

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MYCOBUTIN 150 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 150 mg rifabutinu.

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 bakteriemi *Mycobacterium avium* a *Mycobacterium xenopi* u nemocných s AIDS.

Léčba chronické i nově diagnostikované plicní tuberkulózy.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dospělí

Přípravek Mycobutin v monoterapii:

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

Přípravek Mycobutin v kombinaci:

- U netuberkulózní mykobakteriální infekce: 450-600 mg (3-4 tobolky) až 6 měsíců po dosažení negativních kultur.
- Pokud je přípravek Mycobutin při léčbě MAC podáván společně s klarithromycinem, má být dávka přípravku Mycobutin 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 u dětí nejsou k dispozici.

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávek.

Porucha funkce jater

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

Porucha 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).

Současné podávání s rilpivirinem ve formě injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním je kontraindikováno (viz bod 4.5).

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 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 užit v kombinaci s klarithromycinem, doporučuje se snížit dávku přípravku Mycobutin 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 (viz body 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce a 4.8 Nežádoucí účinky).

Inhibitory proteázy HIV působí jako substráty nebo inhibitory metabolismu zprostředkovaného 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).

Vzhledem k tomu, že rifabutin je induktorem CYP450 3A, lze u některých dalších antivirotik k léčbě infekce HCV očekávat snížení jejich koncentrací v plazmě, které může vést ke ztrátě virologické odpovědi a možnému rozvoji rezistence. Nedoporučuje se současné podávání s některými antiretroviroty, jako je například elvitegravir, perorálně podávaný rilpivirin nebo doravirin, antivirotika k léčbě infekce HCV, mimo jiné včetně sofosbuviru (samostatně či v kombinaci). V případě nutnosti podávat tyto látky souběžně s rifabutinem je možná úprava jejich dávky (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Podání s rilpivirinem v kombinaci rilpivirin/tenofovir-alafenamid/emtricitabin se však nedoporučuje

z důvodu významného snížení plazmatické koncentrace rilpivirinu a očekávaného snížení hladin tenofovir-alafenamidu.

Další doporučení najdete v nejaktuálnějších informacích pro předepisování antiretrovirotik nebo můžete kontaktovat výrobce těchto přípravků.

Téměř u všech antibiotik, včetně rifabutinu, byly hlášeny případy výskytu průjmu vyvolaného *Clostridioides difficile* (CDAD - *Clostridioides 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.

Při užívání antituberkulotik byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky jako Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). Kauzální souvislost s podáváním konkrétního léčiva je obtížné stanovit s ohledem na kombinovanou léčbu. Pokud se u pacienta vyskytne kožní vyrážka, je nutné ho pečlivě sledovat, a pokud dojde k progresi lézí, suspektní lék(y) vysadit.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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:

Současné podávaná léčiva	Účinek na rifabutin	Účinek na současné podávané léčivo	Poznámka
ANTIRETROVIROTIKA (nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy - NNRTI)			
Delavirdin	ND	5násobný vzestup perorální clearance působící signifikantně nižší plasmatické koncentrace (18 ± 15 až $1,0 \pm 0,7 \mu\text{M}$).	Studie vedená u HIV-1 infekčních pacientů, rifabutin není doporučen pacientům s dávkou delavirdin-mesylátu 400 mg každých 8 h.
Doravirin	ND	50% pokles AUC 68% pokles C_{24} $C_{\max}$ beze změny	Pokud je současné podávání nutné, zvyšte dávkování doravirinu dle pokynů v informacích pro předepisování přípravků obsahujících doravirin.
Etravirin	Nezaznamenány žádné významné změny v kinetice rifabutinu.	37% pokles AUC, 37% pokles $C_{\max}$, a 35% pokles $C_{\min}$.	Úprava dávky rifabutinu není nutná, pokud není etravirin podáván současně s posilovačem inhibitorů proteáz (PI) (např. ritonavirem). Nebyla provedena žádná interakční studie etravirinu podávaného s potencionálním inhibitorem proteázy.
Rilpivirin	ND	42% pokles AUC 48% pokles $C_{\min}$ 31% pokles $C_{\max}$	I když současné podávání rifabutinu s rilpivirem/tenofovir alafenamidem/emtricitabinem nebylo studováno, vzhledem k očekávanému snížení tenofovir-alafenamidu vedle hlášeného snížení rilpivirinu se současné podávání nedoporučuje (viz bod 4.4). Současné podávání rifabutinu s rilpivirem ve formě injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním je kontraindikováno (viz bod 4.3). Podávání s jinými přípravky obsahujícími rilpivirin se nedoporučuje. Pokud je současné podávání nutné, zvyšte dávkování rilpivirinu dle pokynů v informacích pro předepisování přípravků obsahujících rilpivirin.
ANTIRETROVIROTIKA (nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy - NRTI)			
Didanosin	Nezaznamenány změny v kinetice.	Bez výraznější změny kinetiky v rovnovážném stavu.	
Zidovudin	Nezaznamenány změny v kinetice.	Přibl. 32% pokles u $C_{\max}$ a AUC.	Rozsáhlá kontrolovaná klinická studie ukázala, že tyto změny nejsou klinicky relevantní.
ANTIRETROVIROTIKA (inhibitory proteázy - IP)			
Atazanavir/ ritonavir	48% vzestup AUC, 149% vzestup $C_{\max}$ rifabutinu. 990% vzestup	Nezaznamenány žádné významné změny v kinetice.	Doporučuje se snížení dávky rifabutinu na 150 mg denně. Pacienti mají být pečlivě sledováni kvůli nežádoucím účinkům rifabutinu.

	AUC, 677% vzestup $C_{\max}$ 25- O-desacetyl- rifabutinu		
Darunavir/ ritonavir	Nezaznamenaný žádné významné změny v kinetice rifabutinu. [#] 881% vzestup AUC, 377% vzestup $C_{\max}$ 25- O-desacetyl rifabutinu	57% vzestup AUC, 42% vzestup $C_{\max}$ darunaviru. 66% vzestup AUC, 68% vzestup $C_{\max}$ ritonaviru.	Doporučuje se snížení dávky rifabutinu na 150 mg denně. Pacienti mají být pečlivě sledováni kvůli nežádoucím účinkům rifabutinu.
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/ ritonavir	5,7násobný vzestup AUC 3,4násobný vzestup $C_{\max}$ **	Bez výraznější změny kinetiky lopinaviru.	Doporučuje se nejméně 75% snížení běžné denní dávky (300 mg) rifabutinu (tj. maximální dávka 150 mg každý druhý den nebo třikrát týdně). Zvýšené sledování nežádoucích účinků je žádoucí. Další snížení dávky rifabutinu může být nezbytné.
Sachinavir	ND	40% pokles AUC.	
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.
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 rifabutinu během léčby.
<u>ANTIRETROVIROTIKA (inhibitory integrázy - INSTI)</u>			
Biktegravir	ND	38% pokles AUC 56% pokles $C_{\min}$ 20% pokles $C_{\max}$	I když současné podávání rifabutinu s přípravkem Biktarvy (biktegravir/emtricitabin/tenofovir- alafenamid) nebylo studováno, vzhledem k očekávanému snížení tenofovir-alafenamidu vedle hlášeného snížení biktegraviru se současné podávání nedoporučuje.

Dolutegravir	ND	Nezaznamenány žádné významné změny v kinetice dolutegraviru v rovnovážném stavu.	
Elvitegravir/ kobicistat	Nezaznamenány změny v kinetice rifabutinu.## 525% vzestup AUC, 384% vzestup C _{max} 25-O-desacetyl rifabutinu	Nezaznamenány žádné významné změny elvitegraviru s výjimkou 67% poklesu C _{min} elvitegraviru. Nezaznamenány žádné změny v expozici kobicistatu s výjimkou 66% poklesu C _{min} kobicistatu.	Současné podávání rifabutinu s elvitegravirem/kobicistatem se nedoporučuje z důvodu očekávaného snížení expozice elvitegraviru (viz bod 4.4).

LÉČIVA K LÉČBĚ INFEKCE HCV

Sofosbuvir	ND	36% pokles C _{max} a 24% pokles AUC	Současné podávání rifabutinu se sofosbuvirem (samostatně ani v kombinaci) se nedoporučuje (viz bod 4.4).
------------	----	--	--

ANTIMYKOTIKA

Flukonazol	82% vzestup AUC.	Nezaznamenány změny u rovnovážné plazmatické koncentrace.	Pacienti léčení současně rifabutinem a flukonazolem mají být pečlivě sledováni (viz bod 4.4).
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 itraconazolu.
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 rifabutinu.
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 denně.	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 rifabutinu s vorikonazolem se doporučuje pečlivé sledování krevního obrazu a nežádoucích účinků spojených s rifabutinem (např. uveitidy).

PROTIPNEUMOCYSTOVÁ LÉČBA

Dapson	ND	Přibl. 27-40% pokles AUC.	Studie vedená u HIV infekčních pacientů (rychlé a pomalé acetylátory).
Sulfamethoxazol/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			
Bedakvilin	ND	Nezaznamenány změny v kinetice bedakvilinu. 40% vzestup celkové expozice ($AUC_{0-\infty}$) M2 a přibližně 200% vzestup C_{max} M3 metabolitů bedakvilinu.	Pokud jsou tyto léky podávány současně, mají být pacienti sledováni kvůli nežádoucím účinkům spojeným s podáváním bedakvilinu.
Ethambutol	ND	Nezaznamenány změny v AUC nebo C_{max} .	
Isoniazid	ND	Nepůsobil na farmakokinetiku.	
Pyrazinamid	Nezaznamenány žádné významné změny v AUC nebo C_{max} .	Nezaznamenány žádné významné změny v AUC nebo C_{max} .	Úprava dávky není nutná.
PERORÁLNÍ KONTRACEPTIVA			
Ethinylestradiol/norethisteron	ND	Ethinylestradiol: 20% pokles C_{max} , 35% pokles AUC. Norethisteron: 32% pokles C_{max} , 46% pokles AUC.	Pacientkám má být doporučeno, aby používaly další nehormonální metody antikoncepce.
OSTATNÍ			
Methadon	ND	Nezaznamenán účinek.	Bez zřejmého účinku rifabutinu na C_{max} methadonu nebo systémovou expozici založenou na AUC. Kinetika rifabutinu nebyla hodnocena.
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

rifabutin byl podáván v dávce 300 mg jednou denně při samostatném podávání a 150 mg každý druhý den při současném podávání s darunavirem/ritonavirem

rifabutin byl podáván v dávce 300 mg jednou denně při samostatném podávání a 150 mg každý druhý den při současném podávání s elvitegravirem/kobicistatem.

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 (40krát 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 (8krát 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, má 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

Snášlivost Mycobutinu v mnohonásobných lékových režimech byla posuzována v dlouhodobých studiích s denními dávkami do 600 mg u imunokompetentních pacientů i 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. Přerušování léčby bylo nutné jen v několika málo případech.

Nejzávažnější nežádoucí účinky, které by se mohly vyskytnout během léčby rifabutinem, jsou bronchospasmus jako výsledek hypersenzitivní reakce, kolitida způsobená bakterií *Clostridioides difficile*, žloutenka a pancytopenie.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby rifabutinem jsou leukopenie, anémie, vyrážka, nauzea a zvracení, zvýšení hodnot jaterních enzymů, myalgie a pyrexie. Nežádoucí účinky byly hlášeny častěji při použití vyšších dávek rifabutinu nebo při současném podávání s inhibitory CYP3A.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány v klinických hodnoceních a po uvedení přípravku na trh a jsou seřazeny podle třídy orgánových systémů a frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Není známo	Kolitida způsobená bakterií <i>Clostridioides difficile</i> ¹

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Leukopenie
	Časté	Anémie
	Méně časté	Pancytopenie, Poruchy leukocytů (včetně agranulocytózy, lymfopenie, granulocytopenie, neutropenie) Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Časté	Vyrážka
	Méně časté	Hypersenzitivita Eozinofilie
	Není známo	Bronchospasmus ¹
Poruchy oka	Není známo	Uveitida ^{1,2} Korneální depozita ^{1,3}
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea Zvracení
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšení hodnot jaterních enzymů
	Není známo	Žloutenka ¹
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Zbarvení kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Myalgie
	Méně časté	Artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Chromaturie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Pyrexie

¹ Zaznamenáno po uvedení přípravku na trh.

² 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 přípravkem Mycobutin (150-600 mg denně) v kombinaci s jinými léky při léčbě plicní tuberkulózy.

³ 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 drobná, téměř transparentní, asymptomatická periferní nebo centrální korneální depozita, která neovlivňovala zrak.

Anafylaktický šok byl pozorován u jiných antibiotik stejné třídy.

Závažné kožní nežádoucí účinky antituberkulotik (SCAR)

Podávání antituberkulotik může vést k výskytu závažných kožních nežádoucích účinků jako jsou léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

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 terapii tuberkulózy (tuberkulostatika)

ATC kód: J04AB04

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

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 µg/ml. Plazmatické koncentrace zůstávají nad úrovní 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 tobolek: mikrokryсталická 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., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/568/96-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 9. 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 10. 6. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 6. 2024