

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.....12.0 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.

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.

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, sürekli olarak hasta ve hastanın özel ilaç profili değerlendirilerek yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Proteaz inhibitörlerine ait daha fazla bilgi için, lütfen mevcut resmi ürün monografına veya 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.

Bu tıbbi ürün 12.0 mg sodyum lauril sülfat ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Rifabutin, sitokrom CYP450 3A alt grubu enzimlerini indüklediğinden bu alt gruba dahil enzimler tarafından metabolize edilen ilaçların farmakokinetik davranışını etkileyebilir. MYCOBUTIN ile birlikte kullanıldıklarında bu tür ilaçların dozlarını ayarlamak gerekebilir. Bu nedenle, MYCOBUTIN tedavisi sırasında, oral kontrasepsiyon yetersiz kalabileceğinden, hastalara diğer kontrasepsiyon yöntemlerinin kullanılması tavsiye edilmelidir. Rifabutinin çoklu dozlaması, CYP450 3A alt ailesinin hepatik metabolik enzimlerinin induksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Rifabutinin başlıca metaboliti de (25-desasetil rifabutin; LM 565) bu etkiye katkıda bulunabilir. Rifabutin kaynaklı metabolik induksiyonun eşzamanlı uygulanan ilaçların (özellikle de CYP450 3A yoluyla metabolize edilenlerin) dolaşımdaki düzeylerinde bir düşüşe yol açması olasıdır. Kinetik veriler, rifabutinin enzimatik induksiyonunun 5 gün içinde tamamlandığını ve 300 ila 600 mg doz aralığında dozdan bağımsız olduğunu ortaya koymaktadır. Benzer biçimde, CYP450 3A aktivitesini rekabetçi biçimde inhibe eden eşzamanlı ilaçlar, rifabutinin dolaşımdaki düzeylerini artırabilir.

Benzer biçimde, MYCOBUTIN analjeziklerin, antikoagülanların, kortikosteroidlerin, siklosporinin, digitalisin (ancak digoksinin değil), oral hipoglisemiklerin, narkotiklerin, fenitoinin ve kinidinin aktivitesini azaltabilir.

MYCOBUTIN'in, didanozinin (DDI) ve isoniazidin farmakokinetik profillerini etkilemediği klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, etambutol, teofilin, sülfanomidler, pirazinamid, flukonazol ve zalsitabin (DDC) ile anlamlı etkileşme beklenmemektedir.

MYCOBUTIN, klaritromisin ve/veya flukonazol ile birlikte verildiğinde, rifabutinin plazma düzeylerinde bir artış meydana gelmektedir. Bu etki aynı sınıftan olan diğer ilaçlarla da görülür. Ancak, MYCOBUTIN flukonazolun farmakokinetiğini etkilemez.

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

Tablo 1'de, rifabutitle değerlendirilen ilgili ilaç etkileşimlerinin sonuçları ve boyutları özetlenmektedir. Bu etkileşimlerin ve takip eden doz değişikliklerinin klinik ilgisi; incelenen popülasyon, hastalığın şiddeti, hastanın ilaç profili ve risk/fayda oranının olası etkisi ışığında değerlendirilmelidir.

Rifabutinin ve rifampinin yapısal benzerliklere sahiptir, fakat fizikokimyasal özellikleri (örn. iyonizasyon ve üleşim katsayısı) biyodağılım ve CYP450 enzim indükleyici potansiyel bakımından aralarında anlamlı farklılıklar olduğunu ortaya koymaktadır. Rifampine kıyasla rifabutinin enzim indükleyici özellikleri daha az belirgindir. Veriler, rifampine kıyasla rifabutinin 2-3 kat daha zayıf bir indükleyici olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, dolaşımdaki ilaç düzeyi değişikliklerinin hasta yanıtını etkilemesi durumunda, potansiyel ilaç etkileşimlerinin klinik etkisinin rifampine kıyasla eşzamanlı rifabutinin ile daha az olması olasıdır.

Malabsorpsiyon: İlerleyen HIV hastalığı kaynaklı gastrik pH değişikliği, HIV pozitif hastalarda kullanılan bazı ilaçların malabsorpsiyonu ile ilişkilendirilmiştir (örn. rifampin, isoniazid). Hastalık şiddeti değişen AIDS hastalarından elde edilen ilaç serum konsantrasyonu verileri (CD4+ sayımlarına dayalı), rifabutinin absorpsiyonunun ilerleyen HIV hastalığından etkilenmediğini ortaya koymaktadır.

Birlikte uygulanan ilaçlar	Rifabutinin üzerindeki etkisi	Birlikte uygulanan ilaç üzerindeki etkisi	Yorumlar
ANTİVİRALLER			
Amprenavir	2.9 kat ↑ EAA, 2.2 kat ↑ C _{maks}	Kinetikte anlamlı bir değişiklik yoktur.	Amprenavir ile kombinasyon halinde uygulandığında rifabutinin dozunun %50 azaltılması önerilmektedir. Advers reaksiyonlar için izlemenin artırılması gerekli görülmektedir.

Delavirdin	Veri yoktur.	Ortalama en düşük plazma konsantrasyonlarının anlamlı derecede daha düşük olmasıyla (18 ± 15 ila $1.0 \pm 0.7 \mu\text{M}$) sonuçlanan 5 kat artmış oral klerens	HIV-1 ile enfekte hastalarda yapılan çalışma. Delavirdin mesilat 400 mg q8h ile dozlanan hastalar için rifabutin önerilmemektedir.
Didanozin	Kinetikte anlamlı bir değişiklik yoktur.	Kararlı durumda kinetikte anlamlı bir değişiklik yoktur.	
Fosamprenavir/ ritonavir	%64 \uparrow EAA *	%35 \uparrow EAA ve %36 \uparrow C_{maks} , Çukur bitiş düzeyinde 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 \uparrow C_{maks} 'ta % 134 \uparrow	EAA'da %34 \downarrow C_{maks} 'ta % 25 \downarrow	Rifabutin ve indinavir birlikte kullanıldığında rifabutin standart dozunun yarıya düşürülmesi ve indinavirin her 8 saatte 1000 mg'a artırılması önerilmektedir.
Lopinavir/ritonavir	5.7 kat \uparrow EAA, 3.4 kat \uparrow C_{maks} *	Lopinavir kinetiğinde anlamlı bir değişiklik yoktur.	Rifabutin 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.

Birlikte uygulanan ilaçlar	Rifabutin üzerindeki etkisi	Birlikte uygulanan ilaç üzerindeki etkisi	Yorumlar
Sakinavir	Veri yoktur.	EAA'da %40 ↓	
Ritonavir	EAA'da 4 kat artış, C _{maks} 'ta 2.5 kat artış	Veri yoktur.	Ritonavirin varlığında, üveit dahil olmak üzere takip eden yan etkilerin riski artabilir. Rifabutinle tedavi edilen bir hastada proteaz inhibitörü kullanılması gerekirse ritonavir dışında ajanların kullanılması düşünülmelidir (Ayrıca bkz. Bölüm 4.4, Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
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 arttırabilir. Rifabutin dozunu % 75 azaltın (örneğin devam eden günlerde 150 mg) ve izlemi arttırın.
Zidovudin	Kinetikte anlamlı bir değişiklik yoktur.	C _{maks} ve EAA'da yaklaşık %32 ↓	Kontrollü büyük bir klinik çalışma, bu değişikliklerin klinik ilgisinin olmadığını göstermiştir.

Birlikte uygulanan ilaçlar	Rifabutin üzerindeki etkisi	Birlikte uygulanan ilaç üzerindeki etkisi	Yorumlar
ANTİFUNGALLER			
Flukonazol	EAA'da %82 ↑	Kararlı durum plazma konsantrasyonlarında anlamlı bir değişiklik yoktur.	
İtrakonazol	Veri yoktur.	C_{maks} ve EAA'da %70 ila %75 ↓	Bir vaka raporu, itrakonazolün varlığında serum rifabutin düzeylerinin artmasıyla ve üveit geliştirme riskinin ortaya çıkmasıyla sonuçlanan bir kinetik etkileşimi ortaya koymaktadır.
Ketokonazol/ mikonazol	Veri yoktur.	Veri yoktur.	CYP 4503A aktivitesini rekabetçi şekilde inhibe eden ketokonazol gibi birlikte uygulanan ilaçlar, rifabutinin dolaşımdaki ilaç düzeylerini yükseltebilir.
Posakonazol	%31 ↑ C_{maks} , %72 ↑ EAA	%43 ↓ C_{maks} , %49 ↓ EAA	Posakonazol ve rifabutinin birlikte kullanımı rifabutin plazma konsantrasyonunu arttırırken posakonazol plazma konsantrasyonu ise azalır. Posakonazol ve rifabutin potansiyel yararları risklerinden üstün olmadıkça birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır. Eğer illaki beraber kullanılması gerekiyor ise fungal enfeksiyondaki iyileşme ile ilgili hastanın yakından izlenmesi ve rifabutin plazma konsantrasyonunun artmasına bağlı yan etkiler (örn. uveit, lökopeni) açısından sıkça takip edilmesi önerilir.

Birlikte uygulanan ilaçlar	Rifabutin üzerindeki etkisi	Birlikte uygulanan ilaç üzerindeki etkisi	Yorumlar
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.	Faydanın 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 vorikonazolle birlikte uygulandığında tam kan sayımlarının ve rifabutin advers olaylarının (örn. üveit) dikkatle izlenmesi önerilmektedir.
ANTI-PCP (<i>Pneumocystis carinii</i> pnömonisi)			
Dapson	Veri yoktur.	EAA'da yaklaşık %27 ila %40 ↓	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 ↓	Başka bir çalışmada, yalnızca trimetoprim için (sulfametoksazol için değil) EAA'da %14 ↓ ile C _{maks} 'ta %6 ↓ görülmüştür fakat klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Birlikte uygulanan ilaçlar	Rifabutin üzerindeki etkisi	Birlikte uygulanan ilaç üzerindeki etkisi	Yorumlar
ANTİ-MAC (<i>Mycobacterium avium intrasellüler kompleksi</i>)			
Azitromisin	FK etkileşim yoktur.	FK etkileşim yoktur.	
Klaritromisin	EAA'da yaklaşık %77 ↑	EAA'da yaklaşık %50 ↓	HIV ile enfekte hastalarda yapılmış çalışma. Klaritromisinin varlığında rifabutin dozu ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2, Pozoloji ve uygulama şekli ve ayrıca Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
ANTİ-TB (Tüberküloz)			
Etambutol	Veri yoktur.	EAA veya Cmaks'te anlamlı bir değişiklik yoktur.	
İzoniazid	Veri yoktur.	Farmakokinetik etkilenmemiştir.	
Pirazinamid	Veri yoktur.	Veri yoktur.	Çalışma verileri değerlendirilmektedir.
DIĞER			
Metadon	Veri yoktur.	Anlamlı bir etki yoktur	EAA temel alındığında rifabutinin metadon pik düzeyleri veya sistemik maruziyet üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Rifabutin kinetiği değerlendirilmemiştir.
Oral Kontraseptifler	Veri yoktur.	Veri yoktur.	Çalışma verileri değerlendirilmektedir. Hastalara diğer doğum kontrolü yöntemlerini kullanmaları önerilmelidir.

Birlikte uygulanan ilaçlar	Rifabutin üzerindeki etkisi	Birlikte uygulanan ilaç üzerindeki etkisi	Yorumlar
Takrolimus	Veri yoktur.	Veri yoktur.	Rifabutinin takrolimusun en düşük kan düzeylerini düşürdüğünü rapor etmektedir.
Teofilin	Veri yoktur.	EAA veya C _{maks} 'ta başlangıca göre anlamlı bir değişiklik yoktur	

EAA - Zamana karşı konsantrasyon eğrisinin altında kalan alan

C_{maks} - Maksimum serum konsantrasyonu

* - 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 yeterlidir (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 rifabutin verilen sıçanlarda ve tavşanlarda üreme çalışmaları yapılmıştır. İki türde de teratojenisite görülmemiştir. 20 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 maternotoksisteye ve fetal iskelet anormalliklerinde artışa yol açmıştır.

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

Laktasyon dönemi

Deneyisel 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 bileşiğin anneler üzerindeki toksik etkisiyle ilgilidir.

4.6. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MYCOBUTIN'in araba ya da makine kullanma yeteneği üzerinde yan etkileri olduğuna dair veri yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Bağışıklık sistemleri yeterli ya da baskılanmış, tüberkülozlu ve non-tüberküloz mikobakteriozisli hastalarda, çok sayıda ilacın birlikte kullanımı 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, nötrofil sayısında azalma, trombositopeni, platelet sayısında azalma

Bağışıklık 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

Diğer antibiyotikler ile görülen semptomlar; ateş, döküntü ve nadiren eozinofili, bronkospazm ve şok gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilmektedir. Sınırlı sayıda deride renk değişikliği bildirilmiştir. Yüksek dozlarda rifabutinin ile yalancı sarılık (normal plazma bilirubini ile deride sarı renk) rapor edilmiştir.

Şok ve *Clostridium difficile* koliti bu farmakolojik sınıfın zorunlu istenmeyen yan etkileridir; iki olay da rifabutinin klinik çalışmalarında veya spontane raporlarında gözlenmemiştir.

Ayrıca, reversibl olan hafif ile şiddetli derecede uveit 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). Flukonazolun (ve benzer bileşikler) üveit riskini artırmada olası rolü henüz bilinmemektedir. MAC profilaksisinde uygulanan çoklu ilaç rejiminin bir parçası gereği MYCOBUTIN verilen bazı HIV-pozitif pediyatrik hastalarda yapılan rutin oftalmolojik incelemeler sırasında korneada birikmelere rastlanılmıştır. Bu değişiklikler çok önemsiz, hatta transparan, asemptomatik periferik ve merkezi kornea birikmeleri olup görmede 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.

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: Antimikobakteriyel ilaçlar
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 ($t_{1/2}$ β) insanda yaklaşık 35-40 saattir.

Eliminasyon:

Rifabutinin 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 toksisitesi 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

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

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.
34347 Ortaköy-İSTANBUL
Tel : 0 212 310 70 00
Faks : 0 212 310 70 58

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