

17. september 2019

PRODUKTRESUMÉ

for

Rifabutin "Pfizer", kapsler, hårde

0. **D.SP.NR.**
8733
1. **LÆGEMIDLETS NAVN**
Rifabutin "Pfizer"
2. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**
Rifabutin 150 mg
Hjælpestoffer se pkt. 6.1.
3. **LÆGEMIDDELFORM**
Kapsler, hårde.
Rødbrune og uigennemsigtige.
4. **KLINISKE OPLYSNINGER**
 - 4.1 **Terapeutiske indikationer**
Infektioner forårsaget af mycobakterier, såvel *Mycobacterium tuberculosis* som *Mycobacterium avium-intracellulare* komplekset (MAC) og andre atypiske mycobakterier.
Profylakse mod *Mycobacterium avium-intracellulare* kolonisation hos AIDS-patienter.
 - 4.2 **Dosering og indgivelsesmåde**
Rifabutin kan administreres som en enkelt daglig dosis uafhængigt af måltider.

Voksne
Ved infektion med Mycobacterium tuberculosis:
150 mg daglig i 6 måneder.

Ved behandling af multiresistente Mycobacterium tuberculosis:
300-450 mg daglig i op til 6 måneder.

Ved behandling af atypiske mycobakterier:
450-600 mg daglig i op til 6 måneder.

Ved profylakse mod Mycobacterium avium-intracellulare infektion hos AIDS-patienter:

300 mg daglig.

Børn

Lægemidlet bør ikke anvendes til børn, da erfaring med behandling af børn er utilstrækkelig.

Ældre

Ingen særlige forholdsregler

Nedsat nyrefunktion, se afsnit 4.4

Kreatininclearance under 30 ml/min: Dosisreduktion på 50 %.

Mild til moderat nedsat nyrefunktion: Ingen særlige forholdsregler.

Nedsat leverfunktion, se afsnit 4.4

Svær leverinsufficiens: Dosisreduktion bør overvejes.

Let nedsat leverfunktion: Ingen særlige forholdsregler.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof rifabutin, andre rifamyciner (f.eks. rifampicin) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig anvendelse af rifabutin og ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Lokale retningslinier vedrørende korrekt brug af antibiotika bør følges.

Præparatet kan farve urin, hud og kropsskreter rød-orange. Bløde kontaktlinser kan farves permanent.

I henhold til de almindeligt accepterede behandlingskriterier for mykobakterie infektioner, bør Rifabutin "Pfizer" altid administreres sammen med andre antimykotika, der ikke tilhører gruppen af rifamyciner.

Resultater fra et farmakokinetisk studie med 16 patienter med kronisk alkoholisk leversygdom (Child-Pugh klasse A, B og C) tyder på en signifikant øgning af AUC og halveringstid hos patienter med alvorlig insufficiens (Child-Pugh klasse C). Der blev ikke set signifikant ændring i C_{max} , T_{max} eller mængden af urin (ukonjugeret). Når disse data blev poollet med data fra et studie med 24 personer (Child-Pugh klasse A og raske frivillige), var der ingen tegn på signifikant lineær korrelation med nogen rifabutin parametre med Child-Pugh A score.

Dosis bør reduceres hos patienter med svær leverinsufficiens. Dosisreduktion er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion.

Ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) bør dosis reduceres 50 %. Let til moderat nedsat nyrefunktion kræver ikke dosisreduktion, se afsnit 4.2.

Det anbefales at leukocytter, trombocytter og leverenzymmer monitoreres regelmæssigt under behandlingen.

Det anbefales at nedsætte dosis af rifabutin, når rifabutin anvendes i kombinationsbehandling med clarithromycin ved behandling af MAC. Da kombinationen medfører en stigning i plasmakonzentrationen for rifabutin, hvilket kan øge risikoen for bivirkninger (se pkt. 4.2 og 4.5). Patienter i kombinationsbehandling med rifabutin og clarithromycin (og andre makrolider) og/eller fluconazol (og lignende lægemidler) skal overvåges nøje, på grund af mulig risiko for uveitis (se pkt 4.1 og 4.8). Ved mistanke om uveitis bør patienten henvises til en øjenlæge, og om nødvendigt bør behandlingen med rifabutin seponeres.

Proteasehæmmere virker som substrater eller inhibitorer for CYP450 3A4 medieret metabolisme. Samtidig behandling skal baseres på en overordnet vurdering af patienten, samt patientens specifikke lægemiddelfprofil, da der er signifikante lægemiddelinteraktioner mellem proteasehæmmere og rifabutin (se pkt. 4.5)

HIV-proteasehæmmere og rifabutin bør kun anvendes i kombination under nøje lægetilsyn. Hvis kombinationen er klinisk nødvendig, bør en dosisjustering af rifabutin og proteasehæmmeren overvejes, for at mindske risikoen for rifabutin bivirkninger samt mindske risikoen for resistensudvikling mod HIV-proteasehæmmeren (se pkt. 4.5) (Ritonavir er undtaget, da den er kontraindiceret).

Ved samtidig behandling med rifabutin og peroral antikonceptionsbehandling, kan effekten af den antikonceptive behandling nedsættes. Patienter bør derfor rådes til at anvende anden form for antikonception under og en måned efter ophør med rifabutin (se pkt. 4.5).

Clostridium difficile associeret diarré (CDAD) er rapporteret i forbindelse med næsten alle antibiotikabehandlinger, inklusive rifabutin, og kan føre til symptomer, der varierer fra mild diarré til fatal colitis. Behandling med antibiotika kan ændre den normale tarmflora, hvilket kan føre til overvækst af *Clostridium difficile* i tarmen.

Clostridium difficile producerer toksinerne A og B, der medvirker til udvikling af CDAD. Toksinproducerende stammer af *Clostridium difficile* medfører øget morbiditet og mortalitet, da disse infektioner kan være vanskelige at behandle med antimikrobiel behandling og kan kræve colectomi. Patienter, der får diarré efter antibiotisk behandling, bør undersøges for CDAD. Grundig gennemgang af patientens sygehistorie er nødvendig eftersom CDAD kan opstå op til 2 måneder efter afsluttet antibiotisk behandling.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Flergangsdosering med rifabutin er blevet sat i forbindelse med induktion af enzymerne i cytokrom P450 3A undergruppen. Rifabutins dominerende metabolit (25-desacetyl rifabutin; LM 565) bidrager muligvis også til denne virkning. Metabolisk induktion der skyldes rifabutin kan sandsynligvis medføre et fald i niveauet af samtidig administreret cirkulerende lægemidler (især dem der metaboliseres via cytokrom P450 3A). Kinetiske data tyder på, at enzyminduktion af rifabutin er komplet inden for 5 dage og dosisafhængig i intervallet 300-600 mg. Ligeledes kan samtidig administration af lægemidler der kompetitivt hæmmer cytokrom P450 3A aktiviteten muligvis øge koncentrationen af rifabutin i den systemiske cirkulation.

Selvom der er strukturelle ligheder mellem rifabutin og rifampin, antyder deres fysisk-kemiske egenskaber (f.eks. ionisering og fordelingskoefficient), at der er væsentlige forskelle mellem deres biodistribution samt cytokrom P450 3A enzyminduktionspotentiale. De enzyminducerende egenskaber for rifabutin er mindre udtalte end for rifampin. Data tyder på at rifabutin er en 2-3 gange svagere inducer end rifampin. Hvis ændringer af

lægemiddelkoncentrationen i den systemiske cirkulation kan påvirke effekten hos patienten, vil den kliniske virkning af potentielle lægemiddelinteraktioner sandsynligvis være mindre ved samtidig brug af rifabutin end med rifampin.

Malabsorption. Ændring i gastrisk pH på grund af fremadskridende HIV-sygdom er blevet sat i forbindelse med malabsorption af visse lægemidler anvendt til HIV-positive patienter (f.eks. rifampin, isoniazid). Data for serumkoncentration af lægemidler hos AIDS patienter med varierende sværhedsgrad af sygdommen (baseret på CD4+ tallet) tyder på at rifubatinabsorption ikke påvirkes af progredierende HIV-sygdom.

Tabel 1 viser art og omfang af relevante lægemiddelinteraktioner for rifabutin. Den kliniske relevans af disse interaktioner og efterfølgende dosisjustering bør bedømmes ud fra den undersøgte population, sværhedsgrad af sygdom, patientens lægemiddelhistorie, og den sandsynlige indvirkning på risk/benefit forhold.

Tabel 1. Rifabutin interaktionsstudier

Samtidig administration af lægemiddel	Effekt på Rifabutin	Effekt på det samtidig administrerede lægemiddel	Kommentarer
ANTIVIRALE MIDLER			
Amprenavir	2,9-gange ↑ AUC, 2,2-gange ↑ Cmax	Ingen signifikant ændring i kinetikken.	Ved samtidig administration af amprenavir anbefales en 50% reduktion i dosis for rifabutin. En øget monitorering af bivirkninger er påkrævet.
Delavirdin	Ingen data	Oral clearance ↑ 5-gange resulterede i en signifikant lavere gennemsnitsplasmakoncentration (falder fra 18±15 til 1,0±0,7 µM)	Ifølge et studie gennemført på HIV smittede patienter kan rifabutin ikke anbefales til patienter, der får doser på 400 mg delavirdinmesilat hver 8. time.
Didanosin	Ingen signifikant ændring i kinetikken.	Ingen signifikant ændring i kinetikken ved steady state.	
Fosamprenavir/ritonavir	1,64-gange ↑ AUC **	1,35-gange ↑ AUC og 1,36-gange ↑ Cmax, ingen effekt Cthrough amprenavir.	Ved samtidig anvendelse af fosamprenavir og rifabutin anbefales det at reducere dosis for rifabutin med mindst 75 % (150 mg hver anden dag eller 3 timer om ugen).
Indinavir	2,73-gange ↑ AUC 2,34-gange ↑ Cmax	1,34-gange ↓ AUC 1,25-gange ↓ Cmax	Ved samtidig administration af rifabutin og indinavir anbefales, at standarddosis for rifabutin halveres, og dosis for indinavir øges til 1000 mg hver 8. time.
Lopinavir /ritonavir	5,7-gange ↑ AUC, 3,4- gange ↑ Cmax**	Ingen signifikant ændring i lopinavirs kinetik.	Det anbefales at reducere dosis for rifabutin med mindst 75% af den sædvanlige dosis på 300 mg dagligt (dvs. en maksimal dosis på 150 mg hver anden dag eller 3 timer om ugen). En øget overvågning af bivirkninger er nødvendig. Det kan være nødvendigt med en yderligere dosisreduktion af rifabutin.
Saquinavir	Ingen data	1,40-gange ↓ i AUC	
Ritonavir	4-gange ↑ AUC, 2,5-gange ↑ Cmax	Ingen data	Kombination med ritonavir kan føre til en øget risiko for bivirkninger, herunder uveitis (se pkt. 4.3). Hvis en proteasehæmmer er nødvendig hos patienter under behandling med rifabutin, bør der overvejes andre lægemidler frem for ritonavir (se pkt. 4.4).
Tipranavir/Ritonavir	2,9-gange ↑ AUC, 1,7-gange ↑ Cmax	Ingen signifikant ændring i tipranavir kinetik.	Terapeutisk lægemiddelmonitorering af rifabutin anbefales.

Samtidig administration af lægemiddel	Effekt på Rifabutin	Effekt på det samtidig administrerede lægemiddel	Kommentarer
Zidovudin	Ingen signifikant ændring i kinetikken.	Ca. 1,32-gange ↓ Cmax og AUC	Et stort kontrolleret klinisk studie har vist at disse ændringer ikke har klinisk relevans.
ANTIMYKOTIKA			
Fluconazol	1,82-gange ↑ AUC	Ingen signifikant ændring i steady-state plasmakoncentrationerne	
Itraconazol	En kasuistik antyder en kinetisk interaktion der kan medføre en stigning i serumkoncentrationen af rifabutin.	1,70-1,75-gange ↓ Cmax og AUC	Risikoen for at udvikle uveitis kan øges ved tilstedeværelsen af itraconazol efterfulgt af en potentiel øgning af rifabutin niveauerne.
Posaconazol	1,31-gange ↑ Cmax, 1,72-gange ↑ AUC	1,43-gange ↓ Cmax, 1,49-gange ↓ AUC	Ved kombinationsbehandling bør patienter overvåges for bivirkninger, der kan være fremkaldt af rifabutin.
Voriconazol	2,95-gange ↑ Cmax, 4,31-gange ↑ AUC ***	Rifabutin (300 mg 1 gang dagligt) nedsætter Cmax og AUC for voriconazol 200 mg 2 gange dagligt med henholdsvis 1,69 og 1,78. Ved samtidig administration af rifabutin var Cmax og AUC for voriconazol dosis på 350 mg 2 gange dagligt henholdsvis 1,96 og 1,68 af det samme niveau, som når voriconazol 200 mg blev administreret alene 2 gange dagligt. For en voriconazol dosis på 400 mg givet 2 gange dagligt var Cmax og AUC henholdsvis 2,04 og 1,87 gange højere, sammenlignet med voriconazol 200 mg administreret alene 2 gange dagligt.	Hvis fordelene opvejer risikoen kan rifabutin gives i kombination med voriconazol, hvis vedligeholdelsesdosis for voriconazol øges til 5 mg/kg intravenøst hver 12. time eller fra 200 mg til 350 mg oralt hver 12. time (100 mg til 200 mg oralt hver 12. time hos patienter der vejer under 40 kg). Omhyggelig monitorering af fuldt blodbillede og bivirkninger relateret til rifabutin (f.eks uveitis) anbefales ved kombinationsbehandling med rifabutin og voriconazol.
ANTI-PCP (Lægemidler mod <i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumoni)			
Dapson	Ingen data	Ca. 1,27 til 1,40-gange ↓ AUC	Forsøg foretaget på HIV smittede patienter (hurtige eller langsomme acetylatore).
Sulfamethoxazol med trimethoprim	Ingen signifikant ændring i Cmax og AUC	Ca. 1,15 til 1,20-gange ↓ AUC	Et andet forsøg med kun trimethoprim (ikke sulfamethoxazole) viste 1,14 ↓ i AUC og 1,06 ↓ i Cmax, men blev ikke anset for at være klinisk signifikant.
ANTI-MAC (Lægemidler mod <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> complex)			
Azithromycin	Ingen PK interaktion	Ingen PK interaktion	

Samtidig administration af lægemiddel	Effekt på Rifabutin	Effekt på det samtidig administrerede lægemiddel	Kommentarer
Clarithromycin	Ca. 1,77-gange ↑ AUC	Ca. 1,50-gange ↓ AUC	Forsøg foretaget på HIV smittede patienter. Dosis for rifabutin bør justeres ved kombination med clarithromycin (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).
ANTI-TB (Midler mod tuberkulose)			
Ethambutol	Ingen data	Ingen significant ændring i AUC eller C _{max}	
Isoniazid	Ingen data	Farmakokinetik ikke påvirket.	
Pyrazinamid	Ingen data	Ingen data	Forsøgsdata under evaluering.
ANDRE LÆGEMIDLER			
Methadon	Ingen data	Ingen signifikant virkning	Der kan hverken påvises en tydelig effekt af rifabutin på C _{max} for metadon, eller systemisk eksponering baseret på baseline for AUC. Rifabutins kinetik er ikke evalueret.
Orale kontraceptiva	Ingen data	Ingen data	Forsøgsdata under evaluering. Patienter bør rådgives om at bruge andre metoder til kontraception.
Tacrolimus	Ingen data	Ingen data	En forsøgsrapport viser at rifabutin nedsætter koncentrationen af tacrolimus i blodet.
Theophyllin	Ingen data	Ingen signifikant ændring i AUC eller C _{max} sammenlignet med baseline.	

AUC - Areal under kurve for koncentration som funktion af tid

C_{max} - Maximal serumkoncentration

** Lægemiddel plus aktiv metabolit

*** Voriconazol doseret 400 mg 2 gange dagligt

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Rifabutin "Pfizer" bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet, og kun hvis fordelen for moderen opvejer de mulige risici for fosteret.

Der findes ingen velkontrollerede studier med gravide eller ammende kvinder.

Reproduktionsforsøg udført på rotter og kaniner viste øget forekomst af skelet-variationer og -anomalier i doser der ligger 8 til 16 gange højere end den daglige anbefalede humane dosis (se afsnit 5.3). Eftersom reproduktionsforsøg hos dyr ikke altid kan forudsige det humane respons, bør rifabutin kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret.

Amning

Erfaring savnes. Rifabutin bør ikke anvendes i ammeperioden, da alvorlige bivirkninger hos det ammede barn ikke kan udelukkes.

Fertilitet

Der er set nedsat fertilitet hos han- og hunrotter, som kan skyldes forandringer i reproduktionsorganerne induceret ved høj dosis af rifabutin. Der foreligger ingen data for brug af rifabutin til gravide kvinder.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Rifabutin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Mere end 10 % af de behandlede patienter kan forvente at få bivirkninger. Den mest almindelige bivirkning er hududslæt og gastrointestinale symptomer.

I langtidsstudier er det undersøgt, hvordan rifabutin tåles. Patienterne har fået en daglig dosis rifabutin på op til 600 mg. Studiet er undersøgt i både immunsupprimerede og ikke-immunsupprimerede patienter med enten tuberkuløs eller ikke-tuberkuløs mukobakteriose.

Da rifabutin i disse studier ofte blev givet som en del af en kombinationsbehandling, er det ikke muligt at fastslå en klar sammenhæng mellem lægemiddel og bivirkninger. Seponering af behandlingen var kun nødvendigt i meget få tilfælde.

Nedenstående skema viser bivirkninger, som er anført efter organklasse og hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Sjældne ($\geq 1/10.000$ til $1/1.000$); Meget sjældne ($< 1/10.000$); Frekvens ukendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Blod og lymfesystem Meget almindelig	Leukopeni
Almindelig	Anæmi
Ikke almindelig	Pancytopeni, agranulocytose, lymfopeni, granulocytopeni, neutropeni, trombocytopeni
Immunsystemet Almindelig	Hududslæt
Ikke almindelig	Overfølsomhedsreaktion, bronkospasmer, eosinofili
Øjne Ikke almindelig	Uveitis, hornhindeaflejringer
Mave-tarm-kanalen Almindelig	Kvalme
Ikke almindelig	Opkastning
Frekvens ukendt	Smagsforstyrrelse, diarré
Lever- og galdeveje Ikke almindelig	Gulsot, stigning i leverenzzymer
Hud og subkutane væv Meget almindelig	Rødme af huden.
Ikke almindelig	Hudmisfarvninger

Knogler, led, muskler og bindevæv Almindelig	Myalgi.
Ikke almindelig	Artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig	Feber

Anafylaktisk shock er set med andre type antibiotika af samme klasse.

Et begrænset antal hudmisfarvninger er blevet indrapporteret.

Let til alvorlig reversibel uveitis er set i mindre omfang, når rifabutin anvendes som monoterapi med en dosis på 300 mg ved MAC-profylakse versus rifabutin i kombination med clarithromycin ved MAC-behandling (se pkt. 4.4).

Hornhindeaflejringer er set ved ophthalmologisk kontrol af nogle HIV-positive pædiatriske patienter, som har fået rifabutin som en del af den profylaktiske kombinationsbehandling mod MAC. Forandringerne er meget små, næsten gennemsigtige, asymptomatiske perifere og central hornhindeaflejringer og nedsætter ikke synet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Behandling:

Ventrikeltømning og diuretisk behandling anbefales. Desuden symptomatisk behandling.

4.10 Udlevering

B.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

J 04 AB 04 – Stoffer til behandling af tuberkulose.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Rifabutin virker ved at hæmme DNA-afhængig RNA-polymerase i visse arter af prokaryotiske bakterier (*Escherichia coli* og *Bacillus subtilis*), men ikke i pattedyrsceller. Det hæmmer inkorporationen af thymidin i DNA i den rifampicin resistente *M. Tuberculosis*,

hvilket tyder på, at rifabutin også hæmmer DNA-syntese. Dette kan forklare aktiviteten mod rifampicinresistente bakterier.

Rifabutins *in vitro* aktivitet over for laboratoriestammer og kliniske isolater af *M. tuberculosis* har vist sig at være meget høj. Hittidige *in vitro* undersøgelser har vist, at mellem en tredjedel til halvdelen af de rifampicinresistente *M. Tuberculosis* stammer er følsomme over for rifabutin. Dette indikerer, at krydsresistens mellem de to antibiotika er ufuldstændig.

Rifabutins *in vivo* aktivitet over for eksperimentelle infektioner forårsaget af *M. tuberculosis* var ca. 10 gange højere end rifampicins, hvilket stemmer overens med *in vitro* resultaterne.

Rifabutin har vist sig at være aktiv overfor ikke-tuberkuløse (atypiske) mykobakterier incl. *M. avium-intracellulare* (MAC) *in vitro*, såvel som over for eksperimentelle infektioner forårsaget af disse patogener hos mus med induceret immunsuppression. Rifabutins spektrum inkluderer primært visse Gram-positive bakterier og sjældent specifikke Gram-negative bakterier.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Hos mennesket absorberes rifabutin hurtigt, og maksimalt plasmakoncentration opnås ca. 2-4 timer efter oral indgift. Farmakokinetikken er lineær efter enkeltadministration af 300, 450 og 600 mg hos raske forsøgspersoner. For disse doser er C_{max} ca. 0,4-0,7 µg/ml.

Plasmakoncentrationer over MIC-værdier for *M. tuberculosis* opretholdes i op til 30 timer efter indgift. Rifabutin fordeles bredt til forskellige dyreorganer undtagen hjernen. I humant lungevæv er der målt koncentrationer 5-10 gange højere end plasmaniveau op til 24 timer efter indgift. Koncentrationen i humane væv var flere gange højere end plasmakoncentrationen i galdeblæren og tyndtarmsvæggen.

Rifabutins intracellulære penetration er meget høj, som det fremgår af intracellulære-/ekstracellulære koncentrationsforhold, der strækker sig fra 9 i neutrofile granulocytter til 15 i monocytter, begge humane.

Den høje intracellulære koncentration spiller sandsynligvis en væsentlig rolle for rifabutins effekt overfor intracellulære patogener som mykobakterier.

Rifabutin og dets metabolitter elimineres hovedsageligt via urinen. Af de fem metabolitter der er blevet identificeret er 25-O-desacetylderivater og 31-hydroxyderivater, de mest dominerende. Førstnævnte derivat har en antibakteriel aktivitet der svarer til rifabutin, $T_{1/2}$ β for rifabutin er ca. 35-40 timer hos mennesker.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toxikologi

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Reproduktion

I alle reproduktionsstudier var nul-effekt-niveauet ved 40-50 mg/kg. Ingen af doserne viste en teratogen effekt. Ved høje dosis niveauer kan observerede ændringer i fertilitet og fosterudvikling tilskrives læsioner i det reproduktive system og lægemidlets toksiske effekt på dyret.

Nedsat fertilitet hos hanrotter, der fik 160 mg/kg rifabutin dagligt (32 gange den dagligt anbefalede humane dosis), var forbundet med påvirkninger på spermatogenesen. En reduktion på 18 % i antallet af fostre per moderdyr forbundet med en 5 gange stigning implantationstab blev set hos hunner, der fik 160 mg/kg/dag. Der sås ingen bivirkninger på fertiliteten ved lavere testede doser.

Der findes ingen velkontrollerede studier med gravide eller ammende kvinder. Reproduktionsforsøg er udført på rotter og kaniner med rifabutin i doser på op til 200 mg/kg (40 gange den dagligt anbefalede humane dosis rifabutin). Ingen af arterne viste tegn på teratogen effekt. Hos rotter, der fik 200 mg/kg/dag, sås nedsat føtal levedygtighed. Hos rotter, der fik 40 mg/kg/dag (8 gange den dagligt anbefalede humane dosis rifabutin), sås stigning i føtale skeletvariationer. Hos kaniner, der fik 80 mg/kg/dag (16 gange den dagligt anbefalede humane dosis), medførte rifabutin maternel toksicitet og øget antal skeletanomaler.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Cellulose, mikrokrySTALLinsk; natriumlaurylsulfat; magnesiumstearat; silicagel; gelatine; titandioxid (E171); rød jernoxid (E172).

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Blister 2 år.

Tabletbeholder 3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Blister.

Blisterpakning med 30 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS

Lautrupvang 8

2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

14768

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

16. juni 1995

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN
17. september 2019