

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. **BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI**
MYCOBUTIN® 150 mg kapsül

2. **KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM**
Etkin madde:

Rifabutin.....150 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum lauril sülfat.....12 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. **FARMASÖTİK FORM**

Kapsül.

Viyole toz içeren kırmızı-kahverengi, kendinden kilitli sert jelatin kapsül, No. 0

4. **KLİNİK ÖZELLİKLER**

4.1. **Terapötik endikasyonlar**

MYCOBUTIN;

- CD4 sayımları 75 / mcl'ye eşit ya da daha düşük olan, bağışıklık sistemleri baskılanmış hastalarda *M. avium intrasellüler* kompleks (MAC) enfeksiyonlarının profilaksisinde
- AIDS'li hastalarda yaygın semptomatik *Mycobacterium avium* enfeksiyonu tedavisinde
- Kronik rezistan ve yeni teşhis edilmiş pulmoner tüberküloz tedavisinde endikedir.

4.2. **Pozoloji ve uygulama şekli**

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

MYCOBUTIN ile tek ilaç tedavisi uygulandığında

- Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda MAC enfeksiyonunun profilaksisinde: günde 300 mg (2 kapsül)

MYCOBUTIN ile kombine tedavi uygulandığında

- Non-tüberküloz mikobakteriyel hastalıkta: Negatif kültürler elde edildikten sonra 6 aya kadar günde 450-600 mg (3-4 kapsül)
- MAC tedavisi: MYCOBUTIN klaritromisin ile birlikte verildiğinde; MYCOBUTIN dozu tedavinin ilk ayından sonra 300 mg'a düşürülmelidir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).
- Pulmoner tüberkülozda: 6-9 ay süreyle günde 150 mg (1 kapsül) veya negatif balgam kültürü elde edildikten sonra tedavi en az 6 ay daha bu şekilde sürdürülür. Bu doz daha önce antitüberküloz ilaçlar ile tedavi edilmiş hastalarda günde 300-450 mg/gün'e yükseltilmelidir.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

MYCOBUTIN, genellikle günde bir defa, öğünlere bağımlı olmaksızın, günün herhangi bir saatinde tek doz şeklinde oral olarak alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Şiddetli böbrek bozukluğu mevcudiyetinde (kreatinin klerensi 30 ml/dakika'nın altında) dozun %50 oranında düşürülmesi gerekir. Hafif-orta derecedeki böbrek bozukluğu herhangi bir doz ayarlanmasını gerektirmez.

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz düşürülmelidir. Hafif derecede karaciğer bozukluğu herhangi bir doz ayarlanmasını gerektirmez.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda MYCOBUTIN kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlanmasına ilişkin spesifik bir öneri mevcut değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Rifabutine ya da diğer rifamisinlere (örneğin; rifampisin) veya Bölüm 6.1'de listelenmiş yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Rilpivirin içeren uzatılmış salım süspansiyonu olarak uygulanan enjeksiyonlar ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

Gebe ve emziren kadınlarda ve çocuklarda klinik deneyimin yetersiz olması nedeniyle, MYCOBUTIN bu hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MYCOBUTIN idrara, deriye ve vücut salgılarına kırmızı-turuncu bir renk verebilir. İlacın kullanımı süresince yumuşak kontakt lensler kalıcı olarak boyanabilir, bu yüzden takılmamalıdır.

Mikobakteriyel enfeksiyonların tedavisinde genelde kabul edilen kriterler gereği, MYCOBUTIN, her zaman, rifampisin grubu dışındaki diğer antimikobakteriyel ilaçlarla birlikte verilmelidir. Pulmoner tüberküloz veya diğer mikobakterilerin neden olduğu aktif bir hastalık olmadığından emin olmak için, hastalar MYCOBUTIN profilaksisine başlamadan önce değerlendirilmelidir.

Tedavi süresince düzenli aralıklarla lökosit ile trombosit sayımının yapılması ve karaciğer enzimlerinin izlenmesi önerilir.

MAC enfeksiyonuna karşı profilaksinin hastanın yaşamı boyunca sürdürülmesi gerekebilir. MAC tedavisinde MYCOBUTIN'in klaritromisin ile birlikte kullanılması durumunda, MYCOBUTIN plazma konsantrasyonunda artış olacağından, MYCOBUTIN dozunun düşürülmesi önerilir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). MYCOBUTIN ile birlikte, klaritromisin (veya diğer makrolidler) ve/veya flukonazol (ve benzer bileşikler) kullanılıyorsa, meydana gelebilecek üveit olasılığına karşı hastalar yakından takip edilmelidir. Üveitten şüphelenildiği takdirde, hasta bir göz hekimine gönderilmelidir, hatta gerek görüldüğünde MYCOBUTIN ile tedaviye ara verilmelidir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler ve 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). MYCOBUTIN ile ilişkili üveit, diğer oküler HIV komplikasyonlarından ayırt edilmelidir.

HIV proteaz inhibitörleri, CYP450 3A4'ün katıldığı metabolizmanın inhibitörleri veya substratları gibi etki gösterir. Proteaz inhibitörleri ve rifabutin arasındaki önemli ilaç-ilaç etkileşiminden dolayı birlikte kullanımları, hasta ve hastanın özel ilaç profilinin genel olarak değerlendirilmesine bağlı olmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Rifabutin, bir CYP450 3A indükleyicidir. Bu nedenle; bictegravir, elvitegravir, oral rilpivirin veya doravirin dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere antiretroviral ilaçlar ile sofosbuvir (tek başına veya kombinasyon halinde) dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere anti-HCV ilaçlarının birlikte uygulanması, antiretroviral ilaçlar ve anti-HCV ilaçlarının plazma konsantrasyonlarında beklenen azalma nedeniyle, virolojik yanıtın kaybına ve olası direnç gelişimine yol açabilmesi sebebi ile önerilmez (bkz. bölüm 4.5).

Daha fazla öneri için lütfen antiretrovirallerin en güncel Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız veya spesifik üreticisine başvurunuz.

Rifabutin dahil neredeyse tüm antibakteriyel ajanların kullanımıyla ilgili olarak *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal (CDAD) rapor edilmiştir ve şiddeti, hafif ishal ile ölümcül kolit arasında değişebilir. Antibakteriyel ajanlarla tedavi, kolonun normal florasını değiştirip, *C. difficile*'nin aşırı çoğalmasına neden olur.

C. difficile, CDAD'nin gelişmesine katkıda bulunan A ve B toksinlerini üretir. Bu enfeksiyonlar, antimikrobiyal tedaviye dirençli olup kolektomi gerektirebildiğinden, *C. difficile*'nin hipertoksin üreten suşları, morbiditenin ve mortalitenin artmasına neden olur. CDAD, antibiyotik kullanımından sonra ishal olan tüm hastalarda düşünülmelidir. Antibakteriyel ajanların uygulanmasından iki ay sonra CDAD görüldüğü rapor edildiğinden, tıbbi hikayeye dikkat edilmesi şarttır.

Anti-tüberküloz ilaçların kullanımıyla Stevens Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) ve akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP) gibi ciddi kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalarda deri döküntüsü gelişirse, yakından izlenmeli ve lezyonlar ilerlerse şüpheli ilaç(lar) kesilmelidir. Aynı anda birden fazla anti-tüberküloz ilacı reçete edildiğinden spesifik ilacı belirlemek zordur. Spesifik olarak, çok sistemi etkileyen ve potansiyel yaşamı tehdit eden bir SCAR olan DRESS için, ilk semptomların başlama süresi uzayabilir. DRESS klinik bir tanıdır ve klinik görünümü, karar vermenin temeli olmaya devam etmektedir. Sendromun mortalitesi ve iç organ tutulumu (örn. karaciğer, kemik iliği veya böbrek) nedeniyle şüpheli ilacın erken bırakılması önemlidir.

MYCOBUTIN her kapsülde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Rifabutinin, sitokrom P450 3A (CYP450 3A) alt grubu enzimlerini indüklediği ve bu nedenle bu alt gruba ait enzimler tarafından metabolize edilen ilaçların farmakokinetik davranışını etkileyebileceği gösterilmiştir. MYCOBUTIN ile birlikte kullanıldıklarında bu ilaçların dozunun artırılması gerekebilir.

Benzer şekilde, MYCOBUTIN analjezikler, antikoagülanlar, kortikosteroidler, siklosporin, digitalis (digoksinin dışında), oral hipoglisemikler, narkotikler, fenitoin ve kinidin aktivitesini azaltabilir.

Klinik çalışmalar, MYCOBUTIN'in, didanozin (DDI) ve izoniazidin (izoniazid için istenmeyen etkiler kısmına bakınız) farmakokinetiğini etkilemediğini göstermiştir. Bu bulgular doğrultusunda, etambutol, teofilin, sülfanomidler, pirazinamid ve zalsitabin (DDC) ile anlamlı etkileşim beklenmemektedir.

P-aminosalisilik asidin rifamisinlerin GI absorpsiyonunu engellediği gösterildiği için, MYCOBUTIN ile birlikte uygulanacağı zaman 8 - 12 saat aralıkla verilmeleri önerilmektedir.

Aşağıdaki tabloda, rifabutın ve eşzamanlı uygulanan ilaçlar üzerinde eşzamanlı uygulamanın olası etkileri ve risk/yarar değerlendirmesine dair detaylar yer almaktadır.

Tablo 1: Rifabutın Etkileşim Çalışmaları

Birlikte uygulanan ilaçlar	Rifabutın üzerindeki etkisi	Birlikte uygulanan ilaç üzerindeki etkisi	Yorumlar
ANTİRETROVİRALLER			
Amprenavir	2,9 kat ↑ EAA, 2,2 kat ↑ C _{maks}	Kinetikte anlamlı bir değişiklik yoktur.	Amprenavir ile kombinasyon halinde uygulandığında rifabutın dozunun %50 azaltılması önerilmektedir. Advers reaksiyonlar için izlemenin artırılması gerekli görülmektedir.
Atazanavir/ Ritonavir	EAA'da %48 ↑, C _{maks} 'ta %149 ↑ (rifabutın) EAA'da %990 ↑, C _{maks} 'ta %677 ↑ (25-O- desasetil-rifabu tin)	Kinetikte anlamlı bir değişiklik yoktur.	Rifabutın dozunun %75 oranında azaltılması (günde 150 mg'a kadar) önerilir. Advers reaksiyonlara yönelik izlemenin artırılması gerekmektedir.

Bictegravir	Veri yoktur.	EAA ↓%38 C _{min} ↓%56 C _{maks} ↓%20	Araştırılmamış olmasına rağmen, rifabutinin Biktarvy (bictegravir/emtrisitabin/tenofovir alafenamid) ile birlikte uygulanması, bictegravirde bildirilen azalmaya ek olarak tenofovir alafenamidde beklenen bir azalma nedeniyle önerilmemektedir.
Darunavir/ Ritonavir	Rifabutin kinetiğinde anlamlı bir değişiklik yoktur. EAA'da %881↑, C _{maks} 'ta %377↑ (25-O-desasetil-rifabutin)	EAA'da %57 ↑ , C _{maks} 'ta %42 ↑ (darunavir) EAA'da %66 ↑ , C _{maks} 'ta %68 ↑ (ritonavir)	Rifabutin dozunun %75 oranında azaltılması (günde 150 mg'a kadar) önerilir. Advers reaksiyonlara yönelik izlemenin artırılması gerekmektedir.
Dolutegravir	Veri yoktur.	Kararlı durumda dolutegravir kinetiğinde anlamlı değişiklik yoktur.	
Doravirin	Veri yoktur.	EAA'da %50 ↓ C ₂₄ 'te %68 ↓ C _{maks} 'ta ↔	Eşzamanlı kullanım gerekiyorsa, doravirin içeren ürünün Kısa Ürün Bilgisi'nde belirtildiği gibi doravirin dozunu artırın.
Elvitegravir/ Kobisistat	Rifabutin kinetiğinde anlamlı bir değişiklik yoktur. EAA'da 6.3 kat ↑, C _{maks} 'ta 4.8 kat ↑ (25-O-desasetil-rifabutin)	Elvitegravirde C _{trough} %67 ↓ dışında değişiklik yoktur. Kobisistat maruziyetinde değişiklik yoktur.	Elvitegravir maruziyetinde beklenen azalma nedeniyle rifabutinin elvitegravir/kobisistat ile birlikte uygulanması önerilmez (bkz. bölüm 4.4).

Etravirin	Rifabutin kinetiğinde anlamlı bir değişiklik yoktur.	EAA'da %37 ↓, C _{maks} 'ta %37 ↓ ve C _{min} 'de %35 ↓	Etravirin ritonavir ile birlikte uygulanmadığında rifabutin dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.
Fosamprenavir/ ritonavir	%64 ↑ EAA *	%35 ↑ EAA ve %36 ↑ C _{maks} , Çukur bitiş düzeyinde (C _{trough}) etki yoktur (amprenavir)	Fosamprenavir ile kombinasyon halinde uygulandığında rifabutin dozajında en az %75 azaltma (gün aşırı veya haftada üç defa 150 mg'a kadar) önerilmektedir.
İndinavir	EAA'da %173 ↑ C _{maks} 'ta %134 ↑	EAA'da %34 ↓ C _{maks} 'ta % 25 ↓	Rifabutin ve indinavir birlikte kullanıldığında rifabutinin standart dozunun yarıya düşürülmesi ve indinavirin her 8 saatte 1000 mg'a artırılması önerilmektedir.
Lopinavir/ritonavir	5,7 kat ↑ EAA, 3,4 kat ↑ C _{maks} *	Lopinavir kinetiğinde anlamlı bir değişiklik yoktur.	Rifabutinin normal 300 mg/gün dozajında en az %75 azaltma önerilmektedir (yani, gün aşırı veya haftada üç defa 150 mg'lık maksimum doz). Advers reaksiyonlar için izlemenin artırılması gerekli görülmektedir. Rifabutin dozunun daha da azaltılması gerekebilir.
Sakinavir	Veri yoktur.	EAA'da %40 ↓	
Rilpivirin	Veri yoktur.	EAA'da %42 ↓ C _{min} 'de %48 ↓ C _{maks} 'ta %31 ↓	Araştırılmamış olmasına rağmen, rifabutinin rilpivirin/tenofovir alafenamid/emtrisitabin ile birlikte uygulanması, rilpivirinde bildirilen azalmaya ek olarak tenofovir alafenamidde beklenen azalma nedeniyle önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4). Rifabutinin cabotegravir/rilpivirin uzatılmış salımlı enjekte edilebilir süspansiyon ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Ritonavir	EAA'da 4 kat artış, C _{maks} 'ta 2,5 kat artış	Veri yoktur.	Rifabutin konsantrasyonundaki bu çok katlı artış ve sonraki yan etki riski nedeniyle, rifabutin ve bir proteaz inhibitörünün eşzamanlı kullanılması gereken hastalarda diğer proteaz inhibitörlerinin kullanılması göz önünde bulundurulmalıdır.
Tipranavir/ritonavir	2,9 kat ↑ EAA, 1,7 kat ↑ C _{maks}	Tipranavir kinetiğinde anlamlı bir değişiklik yoktur.	Rifabutin için terapötik ilaç izlemesi yapılması önerilmektedir. Tipranavir ile rifabutinin birlikte kullanılması rifabutin ve onun metabolitinin konsantrasyonunu artırabilir. Rifabutin dozunu % 75 azaltın (örneğin devam eden günlerde 150 mg) ve izlemi artırın.
Zidovudin	Kinetikte anlamlı bir değişiklik yoktur.	C _{maks} ve EAA'da yaklaşık %32 ↓	Kontrollü büyük bir klinik çalışma, bu değişikliklerin klinik ilgisinin olmadığını göstermiştir.
ANTI-HCV İLAÇLARI			
Sofosbuvir	Veri yoktur.	C _{maks} 'ta %36 ↓ ve EAA'da %24 ↓	Rifabutinin sofosbuvir ile (tek başına veya kombinasyon halinde) birlikte uygulanması önerilmez (bkz. bölüm 4.4).
ANTİFUNGALLER			
Flukonazol	EAA'da %82 ↑	Kararlı durum plazma konsantrasyonlarında anlamlı bir değişiklik yoktur.	Rifabutin ve flukonazolü birlikte alan hastalar dikkatle izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).
İtrakonazol	Veri yoktur.	C _{maks} ve EAA'da %70 ila %75 azalma	Bir vaka raporu, itrakonazol varlığında rifabutin serum düzeylerinde bir artış olduğunu göstermektedir.
Posakonazol	%31 ↑ C _{maks} , %72 ↑ EAA	%43 ↓ C _{maks} , %49 ↓ EAA	Posakonazol ve rifabutinin birlikte kullanımı rifabutin plazma konsantrasyonunu artırır, posakonazol plazma konsantrasyonunu azaltır. Rifabutin ve posakonazolün birlikte kullanımından, hastaya sağlayacağı yarar riskten fazla olmadığı sürece kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, eşzamanlı uygulama gerekiyorsa, ani gelişen mantar enfeksiyonlarının yakından izlenmesi ve ayrıca artan rifabutin plazma konsantrasyonlarına bağlı advers reaksiyonların (örn. üveit, lökopeni) sık sık izlenmesi önerilir.

Vorikonazol	%195 ↑ C _{maks} , %331 ↑ EAA**	Rifabutin (günde 300 mg), günde iki kez 200 mg vorikonazol için C _{maks} ve EAA düzeylerini sırasıyla %69 ve %78 düşürmüştür. Rifabutinle birlikte uygulama sırasında, günde iki kez 350 mg vorikonazol için C _{maks} ve EAA düzeyleri, günde iki defa tek başına uygulanan 200 mg vorikonazolün sırasıyla %96'sı ve %68'i olmuştur. Günde iki kez tek başına uygulanan 200 mg vorikonazole kıyasla günde iki kez 400 mg vorikonazol dozunda C _{maks} ve EAA sırasıyla %104 ve %87 daha yüksek olmuştur.	Yararın riske göre ağır basması durumunda, vorikonazol idame dozu 12 saatte bir intravenöz 5 mg/kg dozuna veya 12 saatte bir oral yoldan 200 mg'dan 350 mg'a (40 kg'ın altındaki hastalarda 12 saatte bir oral yoldan 100 mg'dan 200 mg'a) çıkarılırsa, rifabutin vorikonazolle birlikte uygulanabilir. Rifabutin, vorikonazol ile birlikte uygulandığında tam kan sayımlarının ve rifabutin advers olaylarının (örn. üveit) dikkatle izlenmesi önerilmektedir.
Ketokonazol/ mikonazol	Veri yoktur.	Veri yoktur.	Cyt P450IIIa aktivitesini rekabetçi şekilde inhibe eden ketokonazol gibi birlikte uygulanan ilaçlar, rifabutinin dolaşımdaki ilaç düzeylerini yükseltebilir.
ANTI-PCP (<i>Pneumocystis carinii</i> pnömonisi)			
Dapson	Veri yoktur.	EAA'da yaklaşık %27 ila %40 azalma	HIV ile enfekte hastalarda yapılmış çalışma (hızlı ve yavaş asetilatörler).
Sulfametoksazol- Trimetoprim	C _{maks} ve EAA'da anlamlı bir değişiklik yoktur	EAA'da yaklaşık %15 ila %20 azalma	Başka bir çalışmada, yalnızca trimetoprim için (sulfametoksazol için değil) EAA'da %14 ↓ ile C _{maks} 'ta %6 ↓ görülmüştür fakat klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.
ANTI-MAC (<i>Mycobacterium avium</i> intrasellüler kompleksi)			
Azitromisin	FK etkileşim yoktur.	FK etkileşim yoktur.	

Klaritromisin	EAA'da yaklaşık %77 ↑	EAA'da yaklaşık %50 azalma	HIV ile enfekte hastalarda yapılmış çalışma.
ANTI-TB (Tüberküloz)			
Bedakilin	Veri yoktur.	Bedakilin kinetiğinde değişiklik yoktur. Bedakilin M2 metabolitlerinde 1,4 kat ↑ ve M3 metabolitlerinde yaklaşık 3,0 kat ↑	İlaçların birlikte uygulanması durumunda hastalar, bedakilin uygulamasıyla ilişkili advers olaylar açısından izlenmelidir.
Pirazinamid	EAA veya C _{maks} 'ta önemli bir değişiklik yoktur.	EAA veya C _{maks} 'ta önemli bir değişiklik yoktur.	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
ORAL KONTRASEPTİFLER			
Etinilestradiol/Noretindron	Veri yoktur.	Etinilestradiol: C _{maks} 'ta %20 ↓, EAA'da %35 ↓. Noretindron: C _{maks} 'ta %32 ↓, EAA'da %46 ↓	Hastalara diğer hormonal olmayan doğum kontrol yöntemlerini kullanmaları önerilmelidir.
DİĞER			
Metadon	Veri yoktur.	Anlamlı bir etki yoktur	EAA temel alındığında rifabutinin metadon pik düzeyleri veya sistemik maruziyet üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Rifabutinin kinetiği değerlendirilmemiştir.
Takrolimus	Veri yoktur.	Veri yoktur.	Rifabutinin, takrolimus kan düzeylerini düşürür.

EAA - Zamana karşı konsantrasyon eğrisinin altında kalan alan

C_{maks} - Maksimum serum konsantrasyonu

C_{trough} - Bir sonraki dozun uygulanmasından hemen önceki konsantrasyon

* - İlaç artı aktif metabolit

** - günde iki kez 400 mg dozunda vorikonazol

↑: Artış , ↓: Düşüş

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Mevcut değil.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MYCOBUTIN oral kontraseptiflerle etkileşim gösterebilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

MYCOBUTIN tedavisi sırasında oral kontrasepsiyon yetersiz kalabileceğinden hastalara diğer kontrasepsiyon yöntemlerinin kullanılması tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

MYCOBUTIN için gebelikte maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler bakımından yetersizdir (bkz kısım 5.3)

Gebe veya emziren kadınlar üzerinde yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Günde 200 mg/kg dozuna kadar (önerilen günlük insan dozunun 40 katı) doz düzeyleri kullanılarak sıçanlarda ve tavşanlarda üreme çalışmaları yapılmıştır. İki türde de teratojenisite görülmemiştir. 200 mg/kg/gün dozu verilen sıçanlarda fetal viyabilitede düşüş görülmüştür.

Sıçanlarda, 40 mg/kg/gün (önerilen günlük insan dozunun 8 katı) dozunda rifabutin fetal iskelet varyantlarında artışa yol açmıştır. Tavşanlarda, 80 mg/kg/gün (önerilen günlük insan dozunun 16 katı) dozunda rifabutin maternotoksisiteye ve fetal iskelet anormalliklerinde artışa yol açmıştır.

DeneySEL hayvan çalışmalarında ilacın teratojenik olmadığı görülse dahi, gebe kadınlarda veri eksikliği nedeniyle, önlem olarak MYCOBUTIN gebe kadınlara uygulanmamalıdır.

Laktasyon dönemi

DeneySEL hayvan çalışmalarında ilacın teratojenik olmadığı görülse dahi, veri eksikliği nedeniyle, önlem olarak MYCOBUTIN çocuk emziren kadınlara uygulanmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Tüm üreme çalışmalarında, etkinin olmadığı düzey 40-50 mg/kg olarak belirlenmiştir. Hiçbir dozda teratojenik etki görülmemiştir. Yüksek doz düzeylerinde doğurganlık ve fetal gelişimde görülen değişiklikler, üreme organlarındaki lezyonlarla ve bileşiğın anneler üzerindeki toksik etkisiyle ilgilidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MYCOBUTIN'in araba ya da makine kullanma yeteneği üzerinde bir etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Bağıışıklık sistemleri yeterli ya da baskılanmış, tüberkülozlu ve non-tüberküloz mikobakteriozisli hastalarda, çok sayıda ilacın birlikte kullanımını durumunda, MYCOBUTIN tolerabilitesi, uzun süreli çalışmalar ile 600 mg'a kadar çıkan günlük dozlarda incelenmiştir.

MYCOBUTIN, bu çalışmalarda, genellikle, diğer ilaçlarla kombine edilerek uygulandığından, ilaç-yan etki ilişkisini kesin olarak belirlemek mümkün olmamıştır. Yalnızca birkaç vakada tedavinin kesilmesi gerekmiştir. Klinik araştırmalar veya pazarlama sonrası gözlem ile belirlenen advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfına göre aşağıdaki sıklıklara göre listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lökopeni

Yaygın: Anemi

Yaygın olmayan: Pansitopeni, agranülositöz, lenfopeni, granülositopeni, nötropeni, lökosit sayısında azalma, nütrofil sayısında azalma, trombositopeni, platelet sayısında azalma

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık, bronkospazm, eozinofili

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Üveit, korneal birikim

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Yaygın olmayan: Kusma

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Sarılık, karaciğer enzimlerinin artışı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Ciltte renk bozulması

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji

Yaygın olmayan: Artralji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Pireksi

Sınırlı sayıda deride renk değişikliği bildirilmiştir.

Clostridium difficile koliti bu farmakolojik sınıfın zorunlu istenmeyen bir yan etkisidir; bu olay rifabutinin klinik çalışmalarında veya spontane raporlarında gözlenmemiştir.

Aynı sınıftaki diğer antibiyotiklerle anafilaktik şok meydana gelmiştir.

Ayrıca, reversibl olan hafif ile şiddetli derecede üveit görülmüştür. MAC profilaksisi mono tedavisinde, 300 mg MYCOBUTIN verildiğinde bu risk çok düşüktür, ancak MAC tedavisinde, klaritromisin (veya diğer makrolidler) ile MYCOBUTIN kullanıldığında risk artar (bkz 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). MAC profilaksisinde uygulanan çoklu ilaç rejiminin bir parçası gereği MYCOBUTIN verilen bazı HIV-pozitif pediatrik hastalarda yapılan rutin oftalmolojik incelemeler sırasında korneada birikmelere rastlanılmıştır. Bu değişiklikler çok önemsiz, hatta transparan, asemptomatik periferik ve merkezi kornea birikmeleri olup görmeye bir bozukluk meydana getirmez. Uzun süreli tedavi sonrası asemptomatik kornea opasitesi rapor edilmiştir. Grip benzeri sendrom, dispne ile göğüste baskı veya ağrı ve nadiren hepatit ve hemoliz rapor edilmiştir.

Anti-tüberküloz ilaç SCAR'ları

Anti-tüberküloz ilaç kullanımı, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonunun (DRESS) yanı sıra SJS, TEN ve AGEP gibi diğer SCAR'ların ortaya çıkmasına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Mide yıkanmalı ve diüretik tedavisi uygulanmalıdır. Destekleyici tedavi ile semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Tüberküloz tedavisi için ilaçlar, Antibiyotikler
ATC kodu: J04AB04

MYCOBUTIN (rifabutin), özellikle atipik ve ilaçlara dirençli mikobakterileri de içeren aside dayanıklı basiller üzerinde etkinlik gösteren, geniş spektrumlu, yarı-sentetik ansamisin grubu bir antibiyotiktir.

Rifabutinin prokaryotik organizmaların (*Escherichia coli* ve *Bacillus subtilis*) duyarlı suşlarının DNA'ya bağımlı RNA polimerazını inhibe ettiği görülmüştür, ancak bu, memeli hayvan hücrelerinde görülmemiştir. Rifabutin; rifampisin'e dirençli *M. tuberculosis* DNA'sı içerisine timidinin geçişini önler. Hatta bu durum DNA sentezini de inhibe ettiğini ortaya koymaktadır ki, bu da rifabutinin, rifampisine karşı direnç gösteren organizmalara karşı etkinliğini açıklayabilmektedir.

Rifabutinin, *M. tuberculosis*'in klinikten alınan numunelerine ve laboratuvar suşlarına karşı, *in vitro*, çok etkin olduğu saptanmıştır. Mevcut *in vitro* çalışmalar rifampisine dirençli *M. tuberculosis* suşlarının üçte bir ile yarısı arasında bir oranının rifabutine hassas olduğunu göstermiştir ki bu bulgu, iki antibiyotik arasında tam olarak çapraz direncin bulunmadığını belirtmektedir.

M. tuberculosis'in etken olarak kullanıldığı deneysel enfeksiyonlarda, rifabutinin *in vivo* etkinliği, *in vitro* bulgulara paralel olarak, rifampisine kıyasla 10 kat daha yüksektir.

Bağıışıklık sistemlerinde yetmezlik oluşturulmuş farelerde, *M. Avium intrasellüler* kompleks (MAC) de dahil, non-tüberküloz (atipik) mikobakterilerin etken olarak kullanıldıkları *in vitro* ve *in vivo* deneysel enfeksiyonlarda rifabutinin, bu bakterilere karşı etkin olduğu gösterilmiştir. Rifabutin gram (+) ve gram (-) bakteriler üzerinde de etkinlik gösterir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İnsanda, rifabutin hızla emilir ve maksimum plazma konsantrasyonuna, oral yolla uygulandıktan yaklaşık 2-4 saat sonra ulaşır. 300, 450 ve 600 mg'lık tek dozların sağlıklı gönüllülere uygulanmasından sonra, rifabutinin farmakokinetiği lineer bir özellik gösterir. Bu dozlarda, C_{maks} 0.4-0.7 mikrogram/ml arasındadır.

Dağılım:

Uygulamadan yaklaşık 30 saat sonra, *M. tuberculosis*'e ilişkin minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değerinin üzerinde bir plazma düzeyi elde edilir. Rifabutin, hayvanların, beyin hariç, değişik organlarında yaygın bir dağılım gösterir. Özellikle de, dozlamadan 24 saat sonrasına kadar insan akciğer dokusunda ölçülen konsantrasyonlar plazma düzeylerinden yaklaşık 5-10 kat daha yüksek bulunmuştur.

İnsandaki doku konsantrasyonları, akciğer parankiması, safra kesesi ve barsak duvarlarındaki plazma düzeylerinden birkaç kat daha yüksektir.

İntrasellüler / ekstrasellüler konsantrasyon oranının, her ikisi de insandan elde edilen nötrofillerde 9, monositlerde 15 değerinde bulunması, rifabutinin intrasellüler dağılımının çok yüksek olduğunun göstergesidir.

Biyotransformasyon:

Rifabutinin intrasellüler konsantrasyonunun yüksek oluşu, mikobakteriler gibi intrasellüler patojenlere karşı gösterdiği etkinliğin büyük ölçüde temel nedenidir.

Tespit edilen 5 metaboliti arasında 25 O-diasetil türevi ile 31-hidroksil türevi en önemlileridir. 25 O-diasetil türevi ana ilaca eşdeğer antibakteriyal etkiye sahiptir. Rifabutinin yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) insanda yaklaşık 35-40 saattir.

Eliminasyon:

Rifabutin ve metabolitlerinin atılımı başlıca idrar yolu ile olur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Data mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Toksikoloji

Rifabutinin klinik öncesi güvenlilik çalışmaları, kemirgenlerde ve maymunlarda iyi bir güvenlilik marjı ortaya koymaktadır. 5 g/kg dozuna kadar tekli oral doz verilen sıçanlarda ve 2 ve 4 g/kg dozu verilen beagle köpeği ve sinomolgus maymunlarında rifabutinin akut oral

toksitesitesi düşük olmuştur ve mortalite görülmemiştir. Farelerde oral LD50 erkekler için 4.8 g/kg, dişiler içinse 3.3 g/kg'dır. Tekrarlı doz çalışmalarında, hedef organlar yalnızca insan tedavisi için önerilen dozlarla elde edilenden yüksek kan düzeylerine yol açan dozlarda belirlenmiştir. Fare, sıçan ve maymunlarda ana hedef organlar karaciğer, mide, gonadlar ve daha düşük bir derecede eritrositlerdir. Rifabutinin *in vitro* veya *in vivo* testlerde genotoksik olmadığı görülmüştür.

Karsinojenite / Mutajenite

Maksimum tolere edilen dozda iki yıla kadar tedavi edilen fare veya sıçanlarda karsinojenik etki görülmemiştir.

Rifabutinin herhangi bir teratojenik, mutajenik veya karsinojenik potansiyel göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Sodyum lauril sülfat
Magnezyum stearat (E572)
Silika jel
Titanyum dioksit (E171)
Kırmızı demiroksit (E172)
Jelatin

Ürün, sığır ve/veya domuz kaynaklı jelatin hammaddesi içermektedir.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmemektedir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, şeffaf PVC/Al folyo blister ambalajlarda 30 kapsül

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

106/25

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.07.1999

Ruhsat yenileme tarihi: 14.02.2005-16.10.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

25.03.2024