

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MYCOBUTIN 150

tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje rifabutinum 150 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky.

Popis přípravku: matné červenohnědé tvrdé želatinové tobolky, velikost 0, obsahující fialový prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe infekcí komplexem *M. avium-intracellulare* (MAC) u pacientů s imunodeficiencí s počtem CD4 nižším nebo rovným 200 buněk/ μ l.

Léčba symptomatické diseminované infekce vyvolané *Mycobacterium avium* a *Mycobacterium xenopi* u nemocných s AIDS.

Léčba chronické i nově diagnostikované plicní tuberkulózy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Mycobutin 150 se podává jednorázově, kdykoliv během dne a nezávisle na jídle.

Dospělí

Přípravek Mycobutin 150 v monoterapii:

- Profylaxe MAC infekce u imunodeficientních pacientů: 300 mg (2 tobolky).

Přípravek Mycobutin 150 v kombinaci:

- U netuberkulózní mykobakteriální infekce: 450-600 mg (3-4 tobolky) až 6 měsíců po dosažení negativních kultur.
- Pokud je přípravek Mycobutin 150 při léčbě MAC podáván společně s klarithromycinem, má být dávka přípravku Mycobutin 150 po prvním měsíci léčby snížena na 300 mg (viz body 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití a 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).
- U plicní tuberkulózy: 150 mg (jedna tobolka) po dobu 6-9 měsíců nebo nejméně 6 měsíců od dosažení negativních kultur. Dávka má být zvýšena na 300-450 mg denně u pacientů již léčených antituberkulotiky.

Pediatrická populace:

Odpovídající data pro užití přípravku Mycobutin 150 u dětí nejsou k dispozici.

Starší pacienti:

U starších pacientů není nutná úprava dávek.

Použití u pacientů s poruchou funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je nutné zvážit redukci dávky. Lehká porucha funkce jater úpravu dávky nevyžaduje.

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin

Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) vyžaduje snížení dávky o 50%. Lehká a středně těžká porucha funkce ledvin úpravu dávky nevyžaduje.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na rifabutin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jakékoli jiné léčivé přípravky ze skupiny rifamycinů (např. rifampicin).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Rifabutin a některé jeho metabolity mohou způsobit červenooranžové zbarvení moče, případně též kožních a tělesných sekretů - např. stolice, slin, sputa, potu, slz a kůže. Může dojít k trvalému zbarvení kontaktních čoček, zvláště měkkých.

V souladu s obecně uznávanými kritérii léčby mykobakteriálních infekcí je nutné přípravek Mycobutin 150 vždy podávat v kombinaci s jinými antituberkulotiky, která nepatří do skupiny rifamycinů.

Během léčby je doporučeno periodicky kontrolovat počet leukocytů a trombocytů a hladinu jaterních enzymů.

Pokud je při léčbě MAC přípravek Mycobutin 150 užit v kombinaci s klarithromycinem, doporučuje se snížit dávku přípravku Mycobutin 150 kvůli zvýšení jeho plazmatické koncentrace rifabutinu (viz body 4.2 Dávkování a způsob podání a 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce). Kvůli možnému výskytu uveitidy je nutné nemocné pečlivě sledovat v případě současného podání s klarithromycinem (nebo jinými makrolidy) a/nebo flukonazolem (a podobnými látkami). V případě podezření na uveitidu je nutné odeslat nemocného k oftalmologovi a pokud je to nutné, ukončit léčbu přípravkem Mycobutin 150 (viz body 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce a 4.8 Nežádoucí účinky).

Inhibitory proteázy působí jako substráty nebo inhibitory CYP450 3A4. Kvůli významné interakci mezi inhibitory proteázy a rifabutinem musí být jejich současné podání založeno na celkovém hodnocení nemocného a jeho lékového profilu (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce). Další doporučení ohledně inhibitorů proteáz najdete ve schválených souhrnech informací jednotlivých přípravků nebo můžete kontaktovat výrobce těchto přípravků.

Téměř u všech antibiotik, včetně rifabutinu, byly hlášeny případy výskytu průjmu vyvolaného *Clostridium difficile* (CDAD - *Clostridium difficile* associated diarrhea). Závažnost průjmu může kolísat v rozmezí od mírného průjmu až k fatální kolitidě. Léčba antibiotiky vyvolává změny mikrobiální flory tlustého střeva, které umožní přerůstání *C difficile*.

C. difficile produkuje toxiny A a B, které se podílejí na rozvoji CDAD. Hypertoxin produkující kmeny *C. difficile* způsobují zvýšenou morbiditu a mortalitu, protože tyto infekce mohou být odolné vůči antimikrobiální léčbě a mohou vyžadovat kolektomii. CDAD se musí vzít v úvahu u všech pacientů s průjmy vzniklými po podávání antibakteriálních přípravků. Pečlivá lékařská anamnéza je nutná vzhledem k tomu, že byly hlášeny případy, kdy se průjem objevil až/více než dva měsíce po podání antibiotik.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Opakované podávání rifabutinu bylo spojeno s indukcí CYP450 podskupiny 3A. Hlavní metabolit rifabutinu (25-desacetyl rifabutin) může též přispět k tomuto efektu. Indukce metabolismu rifabutinem pravděpodobně způsobí pokles hladin současně podaných léků, zvláště těch, které jsou metabolizovány CYP450 3A. Kinetická data naznačují, že enzymatická indukce rifabutinem je kompletní během 5 dní a v rozmezí dávek 300-600 mg je na dávce nezávislá. Obdobně, současně podaný lék inhibující CYP450 3A může zvyšovat hladinu rifabutinu.

Tabulka 1 shrnuje výsledky a význam lékových interakcí s rifabutinem. Klinický význam těchto interakcí a následnou úpravu dávky je nutno posoudit ve světle studované populace, závažnosti choroby, lékového profilu pacienta a pravděpodobného dopadu na poměr riziko/prospěch.

Ačkoliv rifabutin a rifampicin mají podobnou strukturu, jejich fyzikálně-chemické vlastnosti (tj. ionizace a rozdělovací koeficient) naznačují zásadní rozdíly v distribuci v organismu a indukčním potenciálu na CYP450. Indukční vlastnosti rifabutinu jsou méně výrazné než u rifampicinu. Data naznačují, že rifabutin je 2-3krát slabší induktor než rifampicin. Proto pokud dojde v důsledku změn plazmatických hladin léků k odezvě u pacienta, klinický význam možných interakcí bude pravděpodobně menší u rifabutinu než u rifampicinu.

Malabsorpce. Zvýšení žaludečního pH vlivem postupující infekce HIV bylo spojeno s nedostatečným vstřebáváním některých léků užitých u HIV pozitivních pacientů (rifampicin, isoniazid). Údaje o sérových koncentracích léků u nemocných AIDS s různým stupněm závažnosti choroby (podle počtu CD4+) naznačují, že vstřebávání rifabutinu postupující HIV chorobou ovlivněno není.

Tabulka 1. Interakční studie rifabutinu:

Současně podávaná léčiva	Účinek na rifabutin	Účinek na současné podávané léčivo	Poznámka
Antivirotika			
Amprenavir	2,9násobný vzestup AUC 2,2násobný vzestup C _{max}	Bez výraznější změny kinetiky.	V kombinaci s amprenavirem se doporučuje 50% snížení dávky rifabutinu. Zvýšené sledování nežádoucích účinků je žádoucí.
Delavirdin	ND	5násobný vzestup perorální clearance působící signifikantně nižší plasmatické koncentrace (18±15 až 1,0±0,7 μM).	Studie vedená u HIV-1 infekčních pacientů, rifabutin není doporučen pacientům s dávkou delavirdin-mesyátu 400 mg každých 8h.
Didanosin	Nezaznamenány změny v kinetice.	Bez výraznější změny kinetiky v rovnovážném stavu.	
Fosamprenavir/ ritonavir	64% vzestup AUC **	35%vzestup AUC a 36% vzestup C _{max} , bez vlivu na C _{min} (amprenavir)	V kombinaci s fosamprenavirem se doporučuje nejméně 75% snížení dávky rifabutinu (na 150 mg každý druhý den nebo třikrát týdně)
Indinavir	173% vzestup AUC, 134% vzestup C _{max} .	34% pokles AUC, 25% pokles C _{max} .	Při současném podávání se doporučuje snížení dávky rifabutinu na polovinu standardní dávky a zvýšení dávky indinaviru na 1000 mg každých 8 hodin
Lopinavir/	5,7násobný	Bez výraznější změny	Doporučuje se nejméně 75% snížení

ritonavir	vzestup AUC 3,4násobný vzestup C_{max} **	kinetiky lopinaviru.	běžné denní dávky (300 mg) rifabutin (tj. maximální dávka 150 mg každý druhý den nebo třikrát týdně). Zvýšené sledování nežádoucích účinků je žádoucí. Další snížení dávky rifabutin může být nezbytné.
Sachinavir	ND	40% pokles AUC.	
Ritonavir	4násobný vzestup AUC, 2,5násobný vzestup C_{max} .	ND	V přítomnosti ritonaviru může vzrůst riziko následných nežádoucích účinků, včetně iriditidy. Pokud je vyžadován inhibitor proteáz při současné léčbě rifabutinem, je nutné zvážit podání jiného léku než ritonaviru. (viz bod 4.4).
Tipranavir/ ritonavir	2,9násobný vzestup AUC 1,7násobný vzestup C_{max}	Bez výraznější změny kinetiky tipranaviru.	Doporučuje se sledování účinku rifabutin během léčby.
Zidovudin	Nezaznamenány změny v kinetice.	Přibl. 32% pokles u C_{max} a AUC.	Rozsáhlá kontrolovaná klinická studie ukázala, že tyto změny nejsou klinicky relevantní.
Antimykotika			
Flukonazol	82% vzestup AUC.	Nezaznamenány změny u rovnovážné plazmatické koncentrace.	
Itrakonazol	ND	70-75% pokles C_{max} a AUC.	Jedno hlášení naznačuje kinetickou interakci působící nárůst sérových hladin rifabutin a riziko vzniku uveitidy v přítomnosti itrokonazolu.
Posakonazol	31% vzestup C_{max} , 72% vzestup AUC	43% pokles C_{max} , 49% pokles AUC	Při společném podávání těchto léků mají být u pacientů sledovány nežádoucí účinky spojené s podáváním rifabutin.
Vorikonazol	195% vzestup C_{max} 331% vzestup AUC***.	Rifabutin (300 mg jednou denně) snížil C_{max} a AUC vorikonazolu při dávce 200 mg dvakrát denně o 69 % a o 78 %, v uvedeném pořadí. Při společném podání s rifabutinem dosáhly C_{max} a AUC vorikonazolu při dávce 350 mg dvakrát denně 96 % a 68 % původních koncentrací vorikonazolu podaného samostatně v dávce 200 mg dvakrát denně. Při dávce 400 mg vorikonazolu dvakrát denně byly koncentrace C_{max} a AUC o 104 % a 87 % vyšší v porovnání se samostatným podáním vorikonazolu v dávce 200 mg dvakrát	Jestliže přínos převáží nad rizikem, rifabutin může být podán společně s vorikonazolem, pokud se udržovací dávka intravenózně podaného vorikonazolu zvýší na 5 mg/kg po 12 hodinách nebo pokud se zvýší perorální dávka z 200 mg na 350 mg po 12 hodinách (případně ze 100 mg na 200 mg podávaných perorálně každých 12 hodin u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg). Při společném podání rifabutin s vorikonazolem se doporučuje pečlivé sledování krevního obrazu a nežádoucích účinků spojených s rifabutinem (např. uveitidy).

		denně.	
PROTIPNEUMOCYSTOVÁ LÉČBA			
Dapson	ND	Přibl. 27-40% pokles AUC.	Studie vedená u HIV infekčních pacientů (rychlé a pomalé acetylátory).
Sulfamethoxazo l-Trimethoprim	Nezaznamenány změny v C_{max} a AUC.	Přibl. 15-20% pokles AUC.	U další studie, pouze trimethoprim (ne sulfamethoxazol) působil 14% pokles AUC a 6% pokles C_{max} , ale nebyly považovány za klinicky signifikantní.
LÉČBA NETUBERKULÓZNÍCH MYKOBAKTERIÓZ VYVOLANÝCH MAC			
Azithromycin	Bez farmakokinetické interakce	Bez farmakokinetické interakce	
Klarithromycin	Přibl. 77% vzestup AUC.	Přibl. 50% pokles AUC.	Studie prováděná u HIV infekčních pacientů. V přítomnosti klarithromycinu je nutné upravit dávku rifabutinu (Viz body 4.2 Dávkování a způsob podání a 4.4 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).
TUBERKULOSTATIKA			
Ethambutol	ND	Nezaznamenány změny v AUC nebo C_{max} .	
Isoniazid	ND	Nepůsobil na farmakokinetiku.	
Pyrazinamid	ND	ND	Údaje ze studie se zpracovávají.
OSTATNÍ			
Methadon	ND	Nezaznamenán účinek.	Bez zřejmého účinku rifabutinu na C_{max} methadonu nebo systémovou expozici založenou na AUC. Kinetika rifabutinu nebyla hodnocena.
Perorální kontraceptiva	ND	ND	Údaje ze studie se zpracovávají. Pacientkám bude doporučeno použití jiné metody kontracepce.
Takrolimus	ND	ND	Bylo hlášeno, že rifabutin snižuje krevní hladiny takrolimu.
Theofylin	ND	Nezaznamenány změny v AUC nebo C_{max} v porovnání se základní linií.	

*ND – údaje nejsou k dispozici
AUC – plocha pod křivkou
 C_{max} – maximální sérové koncentrace
MAC - komplex *M. avium-intracellulare*

** - Léčivá látka plus aktivní metabolit
*** - 400 mg vorikonazolu podaného dvakrát denně

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Vhodné a dobře kontrolované studie u těhotných žen a kojících matek nebyly prováděny. Reprodukční studie byly provedeny na potkanech a králících s použitím dávek až do 200 mg/kg (40 krát vyšší než doporučená denní dávka pro člověka). U žádného z obou druhů nebyly pozorovány teratogenní účinky. U potkanů došlo při podávání dávek 200 mg/kg/den ke snížení životaschopnosti plodu a při podávání dávek 40 mg/kg/den (8 krát vyšší než doporučená denní dávka pro člověka) způsobil

rifabutin zvýšení výskytu odchylek skeletu u plodu. U králíků při podávání dávek 80 mg/kg/den (16krát vyšší než doporučená denní dávka pro člověka) vykazoval rifabutin toxické účinky na mateřský organismus a u plodu způsobil zvýšení výskytu anomálií skeletu. Protože reprodukční studie provedené na zvířatech nemají vždy předpovědní hodnotu pro člověka, měl by být u těhotných žen rifabutin použit pouze tehdy, pokud je očekávaný přínos léčby vyšší než potenciální riziko pro plod.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nepředpokládá se, že by přípravek mohl negativně ovlivňovat schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Snášitelnost Mycobutinu v mnohonásobných lékových režimech byla posuzována v dlouhodobých studiích s denními dávkami do 600 mg u nemocných s nedostatečnou nebo sníženou imunitou trpících tuberkulózními i netuberkulózními mykobakteriálními infekcemi.

Ve studiích byl Mycobutin velmi často podáván jako součást mnohonásobných lékových režimů a není možné s jistotou stanovit příčinnou souvislost lék-účinek. Přerušeni léčby bylo nutné jen v několika málo případech. Nejčastěji hlášené nežádoucí příhody se vztahovaly k gastrointestinálnímu traktu (pocit na zvracení, zvracení, vzestup jaterních enzymů, žloutenka), krvi a lymfatickému systému (leukopenie, trombocytopenie, anémie) a muskuloskeletálnímu systému (artralgie, myalgie).

Horečka, vyrážka a vzácně i jiné projevy hypersenzitivity jako eozinofilie, bronchospasmus a šok, se mohou objevit, jak bylo pozorováno u jiných antibiotik. Bylo hlášeno omezené množství případů zbarvení kůže.

Byla též hlášena mírná až závažná, reverzibilní uveitida. Riziko je velmi nízké pokud, je Mycobutin užit v dávce 300 mg jako monoterapie v prevenci MAC, roste však, pokud je Mycobutin užit ve vyšších dávkách v kombinaci s klarithromycinem pro léčbu MAC (viz bod 4.4). Případná role flukonazolu (a podobných látek) ve zvýšení rizika uveitidy nebyla dosud stanovena. Uveitida nebyla hlášena u pacientů léčených Mycobutinem (150-600 mg denně) v kombinaci s jinými léky při léčbě plicní tuberkulózy.

Korneální depozita byla pozorována během rutinního oftalmologického sledování některých dětských HIV-pozitivních pacientů, kteří dostávali Mycobutin jako součást mnohonásobného léčebného režimu při prevenci MAC. Jednalo se o drobné, téměř transparentní, asymptomatické periferní nebo centrální korneální depozity, které neovlivňovaly zrak.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Při předávkování je nutný výplach žaludku a diuretická léčba. Poskytuje se podpurná a symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k léčbě tuberkulózy (tuberkulostatika)
ATC kód: J04AB04

Rifabutin inhibuje na DNA-závislou RNA polymerázu u citlivých kmenů prokaryotických organizmů (*Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*), nikoli však v buňkách savců. Inhibuje inkorporaci tymidinu do DNA -rezistentního *M. tuberculosis*. To naznačuje, že rifabutin může též inhibovat syntézu DNA, což by mohlo vysvětlovat jeho účinnost vůči rezistentním organizmům.

In vitro je rifabutin vysoce účinný vůči laboratorním i klinickým kmenům *M. tuberculosis*. Dosud provedené studie *in vitro* prokázaly, že třetina až polovina kmenů *M. tuberculosis* rezistentních na rifampicin je citlivá na rifabutin, což naznačuje, že zkřížená rezistence mezi těmito antibiotiky není úplná.

In vivo účinnost rifabutinu u experimentálních infekcí vyvolaných *M. tuberculosis* byla zhruba 10krát větší než účinnost rifampicinu, což je ve shodě s výsledky získanými *in vitro*.

Byla též prokázána účinnost rifabutinu na netuberkulózní mykobakteria, včetně komplexu *M. avium-intracellulare* (MAC) za podmínek *in vitro* a rovněž u experimentálních infekcí vyvolaných těmito patogeny u myši s navozenou imunodeficiencí. Spektrum rifabutinu zahrnuje grampozitivní i gramnegativní bakterie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U člověka se rifabutin rychle vstřebává a dosahuje maximálních plazmatických koncentrací přibližně za 2-4 hodiny po perorálním podání. Po jednorázovém podání 300 mg, 450 mg a 600 mg zdravým dobrovolníkům byla farmakokinetika rifabutinu lineární. Při těchto dávkách je rozpětí C_{max} 0,4-0,7 $\mu\text{g/ml}$. Plazmatické koncentrace zůstávají nad úroveň minimální inhibiční koncentrace (MIC) pro *M. tuberculosis* po dobu 30 hodin od podání. U zvířat se rifabutin značně distribuuje do různých orgánů, s výjimkou mozku. U člověka byly tkáňové koncentrace mnohonásobně vyšší než koncentrace v plazmě, v plicním parenchymu, žlučníku a střevní stěně.

Průnik rifabutinu do buněk je velmi vysoký, což dokazuje poměr intracelulární a extracelulární koncentrace, který se pohybuje od hodnoty 9 u neutrofilů k hodnotě 15 u monocytů. Obě tyto hodnoty byly zjištěny u člověka.

Vysoké nitrobuněčné koncentrace pravděpodobně hrají zásadní roli v přetrvávající účinnosti rifabutinu vůči intracelulárním patogenům jako jsou mykobakteria. Rifabutin a jeho metabolity jsou vylučovány převážně močí. Z pěti identifikovaných metabolitů převažují 25-O-desacetyl derivát a 31-hydroxyl-derivát. 31-hydroxyl-derivát je stejně účinný jako rifabutin nemetabolizovaný. $T_{1/2}$ rifabutinu u člověka je 35–40 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita

Preklinické bezpečnostní studie prokázaly široké terapeutické rozmezí u hlodavců a opic. Perorální akutní toxicita u potkanů v jednotlivé dávce do 5 g/kg a u beaglu a opic cynomolgus v dávce 2 g/kg a 4 g/kg byla nízká a bez úmrtí. Perorální LD50 u myši byla 4,8 g/kg u samců a 3,3 g/kg u samic. Ve studiích s opakovanými dávkami byly cílové orgány identifikovány pouze v dávkách působících krevní hladiny vyšší, než se dosahují po doporučených dávkách pro člověka. Hlavními cílovými orgány u myši, potkanů a opic jsou játra, žaludek, gonády a v menší míře erytrocyty. Rifabutin nebyl genotoxický v žádném *in vitro* nebo *in vivo* testu.

Karcinogenita, mutagenita

Karcinogenita nebyla pozorována u myši ani potkanů léčených až dva roky při maximální tolerované dávce.

Ovlivnění fertility

Ve všech reprodukčních studiích nebyl pozorován efekt při dávce 40-50 mg/kg. Při žádné dávce nebyl pozorován teratogenní efekt. Změny fertility a vývoje plodu pozorované při vysokých dávkách se vztahovaly k lézím pohlavních orgánů a toxickému účinku přípravku na březí samici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky: mikrokrytalická celulóza, natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát, silikagel, Tobolka: želatina, červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Čirý bezbarvý PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30 tvrdých tobolek

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer spol. s r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

15/568/96-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 9. 1996

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

10.6.2015