

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ansatispin 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.

Rödbrun, hård gelatinkapsel (storlek nr 0).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ansatispin 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

Ansatispin-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 odlingssvar.

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

Samtidig användning av rilpivirin i injektionsvätska, depotsuspension, är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

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 3A-inducerare. Därför rekommenderas inte samtidig administrering av antiretrovirala läkemedel inklusive men inte begränsat till biktgravin, elvitegravir, oralt rilpivirin eller doravirin, eller läkemedel mot hepatit C-virus (HCV) inklusive men inte begränsat till sofosbuvir (som monoterapi eller i kombination), eftersom en minskning av plasmanivåerna för det antiretrovirala läkemedlet och läkemedlet mot HCV är förväntat, 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. |
| Atazanavir/ritonavir | Rifabutin: AUC ↑ 48 % , C _{max} ↑ 149 % 25-O-desacetyl-rifabutin: AUC ↑ 990 % , C _{max} ↑ 677 % | Ingen signifikant förändring av kinetiken. | En dosreduktion av rifabutin till 150 mg dagligen rekommenderas. Patienterna ska övervakas noga med avseende på biverkningar av rifabutin. |
| 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. |
| Darunavir/ritonavir | Ingen signifikant förändring av kinetiken för rifabutin.# 25-O-desacetyl rifabutin: AUC ↑ 881 % , C _{max} ↑ 377 % | Darunavir: AUC ↑ 57 % , C _{max} ↑ 42 % Ritonavir: AUC ↑ 66 % , C _{max} ↑ 68 % | En dosreduktion av rifabutin till 150 mg dagligen rekommenderas. Patienterna ska övervakas noga med avseende på biverkningar av rifabutin. |
| 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. | |
| Dolutegravir | Inga data. | Ingen signifikant förändring av kinetiken för dolutegravir 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. |
| Elvitegravir/kobicistat | Ingen signifikant förändring av kinetiken för rifabutin.## 25-O-desacetyl rifabutin: AUC ↑ 525 %, C _{max} ↑ 384 % | Elvitegravir: ingen förändring förutom C _{min} ↓ 67 % Kobicistat-exponering: ingen förändring förutom C _{min} ↓ 66 % | Samtidig administrering av rifabutin med elvitegravir/kobicistat rekommenderas inte eftersom en minskning av exponeringen för elvitegravir är förväntat (se avsnitt 4.4). |
| Etravirin | Ingen signifikant förändring av kinetiken för rifabutin. | AUC ↓ 37 %, C _{max} ↓ 37 % och C _{min} ↓ 35 % | Ingen dosjustering av rifabutin krävs när etravirin inte ges samtidigt med en förstärkare av proteashämmare (t.ex. ritonavir). Inga interaktionsstudier har utförts med etravirin givet tillsammans med en förstärkare av proteashämmare. |
| 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 rilpivirin/tenofovir alafenamid/emtricitabin eftersom en minskning av nivån av tenofovir alafenamid förväntas utöver den rapporterade minskningen av nivåerna |

| | | | |
|--|--|---|--|
| | | | rilpivirin (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av rifabutin med rilpivirin i injektionsvätska, depotsuspension, är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). |
| 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. |
| LÄKEMEDEL MOT HEPATIT C-VIRUS (HCV) | | | |
| Sofosbuvir | Inga data. | C _{max} ↓ 36 % och AUC ↓ 24 % | Samtidig administrering av rifabutin med sofosbuvir (som monoterapi eller i kombination) rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). |
| ANTIMYKOTIKA | | | |
| Flukonazol | AUC ↑ 82 % | Ingen signifikant förändring i läkemedelskoncentrationen i plasma vid steady state. | Patienter som får rifabutin och flukonazol samtidigt ska övervakas noga (se avsnitt 4.4). |
| 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 itraconazol. |
| 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 gångar dagligen) med 69 % och för AUC med 78 %. Under samtidig administrering med rifabutin var C_{\max} för vorikonazol (350 mg två gångar dagligen) 96 % och AUC 68 % av nivåerna som uppnåddes då vorikonazol administrerades som monoterapi (200 mg två gångar dagligen). Vid en vorikonazoldos på 400 mg två gångar dagligen var C_{\max} och 104 % och AUC 87 % högre än vid monoterapi med vorikonazol (200 mg två gångar 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 | | | |
| Bedakilin | Inga data. | Ingen förändring av kinetiken för bedakilin. 40 % ↑ av total exponering (AUC _{0-∞}) för M2-metaboliterna och cirka 200 % ↑ av maximala koncentrationer av M3-metaboliterna för bedakilin. | Vid samtidig administrering av dessa läkemedel ska patienterna övervakas noga med avseende på biverkningar av bedakilin. |
| Etambutol | Inga data. | Ingen signifikant ändring av AUC eller C _{max} . | |
| Isoniazid | Inga data. | Farmakokinetiken påverkas inte. | |
| Pyrazinamid | Ingen signifikant förändring av AUC eller C _{max} . | Ingen signifikant förändring av AUC eller C _{max} . | Ingen dosjustering krävs. |
| ORALA PREVENTIVMEDEL | | | |
| Etinylestradiol/no retisteron | Inga data. | Etinylestradiol: C _{max} ↓ 20 %, AUC ↓ 35 % Noretisteron: C _{max} ↓ 32 %, AUC ↓ 46 % | Patienterna ska rådas att använda ytterligare icke-hormonella preventivmetoder. |
| 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. |
| 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

rifabutin gavs med dosen 300 mg en gång dagligen vid monoterapi och 150 mg varannan dag vid samtidig

administrering med darunavir/ritonavir

rifabutin gavs med dosen 300 mg en gång dagligen vid monoterapi och 150 mg varannan dag vid samtidig administrering med elvitegravir/kobicistat

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 digitoxinhalten 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 | Gulst, 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 symtom (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

4.1 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 LD_{50} 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 utsträckning 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

5.6.2024