätts hos patienter med varierande grad av AIDS (baserat på antalet Cd4+-celler) visar att rifabutinabsorptionen inte påverkas av HIV-progressionen.

Följande läkemedel har konstaterats interagera med rifabutin:

Tabell 1. Interaktionsstudier med rifabutin

Samtidigt administrerat läkemedel	Effekt på rifabutin	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel	Kommentarer
ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL			
Amprenavir	AUC ↑ 2,9-faldig, C _{max} ↑ 2,2-faldig	Ingen signifikant förändring av kinetiken.	En dosreduktion av rifabutin med 50 % rekommenderas vid kombination med amprenavir. Ökad övervakning för biverkningar är nödvändig.
Biktegravin	Inga data	AUC ↓ 38 % C _{min} ↓ 56 % C _{max} ↓ 20 %	Även om inga data finns tillgängliga rekommenderas inte samtidig administrering av rifabutin och Biktarvy (biktegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid) eftersom en minskning av nivåerna tenofovir alafenamid förväntas utöver den rapporterade minskningen av koncentrationen av biktegravir.
Delavirdin	Inga data.	5-faldig ↑ vid oral clearance vilket leder till signifikant lägre genomsnittliga minimikoncentrationer i plasma (18±15 – 1,0±0,7 μM).	Undersökningen gjord på HIV-1-patienter. Rifabutin rekommenderas inte till patienter som får delavirdinmesylat 400 mg var åttonde timme.

Didanosin	Ingen signifikant förändring av kinetiken.	Ingen signifikant förändring av kinetiken vid steady state.	
Doravirin	Inga data	AUC ↓ 50 % C ₂₄ ↓ 68 % C _{max} ↔	Om samtidig administrering är nödvändig ska dosen doravirin ökas enligt produktresuméerna i de läkemedel som innehåller doravirin.
Fosamprenavir/ ritonavir	AUC ↑ 64 %**	AUC ↑ 35 % och C _{max} ↑ 36 %, Ingen effekt på C _{min} (amprenavir).	En dosreduktion av rifabutin med minst 75 % (till dosen 150 mg varannan dag eller 3 gånger per vecka) rekommenderas vid kombination med fosamprenavir.
Indinavir	AUC ↑ 173 %, C _{max} ↑ 134 %	AUC ↓ 34 %, C _{max} ↓ 25 %	En halvering av rifabutindosen från den vanliga dosen och en höjning av indinavir-dosen till 1 000 mg var åttonde timme rekommenderas då rifabutin och indinavir ges i kombination.
Lopinavir/ ritonavir	AUC ↑ 5,7-faldig, C _{max} ↑ 3,4- faldig**	Ingen signifikant förändring av lopinavirs kinetik.	En dosreduktion av rifabutin med minst 75 % från den ordinarie dagliga dosen på 300 mg (till maximidosen 150 mg varannan dag eller 3 gånger per vecka) rekommenderas. Ökad övervakning för biverkningar är nödvändig. En ytterligare dosreduktion av rifabutin kan vara nödvändig.
Saquinavir	Inga data.	AUC ↓ 40 %	
Rilpivirin	Inga data	AUC ↓ 42 % C _{min} ↓ 48 % C _{max} ↓ 31 %	Även om inga data finns tillgängliga rekommenderas inte samtidig administrering av rifabutin och Odefsey (rilpivirin/tenofovir alafenamid/emtricitabin) eftersom en minskning av nivån av tenofovir alafenamid förväntas utöver den rapporterade minskningen av nivåerna rilpivirin.
Ritonavir	AUC ↑ 4-faldig, C _{max} ↑ 2,5-faldig	Inga data.	Vid administrering av ritonavir kan risken för biverkningar, inklusive uveit, vara förhöjd. Om användningen av proteashämmare till patient som behandlas med rifabutin är nödvändig ska användning av annat läkemedel än ritonavir övervägas (se avsnitt 4.4).
Tipranavir/ ritonavir	AUC ↑ 2,9-faldig, C _{max} ↑ 1,7-faldig	Ingen signifikant förändring av tipranavirs kinetik.	Kontroll av rifabutins behandlingseffekt rekommenderas.
Zidovudin	Ingen signifikant förändring av kinetiken.	C _{max} och AUC ↓ cirka 32 %	En omfattande kontrollerad klinisk studie har visat att dessa förändringar inte är kliniskt betydelsefulla.

ANTIMYKOTIKA			
Flukonazol	AUC ↑ 82 %	Ingen signifikant förändring i läkemedelskoncentrationen i plasma vid steady state.	
Itrakonazol	Inga data.	C_{max} och AUC ↓ 70–75 %	En fallrapport tyder på en kinetisk interaktion som leder till en ökning av serumnivåerna av rifabutin och en risk för utveckling av uveit i närvaro av itrakonazol.
Posakonazol	C_{max} ↑ 31 %, AUC ↑ 72 %	C_{max} ↓ 43 %, AUC ↓ 49 %	Om läkemedlen administreras samtidigt, ska patienten övervakas för biverkningar associerade med administrering av rifabutin.

Vorikonazol	C_{\max} ↑ 195 %, AUC ↑ 331 %***	Rifabutin (300 mg en gång dagligen) minskade C_{\max} för vorikonazol (200 mg två gånger dagligen) med 69 % och för AUC med 78 %. Under samtidig administrering med rifabutin var C_{\max} för vorikonazol (350 mg två gånger dagligen) 96 % och AUC 68 % av nivåerna som uppnåddes då vorikonazol administrerades som monoterapi (200 mg två gånger dagligen). Vid en vorikonazoldos på 400 mg två gånger dagligen var C_{\max} och AUC 104 % och AUC 87 % högre än vid monoterapi med vorikonazol (200 mg två gånger dagligen).	Om nyttan överväger risken kan rifabutin administreras samtidigt med vorikonazol om underhållsdosen av vorikonazol antingen ökas till 5 mg/kg intravenöst var 12:e timme eller ökas från 200 mg till 350 mg oralt var 12:e timme (hos patienter under 40 kg ska dosen ökas från 100 mg till 200 mg oralt var 12:e timme). Noggrann övervakning av komplett blodstatus och biverkningar av rifabutin (t.ex. uveit) rekommenderas när rifabutin administreras samtidigt med vorikonazol.
Medel mot PCP (<i>Pneumocystis carinii</i> -behandling av lunginflammation)			
Dapson	Inga data.	AUC ↓ cirka 27–40 %	Undersökning gjord på HIV-patienter (snabba och långsamma acetylerare).
Sulfametoxazol-trimetoprim	Ingen signifikant förändring av C_{\max} och AUC	AUC ↓ cirka 15–20 %	I en annan undersökning minskade endast AUC för trimetoprim (inte sulfametoxazol) 14 % och C_{\max} 6 %, men förändringen ansågs inte kliniskt signifikant.
Medel mot MAC (<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>)			
Azitromycin	Ingen farmakokinetisk interaktion.	Ingen farmakokinetisk interaktion.	

Klaritromycin	AUC ↑ cirka 77 %	AUC ↓ cirka 50 %	Undersökning gjord på HIV-patienter. Rifabutindosen ska vid samtidig administrering med klaritromycin ändras (se avsnitt 4.4). Vid behandling med klaritromycin ska den dagliga dosen av rifabutin inte överstiga 300 mg.
Medel mot tuberkulos			
Etambutol	Inga data.	Ingen signifikant ändring av AUC eller C _{max} .	
Isoniazid	Inga data.	Farmakokinetiken påverkas inte.	
Pyrazinamid	Inga data.	Inga data.	Forskningsresultaten utvärderas.
ÖVRIGA			
Metadon	Inga data.	Ingen signifikant effekt.	Rifabutin har ingen synlig effekt på metadons maximala koncentrationer eller systemisk exponering baserat på AUC. Rifabutins kinetik har inte undersökts.
P-piller	Inga data.	Inga data.	Forskningsresultaten utvärderas. Patienten ska rådas att använda andra preventivmedel.
Takrolimus	Inga data.	Inga data.	Rifabutin har rapporterats minska takrolimus minimikoncentrationer i plasma.
Teofyllin	Inga data.	Ingen signifikant förändring från baslinjen i AUC- och C _{max} .	

AUC = (area under the curve)

C_{max} = maximal serumkoncentration

** = läkemedlet och aktiv metabolit

*** = vorikonazol med dosen 400 mg två gånger dagligen

Warfarin

Samtidig administrering av warfarin och rifabutin kan inducera metabolismen av warfarin och därmed försämra dess effektivitet. Övervakningen av blodkoagulationsaktiviteten ska intensifieras (INR-värde, protrombintid). Warfarindosen kan behöva ökas om patienten samtidigt behandlas med rifabutin.

Analgetika (kodein/morfin)

Rifabutin kan inducera leverenzymerna som metaboliserar kodein (till morfin) och morfin. Detta minskar kodeinets och morfins koncentrationer i serum och försvagar deras smärtstillande effekt. Därför kan dosen kodein/morfin behöva ökas.

Kortikosteroider

Rifampicin minskar kortikosteroidernas aktivitet genom att öka deras metabolism. Liknande effekter kan förväntas även hos andra rifamyciner. Dosen kortikosteroider måste eventuellt ökas om patienten samtidigt behandlas med rifabutin.

Ciklosporin

Samtidig administrering med rifabutin kan sänka ciklosporinnivåerna i serum. Ciklosporinnivåerna i serum måste noggrant övervakas och ciklosporindoserna ökas om rifabutin läggs till behandlingen och minskas om rifabutinbehandlingen avbryts.

Digitalis

Rifampicin kan sänka digitoxinhalterna i serum genom att inducera dess metabolism även om studier på friska försökspersoner tyder på intestinal P-glykoproteininduktion som en alternativ förklaring. Patienten ska övervakas med avseende på tecken och symptom på hjärtarytmi, hjärtsvikt och serum kreatininkoncentrationer vid samtidig användning av digitalis och rifampicin. Digoxindosen måste sannolikt ökas.

Dapson

AUC för dapson minskades med cirka 27–40 %.

Orala hypoglykemimedel

Rifabutin kan minska plasmakoncentrationerna av oralt administrerade hypoglykemimedel som metaboliseras av CYP3A4 och därmed försämra deras farmakologiska effekter vilket kan resultera i hyperglykemi. Blodsockernivåerna ska övervakas och läkemedelsdoserna justeras enligt resultaten.

Fenytoin

Det rapporteras att fenytoin-clearance fördubblas och halveringstiden reduceras signifikant om rifabutin administreras samtidigt. Klinisk övervakning och dosjustering rekommenderas eftersom fenytoins effekt kan försämrats.

Kinidin

Kinidindosen kan behöva ökas om patienten samtidigt behandlas med rifabutin. Vid sådan samtidig behandling är det viktigt att kontrollera hjärtats arytmier för att kunna bedöma den troliga minskningen av kinidineffekten och upptäcka eventuell kinidintoxicitet efter utsättning av rifabutin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida eller ammande kvinnor är begränsad. Reproduktionseffekter har undersökts hos råttor och kaniner, som fick rifabutin upp till 200 mg/kg (40 gånger den rekommenderade dagliga dosen för människa). Ingen teratogenicitet observerades hos någondera djurarten. Fosterdödligheten ökade när 200 mg/kg/dygn rifabutin administrerades till gravida råttor. Då dygnsdosen var 40 mg/kg (8 gånger den rekommenderade dagliga dosen för människa) ökade fostrets skelettförändringar. Hos kaniner var 80 mg/kg/dagligen rifabutin (16 gånger den rekommenderade dagliga dosen för människa) toxiskt för honan och ökade fostrets skelettanomalier. Eftersom reproduktionsundersökningar utförda på djur inte alltid kan förutsäga människans svar, får rifabutin endast användas på gravida patienter om den potentiella nyttan motiverar risken för fostret.

Amning

Rifampicin utsöndras i modersmjölken. Koncentrationerna i modersmjölken är dock så små att deras risk för spädbarnet anses vara extremt låg. Biverkningar hos spädbarn har inte rapporterats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom synstörningar har rapporterats under behandlingen med rifabutin ska patienten rådas att vara försiktig när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Ansätipins tolerabilitet har undersökt i långvariga program med flera läkemedel hos både immunkomprometterade och immunkompetenta patienter med tuberkulos eller icke tuberkulös mycobakterieinfektion. Den maximala dosen som användes i studierna var 600 mg/dygn.

Eftersom Ansätipin endast var en del av en flerläkemedelsbehandling kunde inte ett enskilt läkemedel och en biverkning med säkerhet fastställas. Behandlingen måste avbrytas endast i enskilda fall.

I kliniska studier och under övervakning efter marknadsföring har följande biverkningar listade per systemorganklass och frekvens enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100, \leq 1/10$),

mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $\leq 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Leukopeni
	Vanliga	Anemi
	Mindre vanliga	Pancytopeni, agranulocytos, lymfopeni, granulocytopeni, neutropeni, minskat antal vita blodkroppar, minskat antal neutrofiler, trombocytopeni, minskat antal trombocyter
Immunsystemet	Vanliga	Hudutslag
	Mindre vanliga	Överkänslighet, bronkialspasm, eosinofili
Ögon	Mindre vanliga	Uveit, hornhinneprecipitat
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, missfärgning av tunga, missfärgning av tänder
	Mindre vanliga	Kräkningar
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Gulsot, Förhöjda leverenzymvärden
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Missfärgning av huden, erytem/dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelsmärta
	Mindre vanliga	Artralgi
Allmänna symptom och symptom vid administreringsstället	Vanliga	Feber

Det finns få rapporter om missfärgning av huden. Reversibel uveit, i svårighetsgrad från mild till allvarlig har förekommit mera sällan med rifabutin som monoterapi (300 mg dagligen) för att förebygga MAC än med rifabutin i kombination med klaritromycin vid behandling av MAC (se avsnitt 4.4). Hornhinneprecipitat har förekommit vid rutinundersökning av ögonen hos HIV-positiva barn som behandlats med rifabutin som en del av flerläkemedelsbehandling vid MAC-profylax. Precipitaten är små, nästan transparenta, asymptomatiska, perifera eller centrala hornhinneprecipitat och påverkar inte synen.

Anafylaktisk chock har rapporterats vid användning av andra antibiotika i samma klass.

Svåra kutana biverkningar med läkemedel mot tuberkulos (SCAR)

Användning av läkemedel mot tuberkulos kan leda till uppkomst av läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS) och andra svåra kutana biverkningar (SCAR) såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN), och akut, generaliserad, exantematisk pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.4)

Nästan alla antibakteriella läkemedel, har diarré orsakad av *Clostridium difficile* vars svårighetsgrad kan variera från mild diarré till dödlig kolit rapporterats med rifabutin (se. Avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Magsköljning, diuretika och stödjande, symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot mykobakterier, ATC-kod: J04AB04

Rifabutin inhiberar DNA-beroende RNA-polymeras i rifabutinkänsliga prokaryota mikrobiella stammar (*Escherichia coli* och *Bacillus subtilis*), men inte i däggdjursceller. Den hämmar inkorporeringen av tymidin i rifampisinresistenta *M. tuberculosis* -bakteriens DNA. Rifabutin hämmar således även DNA-syntes, vilket kan förklara dess verkan mot rifampicinresistenta mikrober.

Rifabutin har visat sig ha en mycket kraftig *in vitro*-aktivitet mot *M. tuberculosis*-bakteriens laboriestammar och från kliniska prover isolerade stammar. *In vitro*-studier hittills ger vid handen att en tredjedel eller till och med hälften av de rifampisinresistenta stammarna av *M. Tuberculosis* är känsliga för rifabutin. Detta antyder att korsresistensen mellan dessa antibiotika inte är fullständig. Rifabutins *in vivo*-aktivitet i experimentellt inducerad *M. Tuberculosis*-infektion var ungefär tiofaldig jämfört med rifampicin. Resultatet överensstämmer med *in vitro*-studierna.

Rifabutin har visat sig vara effektivt *in vitro* mot icke-tuberkulösa (atypiska) mykobakterier (som *M. avium-intracellulare*) samt mot experimentellt inducerade infektioner i immunkomprometterade möss. Aktivitetsspektrumet för rifabutin täcker både grampositiva och gramnegativa bakterier.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den perorala engångsdosen av rifabutin absorberas snabbt och maximala plasmakoncentrationer uppnås efter 2 till 4 timmar. Vid engångsdoser på 300, 450 eller 600 mg är farmakokinetiken linjär hos friska försökspersoner. Vid dessa doser är C_{max} 0,4–0,7 mikrog/ml. Rifabutinnivåerna i plasma förblir över *M. tuberculosis*-bakteriens MIC-värde i 30 timmar räknat från administreringen.

Distribution

Rifabutin distribuerad i stor utsträckning till alla vävnader förutom till hjärnan. Rifabutinkoncentrationerna i humant lungparenkym, gallblåsa och tarmvägg var flera gånger högre än plasmakoncentrationerna. Upptager av rifabutin är mycket högt, vilket framgår av det intracellulära/extracellulära koncentrationsförhållandet hos människa, vilken för neutrofila granulocyter är 9 och för monocyter 15. Hög intracellulär koncentration är troligtvis nödvändig vid behandling av infektioner orsakade av förökande patogener i fagocyter, såsom mykobakterier.

Eliminering

Rifabutin och dess metaboliter utsöndras främst i urinen. 25-O-desacetylrifabutin och 31-hydroxyrifabutin är de viktigaste av fem identifierade metaboliterna. Den förstnämnda har samma antibakteriella effekt som den oförändrade substansen. Rifabutin $t_{1/2\beta}$ är hos människan 35–40 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet

Rifabutin har visat sig ha ett högt terapeutiskt index i prekliniska säkerhetsstudier med gnagare och apor. Efter en oral engångsdos av rifabutin var den akuta toxiciteten låg med en maximal dos på 5 g/kg hos råttor, 2 g/kg hos beaglehundar och 4 g/kg hos apor. Ingen dödlighet associeras med dessa doser. Vid oral administrering var LD₅₀ 4,8 g/kg hos hanmöss och 3,3 g/kg hos honmöss. I långtids toxicitetsstudier observerades toxicitet endast i doser som producerade högre nivåer av rifabutin i blodet än de rekommenderade terapeutiska doserna hos människa. Toxicitet hos möss, råttor och apor förekom främst i levern, magen, gonaderna och i mindre utsträckningen i de röda blodkropparna. Rifabutin var inte genotoxiskt i någon *in vitro*- eller *in vivo*- studie.

Karcinogenicitet/mutagenicitet

Inga karcinogena effekter observerades hos möss eller råttor behandlade med den maximalt tolererade dosen i upp till två år.

Reproduktionstoxicitet

Studier visade ingen effekt på reproduktionen vid en dos på 40–50 mg/kg. Ingen teratogenicitet observerades vid någon dos. Förändringar i fertilitet och fosterutveckling som observerades vid högdosbehandling är förknippad med rifabutininducerade lesioner på reproduktionsorganen och toxicitet hos honan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Kapselns skal:

Gelatin
Järnoxid röd (E 172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 kapslar förpackade i transparenta PVC/aluminiumblister och kartong eller i bärnstensbruna glasburkar typ III med polyetenlock och avrivbar aluminiumtätning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kapslarna ska sväljas hela.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11402

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7 mars 1994
Datum för den senaste förnyelsen: 8 augusti 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.4.2021