

Ansatin[®]

Pfizer

Kapsel, hård 150 mg

(Hårda rödbruna kapslar innehållande ett brunt, kristallint pulver)

Antibiotikum

Aktiv substans:

Rifabutin

ATC-kod:

J04AB04

Läkemedel från Pfizer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

R F

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2023-05-25.

Indikationer

Lungtuberkulos orsakad av såväl rifampicin känsliga som rifampicinresistenta stammar av *M. tuberculosis*.
Profylax mot MAC)-infektioner (mycobacterium avium complex) hos AIDS-patienter med CD4 <100x10⁶ /liter.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll. Manifest ikterus.

Samtidig användning av ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel (600 mg två gånger dagligen) och rifabutin (se även avsnitt Interaktioner och Varningar och försiktighet)

Dosering

Dosering

Som monoterapi som profylax mot MAC-infektioner hos AIDS-patienter: 300 mg (2 kapslar) en gång dagligen. Vid behandling kombineras Ansatipin alltid med andra tuberkulostatika som ej tillhör gruppen rifamyciner.

Lungtuberkulos orsakad av rifampicinkänsliga bakterier: 150 mg (1 kapsel) per dag i 6 månader.

Multiresistent lungtuberkulos orsakad av rifampicinresistenta bakterier: Normaldosering är 450 mg (3 kapslar) per dag som engångsdos i upp till 6 månader efter att negativt odlingsvar från upphostningar erhållits.

Hos patienter med en kroppsvikt under 50 kg reduceras dosen till 300 mg (2 kapslar). Till patienter över 70 år ges ungefär halva normaldosen. Starkt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) fordrar en dosreduktion på cirka 50 %. Baserat på tillgängliga data ska dock ej lägre dos än 150 mg ges. Vid samtidig behandling med klaritromycin bör Ansatipin-dosen ej överstiga 300 mg.

Behandlingskontroll

Vita och röda blodkroppar, trombocyter samt leverenzymerna ska övervakas under behandlingen. Uppträder synpåverkan eller ögonsymptom hos patienter som behandlas med Ansatipin bör en ögonspecialist kontaktas. På grund av risken för uppträdande av uveit bör patienten noga övervakas vid samtidig behandling med klaritromycin eller andra makrolidantibiotika, flukonazol och besläktade preparat och/eller HIV-proteashämmare. Om uveit uppkommer bör patienten remitteras till ögonspecialist och, om nödvändigt, Ansatipin-behandlingen avbrytas.

Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iakttas vid leverinsufficiens samt vid allvarligt nedsatt njurfunktion. Kombination med isoniazid ökar risken för leverskador vid kronisk leversjukdom, alkoholism och hög ålder. Erfarenhet från användning hos patienter med nedsatt leverfunktion är begränsad. Begränsad erfarenhet av behandling hos barn föreligger. Patienterna ska informeras om att urin, andra kroppsvätskor som upphostningar och tårvätska samt huden kan rödfärgas. Mjuka kontaktlinser kan missfärgas permanent. Bromsulfaleinbelastning och prov för indirekt bilirubin kan påverkas.

Det föreligger risk för påtaglig interaktion mellan rifabutin och ett antal hiv-läkemedel. Produktresumén för berörda hiv-läkemedel ska därför alltid konsulteras inför samadministrering med hiv-läkemedel och rifabutin. Rifabutin är en CYP450 3A-inducerare, vilket medför att exponeringen av ett flertal hiv-läkemedel kan minska. Därför rekommenderas inte samtidig administrering av rifabutin och vissa hiv-läkemedel, och i andra fall kan dosjustering krävas, för att undvika förlust av virologiskt svar och resistensutveckling. Hiv-proteashämmare ökar exponeringen av rifabutin med risk för biverkning såsom uveit. Kombinationen bör endast användas efter noggrant övervägande, och med dosering strikt enligt rekommendationen i produktresumén för hiv-proteashämmaren.

Diarré orsakad av *Clostridium difficile* (CDAD) kan förekomma vid användning av nästan alla antibakteriella medel, inklusive rifabutin, och kan variera i svårighetsgrad från mild diarré till dödlig kolit. Patienter med diarré ska därför övervakas noggrant med avseende på CDAD. Noggrann medicinsk anamnes är nödvändig eftersom CDAD har rapporterats inträffa flera veckor efter administrering av antibakteriella medel avslutats.

Under rifabutinbehandling kan tillförlitligheten hos hormonell antikonception minska. Patienter ska därför rådas till att använda icke-hormonella preventivmetoder under behandlingstiden (se avsnitt Interaktioner).

Svåra kutana biverkningar, som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och akut, generaliserad, exantematisk pustulos (AGEP), har rapporterats med läkemedel mot tuberkulos (se avsnitt Biverkningar). Om patienten utvecklar hudutslag ska de övervakas noggrant och misstänkta läkemedel ska sättas ut om lesionerna

progredierar. Det är svårt att identifiera vilket specifikt läkemedel som orsakar reaktionen, eftersom flera läkemedel förskrivs samtidigt vid behandling av tuberkulos. I synnerhet för DRESS, en potentiellt livshotande svår kutan biverkning som drabbar flera system, kan tiden tills de första symtomen uppträder vara påtagligt lång (flera veckor). DRESS är en klinisk diagnos och dess kliniska bild ligger till grund för beslut. En tidig utsättning av det misstänkta läkemedlet är viktigt på grund av syndromets mortalitet och visceral engagemang (t.ex. lever, benmärg och njure).

Ansätipin innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, d.v.s är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Upprepade doser av rifabutin har associerats med induktion av metaboliska leverenzymerna i CYP 450 3A-familjen. Rifabutins huvudsakliga metabolit, 25-desacetyl rifabutin, kan också bidra till denna effekt. Metabolisk induktion orsakad av rifabutin kan orsaka en sänkning av serumnivåerna för andra samtidigt givna läkemedel, särskilt de som metaboliseras via CYP 450 3A.

Dessutom kan andra samtidigt administrerade läkemedel som kompetitivt hämmar aktiviteten hos CYP 450 3A, öka serumkoncentrationen av rifabutin, vilket kan kräva dosjustering. Risken för kliniskt relevanta interaktioner bör beaktas både vid in- och utsättandet av rifabutin.

Tabell 1 sammanfattar resultaten och omfattningen av de relevanta läkemedelsinteraktioner som bedömts med rifabutin. Den kliniska betydelsen av dessa interaktioner och efterföljande dosjusteringar ska bedömas mot bakgrund av den studerade populationen, sjukdomens svårighetsgrad, patientens läkemedelsprofil och den troliga inverkan på nytta-riskförhållandet.

Interaktionen med andra läkemedel är ännu ofullständigt studerad, men rifabutin kan förväntas påverka omsättningen av andra läkemedel på liknande sätt som rifampicin, varför motsvarande försiktighet vid kombinationer är påkallad. Data tyder dock på att rifabutin är en svagare inducerare än rifampicin och det är därför troligt att den kliniska effekten av potentiella läkemedelsinteraktioner är mindre med rifabutin än med rifampicin.

Det föreligger risk för påtaglig interaktion mellan rifabutin och ett antal anti-hiv-läkemedel. För att få de mest uppdaterade och fullständiga rekommendationerna ska produktresumén för relevant anti-hiv-läkemedel alltid konsulteras inför samtidig administrering med rifabutin och anti-hiv-läkemedel.

Tabell 1. Interaktionsstudier med rifabutin*

Samtidigt administrerade läkemedel	Effekt på rifabutin	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel	Kommentarer
ANTI-HIV LÄKEMEDEL			
Anti-hiv-läkemedel			Det föreligger risk för påtaglig interaktion mellan rifabutin och anti-hiv-läkemedel. Se produktresumén för relevant anti-hiv-läkemedel för

Samtidigt administrerade läkemedel	Effekt på rifabutin	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel	Kommentarer
			rekommendation inför samtidig administrering med rifabutin och anti-hiv-läkemedel.
ANTIMYKOTIKA			
Flukonazol	82 % ökning av AUC	ND	Under kombinationsbehandling ska risken för uveit övervakas noggrant.
Itrakonazol	ND	70 % till 75 % sänkning av C_{max} och AUC	En fallrapport tyder på en kinetisk interaktion som leder till en ökning av serumnivåerna av rifabutin och en risk för utveckling av uveit i närvaro av itrakonazol. Kombinationen bör undvikas.
Posakonazol	31 % ökning av C_{max} , 72 % ökning av AUC	43 % sänkning av C_{max} , 49 % sänkning av AUC	Om läkemedlen administreras samtidigt, ska patienten övervakas för biverkningar associerade med administrering av rifabutin.
Vorikonazol	195 % ökning av C_{max} , 331 % ökning av AUC (med vorikonazol 400 mg 2 gånger dagligen)	Rifabutin (300 mg en gång dagligen) minskade C_{max} och AUC för vorikonazol vid 200 mg två gånger dagligen med 69 % respektive 78 %. Under samtidig administrering med rifabutin var C_{max} och AUC för vorikonazol vid 350 mg två gånger dagligen 96 % respektive 68 % av nivåerna vid monoterapi med 200 mg två gånger dagligen. Vid en vorikonazoldos på 400 mg två gånger dagligen var C_{max} och AUC 104 % respektive 87 % högre än vid monoterapi med vorikonazol vid 200 mg två gånger dagligen.	Samtidig behandling med vorikonazol och rifabutin bör undvikas såvida inte nyttan överväger riskerna. Om nyttan överväger risken kan rifabutin administreras samtidigt med vorikonazol om underhållsdosen av vorikonazol antingen ökas till 5 mg/kg intravenöst var 12:e timme eller ökas

Samtidigt administrerade läkemedel	Effekt på rifabutin		Effekt på samtidigt administrerat läkemedel	Kommentarer
				från 200 mg till 350 mg oralt var 12:e timme (OBS hos patienter under 40 kg ska dosen ökas från 100 mg till 200 mg oralt var 12:e timme). Noggrann övervakning av komplett blodstatus och biverkningar av rifabutin (t.ex. uveit) rekommenderas när rifabutin administreras samtidigt med vorikonazol.
MEDEL MOT PCP (Pneumocystis carinii pneumonia)				
Sulfametoxazol-trimetoprim	Ingen signifikant förändring av C_{max} och AUC	Cirka 15 % till 20 % sänkning av AUC för sulfametoxazol och trimetoprim		Interaktionen bedöms ej som kliniskt relevant.
MEDEL MOT MAC (Mycobacterium avium-intracellulare complex)				
Azitromycin	ND	Ingen farmakokinetisk interaktion		
Klaritromycin	Cirka 77 % ökning av AUC	Cirka 50 % sänkning av AUC		Vid samtidig behandling bör rifabutin-dosen ej överstiga 300 mg (se avsnitt Dosering)
MEDEL MOT TBC (tuberkulos)				
Etambutol	ND	Farmakokinetiken påverkas inte		
Isoniazid	ND	Farmakokinetiken påverkas inte		
ÖVRIGA				
Metadon	ND	Ingen signifikant effekt		.
P-piller	ND	ND		Interaktion har ännu inte kunnat fastställas, men användning av rifabutin samtidigt med <i>p-piller</i> kan orsaka mellanblödningar och, i enstaka fall, utebliven antikonceptionell effekt.

Samtidigt administrerade läkemedel	Effekt på rifabutin	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel	Kommentarer
			Patienterna ska rådas att använda icke-hormonella preventivmetoder.
Takrolimus	ND	ND	Eftersom rifabutin inducerar CYP3A4 som metaboliserar takrolimus, bör serumnivåerna av takrolimus övervakas vid samtidig behandling, så att dosen kan justeras vid behov.
Teofyllin	ND	Ingen signifikant förändring.	

*ND – Inga data

AUC – Yta under koncentrations-tidskurvan

C_{max} – Maximal serumkoncentration

Graviditet

Blödningar hänförliga till hypoprotrombinemi har rapporterats hos nyfödda, liksom hos mödrarna, vid användning av rifampicin under senare delen av graviditet. Det kan inte uteslutas att denna risk finns även vid användning av rifabutin. Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. I djurförsök har skelettanomalier iakttagits hos råtta och kanin. Under graviditet bör därför, tills ytterligare erfarenheter föreligger, Ansapin ges först efter särskilt övervägande. Om rifabutin används under de sista graviditetsveckorna bör K-vitamin ges till modern och det nyfödda barnet.

Amning

Uppgift saknas om rifabutin passerar över i modersmjölk.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data gällande användning av rifabutin hos gravida kvinnor.

Rifabutin har setts leda till nedsatt fertilitet hos han- och honråttor (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Inga kända.

Biverkningar

Biverkningarna är listade per systemorganklass (SOC) och frekvens. Inom varje frekvensgrupp är biverkningar listade efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenser är definierade som mycket vanliga (≥1/10), vanliga

($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Leukopeni
	Vanliga	Anemi
	Mindre vanliga	Pancytopeni, trombocytopeni
	Ingen känd frekvens	Agranulocytos, lymfopeni, granulocytopeni, neutropeni, minskat antal vita blodkroppar
Immunsystemet	Vanliga	Hudutslag
	Mindre vanliga	Eosinofili
	Ingen känd frekvens	Överkänslighet, bronkialspasm
Ögon	Ingen känd frekvens	Uveit, hornhinneprecipitat
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, förändrad smak
	Mindre vanliga	Kräkningar
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Ikterus (gulst)
	Ingen känd frekvens	Transaminasstegring
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Missfärgning av huden
	Ingen känd frekvens	Svåra kutana reaktioner
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi
	Mindre vanliga	Artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Feber

Svåra kutana biverkningar med läkemedel mot tuberkulos

Användning av läkemedel mot tuberkulos kan leda till uppkomst av läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) samt andra svåra kutana biverkningar som SJS, TEN och AGEP (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Diarré orsakad av *Clostridium difficile* (CDAD) kan förekomma och kan variera i svårighetsgrad från mild diarré till dödlig kolit.

Anafylaktisk chock och *C.difficile*-associerad kolit är biverkningar förknippade med andra antibiotika i samma klass; ingen av dessa har dock observerats i kliniska prövningar eller från biverkningsrapporteringen för rifabutin.

Anemi kan öka vid samtidig behandling med isoniazid.

Mild till allvarigare form av reversibel uveit har rapporterats. Risken är liten då Ansatipin ges som monoterapi som MAC-profylax i doser på 300 mg, men ökar då Ansatipin ges i högre doser i kombination med klaritromycin. Det är inte klarlagt huruvida flukonazol och liknande ämnen kan öka risken för uppkomst av uveit. Uveit har inte rapporterats hos patienter som behandlats med Ansatipin (150 till 600 mg dagligen) i kombination med andra läkemedel mot lungtuberkulos.

Hornhinneprecipitat har rapporterats vid rutinundersökning av ögonen hos HIV-positiva barn som behandlats med Ansatipin som en del av MAC-profylax.

Sällsynta överkänslighetsreaktioner, inklusive svåra hudsjukdomar, eosinofili, bronkospasm och cirkulationskollaps har setts, men samband med Ansatipin-behandling har inte säkert kunna fastställas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Ventrikeltömning och urindrivande behandling rekommenderas. I övrigt symtomatisk behandling.

Farmakodynamik

Rifabutin är ett halvsyntetiskt derivat av rifamycin med brett spektrum, som utövar sin effekt genom inhibering av DNA-beroende RNA-polymeras. Antibakteriellt spektrum: rifabutin är aktivt mot grampositiva och gramnegativa mikroorganismer och mykobakterier, inklusive *M. tuberculosis* samt atypiska mykobakterier som *M. avium-intracellulare*, *M. fortuitum* och *M. kansasii*. *M. tuberculosis* hämmas *in vitro* av 0,03–0,06 mg/l rifabutin. Även rifampicinresistenta stammar kan hämmas av rifabutin (MIC 0,03–16 mg/l), vilket visar att korsresistensen mellan dessa båda antibiotika ej är fullständig. För atypiska mykobakterier, inklusive *M. avium-intracellulare*-gruppen, ligger MIC₉₀ på 1–2 mg/l.

Farmakokinetik

Den absoluta biotillgängligheten är cirka 20 ± 7 %. På grund av den inducerande effekten på cytokrom P450-familjens isoenzymer (framför allt 3A) minskar den biologiska tillgängligheten till 12 ± 2 % vid upprepad dosering. Hos patienter äldre än 70 år ökar AUC till cirka det dubbla. AUC ökar i proportion till dosen inom dosområdet 300, 450 och 600 mg. Distributionsvolymen är stor, 8–9 liter/kg. Maximala plasmakoncentrationer på 0,4–0,7 mg/l av perorala engångsdoser på 300–600 mg uppnås efter 2–4 timmar. Plasmanivåer överstigande MIC för *M. tuberculosis* kvarstår under upp till 30 timmar efter administrering. I lungvävnad är koncentrationen 5–10 gånger högre än i plasma upp till 24 timmar efter administrering. Plasmaproteinbindningen (huvudsakligen till albumin) är över 90 %. Under de första 10 timmarna avtar plasmanivåerna med en första halveringstid på cirka 4 (1,7–5,4) timmar. Därefter är halveringstiden betydligt längre. Vid nedsatt njurfunktion ökar halveringstiden och en dosminskning kan vara nödvändig. (se avsnitt Dosering). Renalt clearance är för rifabutin 89 (57–118) ml/minut. Totalclearance är efter en engångsdos 170 ± 28 ml/minut. Rifabutin metaboliseras via cytokrom P450-systemet och påverkar troligtvis ett stort antal andra läkemedels metabolism. Bland annat inducerar rifabutin sin egen metabolism, varför clearance ökar vid upprepad dosering. Av en peroral dos utsöndras cirka 50 % i urinen inom 5 dagar, varav 5–10 % utgörs av oförändrat läkemedel. I feces återfinns cirka 30 % inom 4 dagar.

Prekliniska uppgifter

Prekliniska data tyder inte på några särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxiska effekter vid upprepad dosering, gentoxicitet och karcinogenicitet.

Reproduktionstoxicitet

Fertilitetstudier i råtta visade ingen effekt vid doser upp till 40-50 mg/kg (liknande den rekommenderade dosen för människa baserat på jämförelse av kroppsytan). Hos hanar som gavs 160 mg/kg rifabutin per dag (vilket är 2,8 gånger högre än den högsta rekommenderade dagliga dosen till människa baserat på jämförelse av kroppsytan) sågs nedsatt fertilitet pga påverkan på spermatogenesisen. Hos honor som gavs 160 mg/kg rifabutin per dag sågs en 18 % nedgång i antal foster per hona, vilket var kopplat till en 5-faldig ökning i antalet missfall. Ingen effekt på fertiliteten observerades vid lägre doser.

Oavsett dos sågs ingen fosterskadande effekt. Hos råttor som gavs 40 mg/kg rifabutin per dag (liknande den rekommenderade dosen för människa baserat på jämförelse av kroppsytan) sågs en ökning av embryonala variationer på skelettet. Hos kaniner som gavs 80 mg/kg rifabutin per dag (vilket är 2,8 gånger högre än den högsta rekommenderade dagliga dosen till människa baserat på jämförelse av kroppsytan) sågs en ökning av embryonala variationer på skelettet och toxicitet hos modern.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En kapsel innehåller 150 mg rifabutin.

Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa

Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat

Kolloidal kiseldioxid, vattenfri

Gelatin

Järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 150 mg Hårda rödbruna kapslar innehållande ett brunt, kristallint pulver
30 styck blister, 972:68, F