

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mycobutin® 150 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält 150 mg Rifabutin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Rot-braune Hartkapsel gefüllt mit violetterm Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mycobutin wird in Kombination mit anderen Therapiemöglichkeiten zur Behandlung von symptomatischen, generalisierten Infektionen mit *Mycobacterium avium* (MAC) bei AIDS-Patienten eingesetzt.

Mycobutin kann auch für die Prophylaxe von MAC-Infektionen bei AIDS-Patienten mit einer CD4-Zellzahl von weniger als 200/mm³ eingesetzt werden.

Behandlung von Tuberkulose:

Nach allgemein anerkannten Kriterien zur Behandlung von Infektionen mit *Mycobacterium tuberculosis* sollte Mycobutin immer zusammen mit anderen Tuberkulostatika angewendet werden, die nicht zur Rifamycin-Gruppe gehören.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Mycobutin als Monotherapie:

- Zur Prophylaxe einer MAC-Infektion bei AIDS-Patienten:
300 mg Rifabutin (2 Hartkapseln) täglich.

Mycobutin in der Kombinationstherapie:

- Behandlung von generalisierten Infektionen mit *Mycobacterium avium* (MAC):
450 bis 600 mg (3 bis 4 Hartkapseln) täglich bis zu 6 Monate nach Erreichen negativer Kulturen. Wird Mycobutin in Kombination mit Clarithromycin gegeben, sollte die Dosis für Mycobutin auf 300 mg Rifabutin (2 Hartkapseln) täglich reduziert werden.
- Behandlung von Tuberkulose:
150 mg Rifabutin (1 Hartkapsel) täglich während 6 bis 9 Monate oder mindestens 6 Monate lang nach Erreichen negativer Sputumkulturen. Bei Patienten, die vorher mit anderen Tuberkulostatika behandelt wurden, sollte die Dosis auf 300 bis 450 mg Rifabutin (2 bis 3 Hartkapseln) täglich erhöht werden. Bei immunsupprimierten Patienten kann die Resorption vermindert sein und daher eine Dosiserhöhung auf 300 bis 450 mg Rifabutin (2 bis 3 Hartkapseln) erforderlich werden.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Mycobutin bei Kindern sind derzeit keine ausreichenden Daten vorhanden.

Ältere Patienten

Für ältere Patienten wird keine besondere Dosisanpassung empfohlen.

Leberinsuffizienz

Eine leichte Verschlechterung der Leberwerte erfordert keine Dosisreduzierung. Bei Patienten mit schweren Leberschäden kann eine Dosisreduzierung notwendig sein.

Niereninsuffizienz

Eine leichte bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion erfordert keine Dosisanpassung. Schwere Nierenschäden (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) erfordern eine Dosisreduzierung von 50 %.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Mycobutin kann als tägliche Einzeldosis zu jeder beliebigen Tageszeit und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Rifamycine (z. B. Rifampicin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Mycobutin darf bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wie Verschlussikterus, aktiver Leberzirrhose und akuter Hepatitis nicht angewendet werden.
- Aufgrund nicht ausreichender klinischer Erfahrung sollte Mycobutin bei Kindern nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mycobutin kann eine rot-orange Färbung des Urins hervorrufen. Auch Haut und Körperausscheidungen können gefärbt werden. Kontaktlinsen, insbesondere weiche, können dauerhaft gefärbt werden.

Während der Behandlung mit Mycobutin wird empfohlen, die Zahl der Leukozyten und Blutplättchen sowie die Leberenzyme regelmäßig zu überwachen.

Signifikante Veränderungen im Leberfunktionstest oder in der Zahl der Blutzellen sollten, wie bei den meisten Arzneimitteln, sorgfältig beobachtet werden. Gegebenenfalls muss die Behandlung eingestellt werden, wenn dauerhaft signifikante Veränderungen auftreten.

Wenn Mycobutin in Kombination mit Clarithromycin (oder anderen Makroliden), Ritonavir und/ oder Fluconazol (und verwandten Substanzen wie Itraconazol) gegeben wird, sollten die Patienten hinsichtlich einer möglicherweise auftretenden Uveitis sorgfältig überwacht werden. Bei Verdacht auf Uveitis sollte ein Augenarzt hinzugezogen und, falls erforderlich, die Behandlung mit Mycobutin eingestellt werden.

Rifabutin ist ein CYP450 3A Induktor. Daher wird die gleichzeitige Anwendung mit antiretroviralen Produkten, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Bictegravir, Rilpivirin oder Doravirin, aufgrund der erwarteten Abnahme der Plasmakonzentrationen der antiretroviralen Arzneimittel, die zu einem Verlust des virologischen Ansprechens und einer

möglichen Resistenzentwicklung führen kann, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Für weitere Anwendungsempfehlungen beachten Sie bitte die neuesten Fachinformationen der antiretroviralen Medikamente oder wenden Sie sich an den jeweiligen Hersteller.

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Rifabutin, wurde über das Auftreten von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen (CDAD) berichtet. Von der Ausprägung her reichen diese von leichtem Durchfall bis hin zu einer Kolitis mit letalem Ausgang. Eine Therapie mit Antibiotika verändert die normale Darmflora, was zu einer Überwucherung mit *C. difficile* führen kann.

C. difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen. Hypotoxin-produzierende Stämme von *C. difficile* sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, da derartige Infektionen therapieresistent gegenüber einer antibiotischen Therapie sein können und eventuell eine Kolektomie notwendig machen. Eine CDAD muss daher bei allen den Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen nach einer Antibiotikaauswirkung eine Diarrhö auftritt. Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine CDAD bis zu 2 Monate nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann.

Im Zusammenhang mit Antituberkulose-Medikamenten wurde über schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Sollten Patienten eine Hautreaktion entwickeln, sollten diese engmaschig überwacht sowie bei Fortschreiten der Läsionen das mutmaßlich damit im Zusammenhang stehende Arzneimittel abgesetzt werden. Die Identifizierung des bestimmten Medikaments ist schwierig, da mehrere Antituberkulose-Medikamente gleichzeitig verschrieben werden können. Insbesondere kann beim DRESS-Syndrom, einem multisystemischen, möglicherweise lebensbedrohlichen SCAR, die Zeit bis zum Auftreten der ersten Symptome verlängert sein.

DRESS ist eine klinische Diagnose und das klinische Erscheinungsbild bleibt die Grundlage für die Entscheidungsfindung. Ein frühzeitiges Absetzen des verdächtigen Medikaments ist aufgrund der Sterblichkeit sowie der Organbeteiligung (z. B. Leber, Knochenmark oder Niere) des Syndroms unerlässlich.

Mycobutin enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Hartkapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Rifabutin aktiviert Enzyme der Cytochrom-450-3A-Unterfamilie. Dadurch kann der Metabolismus anderer Stoffe, die ebenfalls über dieses Enzymsystem verstoffwechselt werden, beschleunigt und deren Wirkung vermindert bzw. verkürzt werden. Bei Stoffen

mit enger therapeutischer Breite ist nach Beginn und nach Absetzen einer Rifabutin-Therapie die Dosierung anzupassen.

Aus diesem Grund kann während der Behandlung mit Mycobutin eine Kontrazeption mit hormonellen Kontrazeptiva nicht ausreichend sein. Die Patientinnen sollten daher angewiesen werden, andere schwangerschaftsverhütende Maßnahmen zu ergreifen.

In ähnlicher Weise kann Mycobutin die Aktivität von Analgetika, Antikoagulanzen, Kortikosteroiden, Ciclosporin, Cotrimoxazol, Digitalis (außer Digoxin), Dapson, oralen Antidiabetika, Opiaten, Phenytoin, Tacrolimus und Chinidin vermindern. Signifikante Wechselwirkungen mit Ethambutol, Theophyllin, Sulfonamiden, Pyrazinamid, Fluconazol und Zalcitabin (DDC) sind bei oben beschriebenem Metabolismus nicht zu erwarten.

Obwohl Rifabutin und Rifampicin strukturelle Ähnlichkeiten aufweisen, legen deren physikochemische Eigenschaften signifikante Unterschiede bezüglich Bioverfügbarkeit und enzyminduzierendem Potenzial nahe. Die enzyminduzierenden Eigenschaften von Rifabutin sind etwa zwei- bis dreimal geringer als die von Rifampicin. Daher sind die zu erwartenden Wechselwirkungen mit Rifabutin geringer als die von Rifampicin.

Obwohl pharmakokinetische Daten darauf hinweisen, dass Mycobutin in Kombination mit Zidovudin dessen Plasmaspiegel redu-

ziert, hat eine große kontrollierte klinische Studie gezeigt, dass diese Veränderung von keiner klinischen Bedeutung ist.

Bei gleichzeitiger Gabe von Mycobutin und Stoffen, welche das Cytochrom-P450-Enzymsystem inhibieren, wie z. B. Cimetidin, kann eine Dosisreduktion angezeigt sein. Eine Erhöhung der Plasmaspiegel von Rifabutin ist auch bei gleichzeitiger Gabe anderer Wirkstoffe, wie z. B. Erythromycin, Ketoconazol und Itraconazol, nicht auszuschließen.

Mycobutin sollte HIV-positiven Patienten, die gleichzeitig auf dreimal täglich 400 mg Delavirdinmesylat eingestellt sind, nicht verabreicht werden.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Mycobutin die pharmakokinetischen Eigenschaften von Didanosin (DDI), Isoniazid (siehe Abschnitt 4.8) und Fluconazol nicht beeinflusst; Fluconazol erhöht jedoch die Plasmaspiegel von Rifabutin. Für Zidovudin und Didanosin wurde kein Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rifabutin nachgewiesen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Mycobutin und Clarithromycin kommt es zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Rifabutin. Eine Dosisreduktion von Mycobutin kann erforderlich sein.

Bei gleichzeitiger Gabe von Mycobutin und Ritonavir erhöht sich das Risiko von Neben-

wirkungen, u. a. auch einer Uveitis (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die Gabe eines Proteaseinhibitors während der Mycobutin-Therapie erforderlich ist, sollten andere Substanzen als Ritonavir erwogen werden.

Um mögliche Interaktionen mit Antazida zu vermeiden, sollten diese frühestens 3 Stunden nach der Gabe von Mycobutin eingenommen werden.

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse und Wichtigkeit der betreffenden Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Rifabutin zusammen.

Siehe Tabelle

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund mangelnder klinischer Erfahrungen sollte Mycobutin bei schwangeren oder stillenden Frauen nicht angewendet werden.

Es ergaben sich bei keiner der verwendeten Dosierungen Hinweise auf ein teratogenes Potenzial von Mycobutin, jedoch wurden im maternaltoxischen Bereich embryo-/ fetotoxische Wirkungen und eine Erhöhung skelettaler Variationen beobachtet.

Fertilität

Beeinträchtigungen der Fertilität der behandelten Tiere beruhen möglicherweise auf

Rifabutin-Interaktionsstudien			
Gleichzeitig eingesetzte Arzneimittel	Auswirkungen auf Rifabutin	Auswirkung auf das gleichzeitig eingesetzte Arzneimittel	Kommentare
Antiretrovirale Mittel			
Amprenavir	2,9-facher Anstieg der AUC, 2,2-facher Anstieg von C _{max}	Keine signifikanten Veränderungen in der Kinetik	In Kombination mit Amprenavir wird eine 50%ige Verringerung der Rifabutin-Dosis empfohlen. Eine verstärkte Kontrolle auf Nebenwirkungen ist erforderlich.
Bictegravir	Keine Daten	38 % Abnahme der AUC 56 % Abnahme von C _{min} 20 % Abnahme von C _{max}	Obwohl nicht untersucht, wird die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin mit Biktarvy (Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid) aufgrund einer erwarteten Abnahme von Tenofoviralfenamid zusätzlich zur berichteten Reduktion von Bictegravir nicht empfohlen.
Delavirdin	Keine Daten	Orale Clearance 5-fach erhöht, was zu einer signifikanten Erniedrigung der mittleren C _{min} führt (18 ± 15 bis 1,0 ± 0,7 µM)	Studie mit HIV-1-infizierten Patienten. Rifabutin wird nicht für Patienten empfohlen, die mit Delavirdinmesylat 400 mg alle 8 Stunden behandelt werden.
Didanosin	Keine signifikanten Veränderungen der Kinetik	Keine signifikanten Veränderungen in der Steady-State-Kinetik	
Doravirin	Keine Daten	50 % Abnahme der AUC 68 % Abnahme von C ₂₄ Keine signifikante Veränderung von C _{max}	Wenn die gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, sollte die Doravirindosis erhöht werden, wie in der Fachinformation von Doravirin-haltigen Produkten ausgewiesen.
Fosamprenavir/ Ritonavir	64 % Anstieg der AUC**	35 % Anstieg der AUC, 36 % Anstieg von C _{max} , keine Auswirkungen auf C _{min} (Amprenavir)	In Kombination mit Fosamprenavir wird eine mindestens 75%ige Verringerung der Rifabutin-Dosis auf 150 mg entweder jeden 2. Tag oder dreimal pro Woche empfohlen.
Indinavir	173 % Anstieg der AUC, 134 % Anstieg von C _{max}	34 % Abnahme der AUC, 25 % Abnahme von C _{max}	Bei gleichzeitiger Behandlung mit Indinavir wird eine Verringerung der Rifabutin-Dosis auf die Hälfte der Standarddosis und eine Erhöhung der Indinavir-Dosis auf 1.000 mg alle 8 Stunden empfohlen.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

Rifabutin-Interaktionsstudien			
Gleichzeitig eingesetzte Arzneimittel	Auswirkungen auf Rifabutin	Auswirkung auf das gleichzeitig eingesetzte Arzneimittel	Kommentare
Lopinavir/ Ritonavir	5,7-facher Anstieg der AUC, 3,4-facher Anstieg von C_{max} **	Keine signifikante Veränderung der Kinetik von Lopinavir	Es wird eine mindestens 75%ige Verringerung der üblichen Rifabutin-Dosis von 300 mg/Tag, d. h. maximal 150 mg entweder jeden 2. Tag oder dreimal pro Woche empfohlen. Eine verstärkte Kontrolle auf Nebenwirkungen ist erforderlich. Eine weitere Dosisreduktion von Rifabutin kann notwendig werden.
Saquinavir	Keine Daten	40 % Abnahme der AUC	
Rilpivirin	Keine Daten	42 % Abnahme der AUC 48 % Abnahme von C_{min} 31 % Abnahme von C_{max}	Obwohl nicht untersucht, wird die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin mit Odefsey (Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin) aufgrund einer erwarteten Abnahme von Tenofoviralfenamid zusätzlich zur berichteten Abnahme von Rilpivirin nicht empfohlen.
Ritonavir	4-facher Anstieg der AUC, 2,5-facher Anstieg von C_{max}	Keine Daten	Bei Komedikation mit Ritonavir kann das Risiko von Nebenwirkungen, einschließlich Uveitis, erhöht sein. Wenn ein Proteasehemmer bei einem Patienten unter Rifabutin-Therapie erforderlich ist, sollte ein anderes Medikament als Ritonavir ausgewählt werden.
Tipranavir/ Ritonavir	2,9-facher Anstieg der AUC, 1,7-facher Anstieg von C_{max}	Keine signifikante Veränderung der Kinetik von Tipranavir	Eine Kontrolle der Wirkstoffspiegel von Rifabutin wird empfohlen.
Zidovudin	Keine signifikanten Veränderungen der Kinetik	Ca. 32 % Abnahme von C_{max} und AUC	Eine große kontrollierte klinische Studie hat gezeigt, dass diese Veränderungen ohne klinische Relevanz sind.
Antimykotika			
Fluconazol	82 % Anstieg der AUC	Keine signifikante Änderung der Plasmakonzentration im Steady State	
Itraconazol	Keine Daten	70 % bis 75 % Abnahme von C_{max} und AUC	Ein Fallbericht deutet auf eine kinetische Interaktion mit Itraconazol hin, die sich in einer Erhöhung der Serumspiegel von Rifabutin mit dem Risiko für die Entwicklung einer Uveitis manifestiert.
Posaconazol	31 % Anstieg von C_{max} , 72 % Anstieg der AUC	43 % Abnahme von C_{max} , 49 % Abnahme der AUC	Bei einer Komedikation sollten die Patienten auf Nebenwirkungen von Rifabutin kontrolliert werden.
Voriconazol	195 % Anstieg von C_{max} , 331 % Anstieg der AUC***	Rifabutin (einmal täglich 300 mg) verringerte C_{max} und AUC von 200 mg Voriconazol zweimal täglich um 69 % bzw. 78 %. Bei gleichzeitiger Gabe mit Rifabutin erreichten C_{max} und AUC von 350 mg Voriconazol zweimal täglich 96 % bzw. 68 % des Niveaus, das bei alleiniger Gabe von 200 mg zweimal täglich erhalten wird. Bei einer Voriconazol-Dosis von 400 mg zweimal täglich waren C_{max} und AUC 104 % bzw. 87 % höher als bei alleiniger Gabe von 200 mg Voriconazol zweimal täglich.	Bei einer positiven Nutzen-Risiko-Abwägung kann Rifabutin zusammen mit Voriconazol gegeben werden, wenn die Erhaltungsdosis von Voriconazol auf 5 mg/kg KG i. v. alle 12 Stunden oder von 200 mg auf 350 mg oral alle 12 Stunden (Patienten unter 40 kg Körpergewicht: von 100 mg auf 200 mg oral alle 12 Stunden) erhöht wird. Bei gleichzeitiger Gabe von Rifabutin zusammen mit Voriconazol wird eine engmaschige Kontrolle des Blutbildes und der Nebenwirkungen von Rifabutin (z. B. Uveitis) empfohlen.
Anti-PCP (<i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia)			
Dapson	Keine Daten	Ca. 27 bis 40 % Abnahme der AUC	Studie mit HIV-Patienten (schnelle und langsame Acetylierer)
Sulfamethoxazol/ Trimethoprim	Keine signifikanten Veränderungen von C_{max} und AUC	Ca. 15 bis 20 % Abnahme der AUC	In einer weiteren Studie bewirkte Trimethoprim (nicht Sulfamethoxazol) eine 14 % ↓ der AUC und 6 % ↓ der C_{max} , was jedoch als klinisch nicht signifikant beurteilt wurde.
Anti-MAC (<i>Mycobacterium-avium</i>-intracellulare-Komplex)			
Azithromycin	Keine pharmakokinetischen Interaktionen	Keine pharmakokinetischen Interaktionen	
Clarithromycin	Ca. 77 % Anstieg der AUC	Ca. 50 % Abnahme der AUC	Studie mit HIV-Patienten. Die Dosis von Rifabutin muss bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin angepasst werden.

Fortsetzung der Tabelle

Rifabutin-Interaktionsstudien			
Gleichzeitig eingesetzte Arzneimittel	Auswirkungen auf Rifabutin	Auswirkung auf das gleichzeitig eingesetzte Arzneimittel	Kommentare
Tuberkulostatika			
Ethambutol	Keine Daten	Keine signifikante Änderung von AUC oder C _{max}	
Isoniazid	Keine Daten	Die Pharmakokinetik ist unverändert	
Pyrazinamid	Keine Daten	Keine Daten	Die Studiendaten werden ausgewertet.
Andere			
Methadon	Keine Daten	Keine signifikanten Veränderungen	Keine erkennbaren Auswirkungen von Rifabutin auf die Spitzenwerte oder die systemische Belastung durch Methadon, bezogen auf die AUC. Die Rifabutin-Kinetik wurde nicht untersucht.
Orale Kontrazeptiva	Keine Daten	Keine Daten	Die Studiendaten werden ausgewertet. Den Patientinnen muss die Anwendung von anderen Verhütungsmethoden angeraten werden.
Tacrolimus	Keine Daten	Keine Daten	Die Autoren berichten, dass Rifabutin den Tacrolimus-Talspiegel senkt.
Theophyllin	Keine Daten	Im Vergleich zum Ausgangswert keine signifikanten Veränderungen von AUC oder C _{max}	

AUC: Fläche unter der Kurve
 C_{max}: Maximale Plasmakonzentration
 **: Wirkstoff plus aktiver Metabolit
 ***: bei zweimal täglich 400 mg Voriconazol

durch hohe Dosen Mycobutin verursachten Veränderungen der Fortpflanzungsorgane.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Verträglichkeit von Mycobutin in Kombinationsschemata wurde mit einer Tagesdosis bis zu 600 mg untersucht. Hierbei wurden in Langzeitstudien normale und immungeschwächte Patienten behandelt, welche an Tuberkulose bzw. an nicht tuberkulöser Mykobakteriose litten.

Im Rahmen dieser Studien mit Kombinationstherapie konnte das Auftreten bestimmter Nebenwirkungen nicht immer mit Sicherheit der Gabe von Mycobutin zugeordnet werden.

Das Absetzen der Behandlung war nur in sehr seltenen Fällen notwendig.

Siehe nebenstehende Tabelle

Anaphylaktischer Schock und *Clostridium-difficile*-Kolitits sind Nebenwirkungen der gesamten pharmakologischen Wirkstoffklasse, sie wurden jedoch weder in den klinischen Studien noch im Spontanerfassungssystem unter Rifabutin beobachtet.

Antituberkulose-Medikamente und schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs)

Die Anwendung von Antituberkulose-Medikamenten kann zum Auftreten von Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) sowie weiteren schweren kutanen Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie	Anämie	Panzytopenie Agranulozytose Lymphopenie Granulozytopenie Neutropenie verringerte Neutrophilenzahl Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems		Hautrötung	Hypersensitivität Bronchospasmen Eosinophilie
Augenerkrankungen			Uveitis Ablagerungen in der Hornhaut
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen			Gelbsucht erhöhte Leberenzyme
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautverfärbung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie	

(SCARs) wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) führen (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Magenspülung und diuretische Maßnahmen sollten durchgeführt werden. Unter-



stützende Maßnahmen und symptomatische Behandlung sind erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva zur systemischen Anwendung; Mittel gegen Mykobakterien
ATC-Code: J04AB04

Rifabutin hemmt die DNA-abhängige RNA-Polymerase in empfindlichen Prokaryonten (*E. coli* und *Bacillus subtilis*), nicht jedoch in Säugetierzellen. Der Einbau von Thymidin in die DNA von Rifampicin-resistenten *M. tuberculosis* wird verhindert, was darauf hindeutet, dass Rifabutin auch die DNA-Synthese hemmt. Dies ist möglicherweise die Erklärung für die Wirksamkeit von Rifabutin gegen Rifampicin-resistente Organismen.

In vitro zeigt Rifabutin gegenüber Laborstämmen und klinisch isolierten Tuberkulosebakterien eine hohe Aktivität. Ein Drittel bis zur Hälfte der gegenüber Rifampicin resistenten *M. tuberculosis*-Stämme reagierten auf Rifabutin empfindlich. Dies deutet darauf hin, dass zwischen den beiden Antibiotika eine nur unvollständige Kreuzresistenz besteht.

In vivo zeigte Rifabutin bei durch Tuberkulosebakterien experimentell hervorgerufenen Infektionen eine ca. 10-fach höhere Aktivität als Rifampicin, was den *In-vitro*-Ergebnissen entspricht.

Gegenüber nicht tuberkulösen (atypischen) Mykobakterien einschließlich *M. avium* intracelluläre (MAI) erwies sich Rifabutin als wirksam, sowohl *in vitro* als auch bei immungeschwächten Mäusen, bei denen Infektionen mit diesen Krankheitserregern experimentell ausgelöst worden waren.

Rifabutin wirkt gegen grampositive und gramnegative Bakterien.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Bioverfügbarkeit von Rifabutin ist relativ niedrig (etwa 12 bis 20 %; Gesamtbereich 3 bis 42 %) und zeigt beträchtliche Variabilität zwischen einzelnen Patienten.

Beim Menschen wird Rifabutin schnell resorbiert, und maximale Plasmakonzentrationen werden nach 2 bis 4 Stunden erreicht. Bei gesunden Probanden zeigte Rifabutin nach Einmalgabe im Dosisbereich von 300 bis 600 mg eine lineare Pharmakokinetik. Nach diesen Dosierungen liegt C_{max} im Bereich von 0,4 bis 0,7 mg/l. Plasmakonzentrationen über den für *M. tuberculosis* geltenden MHK-Werten (minimalen Hemmkonzentrationen) wurden bis zu 30 Stunden nach Einnahme aufrechterhalten.

Bei Tieren wird Rifabutin mit Ausnahme des Gehirns in verschiedenen Organen gut verteilt. Beim Menschen waren Konzentrationen im Lungengewebe bis zu 24 Stunden nach Einnahme ca. 5- bis 10-mal höher als die Plasmawerte.

Wie Untersuchungen an menschlichen Neutrophilen bzw. Monozyten zeigten, ist die intrazelluläre Penetration von Rifabutin sehr gut. Für das intrazelluläre/ extrazelluläre Kon-

zentrationenverhältnis wurden hierbei Werte von 9 bzw. 15 festgestellt.

Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State beträgt $9,3 \pm 0,6$ l/kg. Die Plasmaproteinbindung liegt im Bereich von 91 bis 94 % bei gesunden Probanden bzw. 69 bis 73 % bei AIDS-Patienten.

Rifabutin wird in starkem Ausmaß verstoffwechselt. Bisher wurden mehr als 20 Metaboliten nachgewiesen. Das 25-O-Desacetyl-derivat und das 31-Hydroxyderivat stellen den Hauptanteil der identifizierten Metabolite dar. Das 25-O-Desacetylderivat hat eine ähnliche mikrobiologische Aktivität wie der Wirkstoff Rifabutin.

Die nach Mehrfachdosierung von Rifabutin ermittelte AUC ist geringer als nach Einmalgabe, was ein Hinweis auf die enzyminduzierende Potenz von Rifabutin ist, die zu einer Autoinduktion des eigenen Metabolismus führt.

Nach oraler Einmalgabe von radioaktiv markiertem Rifabutin wurden im Urin 53 % und in den Fäzes 29 % der insgesamt angewendeten Radioaktivitätsmenge innerhalb von 120 Stunden (Urin) bzw. 96 Stunden (Fäzes) wiedergefunden. In einer anderen Studie wurden nach oraler Gabe einer Einzeldosis von ^{14}C -markiertem Rifabutin im 24-Stunden-Sammelurin etwa 21 % der angewendeten Dosis wiedergefunden. Nach intravenöser Gabe von radioaktiv markiertem Rifabutin wurden im Urin ca. 33 bis 55 % der insgesamt angewendeten Radioaktivitätsmenge ausgeschieden. Nach oraler Gabe von Rifabutin wurden im Urin 9,4 % der Dosis in Form von unverändertem Rifabutin (einschließlich konjugierter Metabolite) und weitere 2 % als 25-O-Desacetylderivat wiedergefunden.

Unter Steady-State-Bedingungen werden nach oraler Mehrfachgabe 4 % der Dosis während des Dosierungsintervalls in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe von Rifabutin entfallen nach Einmalgabe 14 % und nach Mehrfachgabe 6 % der mit dem Urin ausgeschiedenen Menge auf die unveränderte Muttersubstanz.

Die Elimination von Rifabutin aus dem Blut verläuft biphasisch. Die terminale Halbwertszeit beträgt beim Menschen ca. 38 ± 12 Stunden. In anderen Studien wurden zum Teil noch deutlich längere Halbwertszeiten für Rifabutin ermittelt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zur akuten Toxizität an Ratten mit oralen Dosen bis 5 g/kg, Beagle-Hunden bei 4 g/kg und Cynomolgen bis 4 g/kg ergaben keine Hinweise auf letale toxische Dosen. Die orale LD_{50} bei Mäusen war 4,8 g/kg bei Männchen und 3,3 g/kg bei Weibchen.

Aus Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität an Mäusen, Ratten und Affen ergaben sich Hinweise auf toxische Effekte in Leber, Magen, Keimdrüsen und Erythrozyten bei Dosierungen, die etwas oberhalb der humantherapeutischen Dosis lagen.

In keinem der *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests zeigte sich Rifabutin genotoxisch. Bei Mäusen und Ratten, die bis zu 2 Jahre mit der maximal tolerierbaren Dosis behandelt wurden, zeigte sich keine karzinogene Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat
Siliciumdioxid-Hydrat
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen (III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/ Aluminium-Blisterverpackungen.
Packungsgrößen mit 30 und 90 Hartkapseln.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA PFE GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 0800 8535555
Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMER

30422.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
01. November 1994
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
14. Februar 2000

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt