ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mycobutin® 150 mg - Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 150 mg Rifabutin

3. DARREICHUNGSFORM

Rot/braune Hartkapseln

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mycobutin ist indiziert:

- zur Prophylaxe von Infektionen hervorgerufen durch Mycobacterium avium Komplex (MAC) bei immunsupprimierten Patienten mit einer CD4 Zahl bis zu einschließlich 200 pro µl Blut
- in Kombination mit anderen Therapiemöglichkeiten zur Behandlung von symptomatischer disseminierter Mycobacterium avium Infektion bei Patienten mit fortgeschrittener HIV – Infektion
- zur Behandlung von Lungentuberkulose (sowohl bei Patienten mit neu diagnostizierter als auch chronischer Lungentuberkulose). 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.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Erwachsene:

Monotherapie:
Prophylaxe von MAC--Infektionen bei immunsupprimierten Patienten:
einmal täglich 300 mg (2 Kapseln), nur bei Neigung zu gastrointestinalen Beschwerden (z.B. Übelkeit, Erbrechen) 2 mal täglich 150 mg (1 Kapsel) zu den Mahlzeiten.

Kombinationstherapie:
- bei nicht tuberkulösen mykobakteriellen Erkrankungen:
  450 - 600 mg (3 bis 4 Kapseln) täglich über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten nach Vorliegen einer negativen Kultur.

- Behandlung von MAC-Infektionen:
  450 bis 600 mg (3 bis 4 Kapseln) täglich bis zu 6 Monate nach Erreichen negativer Kulturen. Wenn Rifabutin in Kombination mit Clarithromycin gegeben wird, so ist die Dosis auf 300 mg (2 Kapseln) täglich zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4, 4.5 und 4.8).

- bei Lungentuberkulose:

150 mg / Tag (1 Kapsel) über einen Zeitraum von 6 - 9 Monaten oder bis mindestens 6 Monate nach Vorliegen negativer Sputumkulturen. Diese Dosis soll bei Patienten, die bereits mit Antituberkulostatika vorbehandelt wurden, auf 300 - 450 mg / Tag (2 bis 3 Kapseln) erhöht werden. Bei immunsupprimierten Patienten kann die Resorption vermindert sein und daher eine Dosiserhöhung auf 300 bis 450 mg Rifabutin (2 bis 3 Kapseln) erforderlich werden.

Kinder und Jugendliche:
Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten für die Anwendung bei Kindern vor. Die aktuell verfügbaren Daten sind in Abschnitt 5.2 beschrieben, es kann jedoch keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren):
Grundsätzlich soll bei älteren Patienten die Dosierung sorgfältig gewählt und im unteren Bereich der empfohlenen Dosierung begonnen werden.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:
Bei schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatininclearance unter 30 ml/min) ist eine Dosisreduktion von 50% erforderlich, während eine leichte bis mittelschwere renale Beeinträchtigung keine Dosisanpassung notwendig macht.

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion:
Bei leicht beeinträchtigter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig, bei schwerer Leberinsuffizienz ist jedoch bei der Anwendung von Mycobutin eine Dosisreduktion in Erwägung zu ziehen.

Art der Anwendung:
Zum Einnehmen.
Mycobutin kann unabhängig von den Mahlzeiten als tägliche Einzeldosis zu jeder Tageszeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Überempfindlichkeit gegen Rifamycine (z.B. Rifampicin) in der Anamnese.
Die gleichzeitige Anwendung mit Rilpivirin enthaltender Depot-Injektionssuspension ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sollen darauf aufmerksam gemacht werden, dass Mycobutin eine Rot-Orange-Färbung des Harns und möglicherweise der Haut- und Körpersekrete verursachen kann. Weiche Kontaktlinsen können permanent verfärbt werden.

Entsprechend den allgemein gültigen Richtlinien für eine Behandlung mykobakterieller Infektionen muss auch die Mycobutin-Therapie stets in Kombination mit anderen antituberkulösen Arzneimitteln, die nicht der Familie der Rifamycine angehören, durchgeführt werden.

Bei Patienten mit Hepatopathien oder Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.2).

Während der Behandlung mit Mycobutin sind regelmäßige Kontrollen des Gesamtblutbildes, der Leber- sowie Nierenfunktionsparameter angezeigt.

Wenn Mycobutin zusammen mit Clarithromycin zur Behandlung von MAC Infektionen verwendet wird, soll die Mycobutin-Dosierung auf 300 mg aufgrund der erhöhten Plasmakonzentration von Mycobutin reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.5 und 4.8).

Wegen der Möglichkeit des Auftretens einer Uveitis ist bei der Kombination von Mycobutin mit Clarithromycin (oder anderen Makroliden), Ritonavir und/oder Fluconazol (und verwandten Substanzen) der Patient sorgfältig zu überwachen. Beim Verdacht auf Vorliegen einer Uveitis ist der Patient an einen Ophthalmologen zu überweisen und - falls notwendig - ist die Mycobutinbehandlung abzubrechen (siehe auch Abschnitt 4.5 und 4.8).

HIV Protease-Inhibitoren wirken als Substrat oder Hemmer des CYP450 3A4 mediierten Metabolismus. Daher sollte (aufgrund der signifikanten Wirkstoffinteraktion zwischen Proteasehemmern und Rifabutin) die gemeinsame Verordnung den Allgemeinzustand des Patienten und dessen spezielle Wirkstoff-Verträglichkeit berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Rifabutin ist ein CYP450 3A Induktor. Daher wird die gleichzeitige Anwendung mit antiretroviralen Arzneimitteln, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Bictegravir, Elvitegravir, orales Rilpivirin oder Doravirin und Arzneimitteln gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV), einschließlich, aber nicht beschränkt auf Sofosbuvir (allein oder in Kombination), aufgrund der erwarteten Abnahme der Plasmakonzentrationen der antiretroviralen Arzneimittel und der Anti-HCV-Arzneimittel, die zu einem Verlust des virologischen Ansprechens und einer möglichen Resistenzentwicklung führen können, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Eine Dosisanpassung wird empfohlen, wenn Mycobutin zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln eingesetzt wird (siehe Abschnitt 4.5).

Clostridium difficile-assoziierte Durchfälle (CDAD) werden bei nahezu jeder Antibiotikatherapie, einschließlich Rifabutin, berichtet und deren Schweregrad kann von einer leichten Diarrhoe bis zu einer lebensbedrohlichen Colitis reichen. Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora und kann zu einem Überwuchern von *Clostridium difficile* führen.

Clostridium difficile produziert Toxin A und B, die zur Entwicklung einer CDAD beitragen. Hypertoxin-produzierende Stämme von *Clostridium difficile* führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität, da solche Infektionen möglicherweise nicht auf eine Antibiotikatherapie ansprechen und eine Kolektomie erfordern können. CDAD muss bei allen Patienten, die nach einer Antibiotikatherapie an Durchfall leiden, in Betracht gezogen werden. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da das Auftreten von CDAD bis zu zwei Monate nach der Verabreichung von Antibiotika berichtet wurde.

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 Arzneimittel abgesetzt werden. Die Identifizierung des bestimmten Arzneimittels ist schwierig, da mehrere Antituberkulose-Medikamente in Verbindung 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 Arzneimittels ist aufgrund der Sterblichkeit und viszeralen Beteiligung des Syndroms (z.B. Leber, Knochenmark oder Niere) 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

Mehrfach-Dosen von Rifabutin gehen mit einer Induktion der hepatischen Stoffwechselenzyme der CYP450 3A Untergruppe einher, wozu möglicherweise auch der Hauptmetabolit von Rifabutin (25-Desacetylrifabutin, LM 565) beiträgt. Die metabolische Enzyminduktion durch Rifabutin senkt

wahrscheinlich den Plasmaspiegel der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel (besonders jene, die über CYP450 3A metabolisiert werden). Kinetische Daten deuten darauf hin, dass die enzymatische Induktion durch Rifabutin innerhalb von 5 Tagen abgeschlossen ist; sie ist im Dosisbereich von 300 - 600 mg dosisunabhängig. Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, die kompetitiv die CYP450 3A Aktivität hemmen, können den Plasmaspiegel von Rifabutin erhöhen.

Obwohl Rifabutin und Rifampicin strukturell ähnlich sind, zeigen ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften (Ionisation und Trennungskoeffizienten) signifikante Unterschiede in der Bioverteilung und im Potential zur CYP450 Enzyminduktion. Die enzyminduzierenden Eigenschaften von Rifabutin sind geringer ausgeprägt (2 – 3 mal schwächer) als die von Rifampicin. Folglich ist die klinische Relevanz von Arzneimittelinteraktionen unter Rifabutin wahrscheinlich geringer als unter Rifampicin sofern Schwankungen im Plasmaspiegel der Arzneimittel das Ansprechen des Patienten beeinflussen.

Resorptionsstörungen:
Änderungen des pH-Wertes im Magen-Darmbereich aufgrund der fortgeschrittenen HIV-Erkrankung wurden mit Resorptionsstörungen einiger Arzneimittel, die von HIV-positiven Patienten verwendet werden (z.B. Rifampin, Isoniazid), in Zusammenhang gebracht. Daten über die Serumkonzentration bestimmter Arzneimittel bei AIDS-Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der Erkrankung (aufgrund von CD 4+ Zahlen) zeigen, dass die Rifabutin-Resorption nicht von der fortschreitenden HIV-Erkrankung beeinflusst wird.

Die Tabelle 1 fasst die Resultate und Größenordnung der mit Rifabutin beobachteten Wechselwirkungen zusammen. Die klinische Relevanz dieser Interaktionen und eine darauf beruhende Dosisänderung sollten im Lichte der betroffenen Patienten, des Schweregrades der Erkrankung, des Patientenprofils und der Auswirkung auf das Risiko/Nutzen-Verhältnis beurteilt werden.

Tabelle 1 Rifabutin - Interaktionsstudien

Gleichzeitig verordnete Arzneimittel	**Wirkung auf Rifabutin**	**Wirkung auf das gleichzeitig verordnete Arzneimittel**	**Kommentare**
ANTIRETROVIRALE-ARZNEIMITTEL			
Amprenavir	2,9fach ↑ der AUC, 2,2fach ↑ der C_{max}	Keine signifikante Änderung der Kinetik	Bei Kombination mit Amprenavir wird eine Reduktion der Rifabutin-Dosis um 50% empfohlen. Eine verstärkte Überwachung auf Nebenwirkungen ist erforderlich.
Atazanavir / Ritonavir	48% ↑ der AUC, 149% der C_{max} von Rifabutin. 990% ↑ der AUC, 677% ↑ der C_{max} von 25-O-Desacetylrifabutin	Keine signifikante Änderung der Kinetik	Eine Reduktion der Rifabutin-Dosis auf 150 mg täglich wird empfohlen. Die Patienten sollen engmaschig auf -Nebenwirkungen von Rifabutin überwacht werden.
Bictegravir	ND	38% ↓ der AUC 56% ↓ der C_{min} 20% ↓ der C_{max}	Obwohl nicht untersucht, wird die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin mit Biktarvy (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid) aufgrund einer erwarteten Abnahme von Tenofoviralafenamid zusätzlich zur berichteten Reduktion von Bictegravir nicht empfohlen.
Darunavir / Ritonavir	Keine signifikante Änderung der Rifabutin-Kinetik[#] 881% ↑ der AUC, 377% ↑ der C_{max} von 25-O-Desacetylrifabutin	57% ↑ der AUC, 42% ↑ der C_{max} von Darunavir 66% ↑ der AUC, 68% ↑ der C_{max} von Ritonavir	Eine Reduktion der Rifabutin-Dosis auf 150 mg täglich wird empfohlen. Die Patienten sollen engmaschig auf -Nebenwirkungen von Rifabutin überwacht werden.
Delavirdin	ND	orale Clearance ↑ 5fach, daher signifikant niedrigere durch-schnittliche Plasma-Konzentration (18±15 bis 1,0±0,7μM)	Studie an HIV-1 infizierten Patienten; Rifabutin wird nicht für Patienten empfohlen, die Delavirdinmesylat 400 mg / 8 Std. verordnet bekommen.

Gleichzeitig verordnete Arzneimittel	**Wirkung auf Rifabutin**	**Wirkung auf das gleichzeitig verordnete Arzneimittel**	**Kommentare**
Didanosin	Keine signifikante Änderung der Kinetik	Keine signifikante Änderung der Kinetik bei Steady State	
Dolutegravir	ND	Keine signifikante Änderung der Kinetik von Dolutegravir bei Steady State	
Doravirin	ND	50% ↓ der AUC 68% ↓ der C_{24} Keine signifikante Veränderung von C_{max}	Wenn die gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, sollte die Doravirindosis erhöht werden, wie in der Fachinformation von Doravirine-haltigen verschreibungspflichtigen Produkten ausgewiesen.
Elvitegravir / Cobicistat	Keine signifikante Änderung der Kinetik von Rifabutin[##] 525% ↑ der AUC, 384% ↑ der C_{max} von 25-O-Desacetylrifabutin	Keine Veränderung bei Elvitegravir außer 67% ↓ der C_{min} von Elvitegravir Keine Veränderung der Cobicistat-Exposition außer 66 % ↓ der C_{min} von Cobicistat	Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin und Elvitegravir/Cobicistat wird aufgrund einer erwarteten Abnahme der Elvitegravir-Exposition nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Etravirin	Keine signifikante Änderung der Kinetik von Rifabutin	37% ↓ der AUC, 37% ↓ der $C_{max,}$ 35% ↓ der C_{min}	Keine Dosisanpassung von Rifabutin ist erforderlich, wenn Etravirin nicht gleichzeitig mit einem Proteaseinhibitor (PI)-Booster (z.B. Ritonavir) verabreicht wird. Es wurde keine Wechselwirkungsstudie zur Anwendung von Etravirin zusammen mit einem PI-Booster durchgeführt.
Fosamprenavir / Ritonavir	64% ↑ der AUC**	35% ↑ der AUC, 36% ↑ der C_{max}, keine Beeinflussung der $C_{through}$-Spiegel (Amprenavir)	Bei Kombination mit Fosamprenavir wird eine Reduktion der Rifabutin-Dosis um mindestens 75% (auf 150 mg jeden zweiten Tag bzw. dreimal wöchentlich) empfohlen.
Indinavir	173% ↑ der AUC, 134% ↑ der C_{max}	34%↓ der AUC, 25%↓ der C_{max}	Im Fall einer gleichzeitigen Verabreichung von Rifabutin und Indinavir werden eine Dosisreduktion von Rifabutin auf die Hälfte der Standarddosis und eine Anhebung der Dosis von Indinavir auf 1 000 mg alle 8 Stunden empfohlen.
Lopinavir / Ritonavir	5,7fach erhöhte AUC, 3.4fach erhöhte C_{max}**	Keine signifikante Änderung der Kinetik von Lopinavir	Eine Reduktion der Rifabutin-Dosis um mindestens 75% der üblichen Dosis von 300 mg täglich (d.h. maximal 150 mg jeden zweiten Tag bzw. dreimal wöchentlich) wird empfohlen. Eine verstärkte Überwachung auf Nebenwirkungen ist erforderlich. Möglicherweise ist eine weitere Dosisreduktion von Rifabutin notwendig.
Saquinavir	ND	40% ↓ der AUC	
Rilpivirin	ND	42% ↓ der AUC, 48% ↓ der $C_{min,}$ 31% ↓ der C_{max}	Obwohl nicht untersucht, wird die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin mit Rilpivirin/Tenofoviralafenamid/Emtricitabin aufgrund einer erwarteten Abnahme von Tenofoviralafenamid zusätzlich zur berichteten Abnahme von Rilpivirin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin und Rilpivirin Depot-Injektionssuspension ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Ritonavir	4fach erhöhte AUC, 2,5fach erhöhte C_{max}	ND	Das Risiko von Nebenwirkungen inklusive Uveitis dürfte durch die gleichzeitige Gabe von Ritonavir erhöht sein. Ist für einen Patienten, der Rifabutin einnimmt, ein Proteasehemmer erforderlich, sollten andere Wirkstoffe als Ritonavir in Betracht gezogen werden. (siehe Abschnitt 4.4.).
Tipranavir / Ritonavir	2,9fach erhöhte AUC, 1,7fach erhöhte C_{max}	Keine signifikante Änderung der Kinetik von Tipranavir	Therapeutisches Drug Monitoring von Rifabutin wird empfohlen.
Zidovudin	Keine signifikante Änderung der Kinetik	Ca. 32% ↓ von C_{max} und AUC	Eine große kontrollierte klinische Studie zeigte, dass die Veränderungen keine klinische Relevanz haben.
ANTI- HCV (HEPATITIS-C-VIRUS)			
Sofosbuvir	ND	36% ↓ der C_{max}, 24% ↓ der AUC	Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin und Sofosbuvir (allein oder in Kombination) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4.).
ANTIMYKOTIKA			

Gleichzeitig verordnete Arzneimittel	**Wirkung auf Rifabutin**	**Wirkung auf das gleichzeitig verordnete Arzneimittel**	**Kommentare**
Fluconazol	82% ↑ der AUC	Keine signifikante Änderung der Steady-State-Plasma-konzentration	Patienten, die gleichzeitig Rifabutin und Fluconazol erhalten, sollen engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Itraconazol	ND	70% bis 75% ↓ von C_{max} und AUC	Ein Fallbericht weist auf eine Interaktion in der Kinetik, resultierend in einer Erhöhung des Rifabutin-Serumspiegels und dem Risiko einer Uveitis bei gleichzeitiger Anwendung von Itraconazol hin.
Posaconazol	31% ↑ der $C_{max,}$ 72% ↑ der AUC	43% ↓ der $C_{max,}$ 49% ↓ der AUC	Bei gleichzeitiger Anwendung beider Substanzen müssen die Patienten auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Rifabutin überwacht werden.
Voriconazol	195% ↑ der C_{max}, 331% ↑ der AUC***	Rifabutin (300 mg einmal täglich) verringerte die C_{max} und AUC von Voriconazol (200 mg zweimal täglich) um 69% bzw. 78%. Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifabutin betrugen die C_{max} und AUC von Voriconazol (350 mg zweimal täglich) 96% bzw. 68% der Werte bei alleiniger Anwendung von Voriconazol (200 mg zweimal täglich). Unter 400 mg Voriconazol zweimal täglich waren die C_{max} und AUC 104% bzw. 87% höher als mit 200 mg Voriconazol zweimal täglich alleine.	Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt, kann Rifabutin gleichzeitig mit Voriconazol angewendet werden, vorausgesetzt die Erhaltungsdosis von Voriconazol wird auf 5 mg/kg intravenös alle 12 Stunden bzw. von 200 mg auf 350 mg oral alle 12 Stunden (bzw. 100 mg bis 200 mg oral alle 12 Stunden bei Patienten unter 40 kg Körpergewicht) erhöht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifabutin und Voriconazol ist eine engmaschige Überwachung des Gesamtblutbildes und der Nebenwirkungen von Rifabutin (z.B. Uveitis) zu empfehlen.
ANTI-PCP (Pneumocystis carinii pneumonia)			
Dapson	ND	Ca.27% bis 40% ↓ der AUC	Studie an HIV-infizierten Patienten (schnelle und langsame Azetylierer)
Sulfamethoxazol-Trimethoprim	Keine signifikante Änderung bei C_{max} u. AUC	Ca. 15% bis 20% ↓ der AUC	In einer anderen Studie, in der nur Trimethoprim (kein Sulfa-methoxazol) gegeben wurde, wurde aber 14% ↓der AUC und 6% ↓ der C_{max}, nicht als klinisch signifikant beurteilt.
ANTI-MAC (Mycobacterium avium intracellulare complex)			
Azithromycin	Keine pharmakokinetischen Interaktionen	Keine pharmakokinetischen Interaktionen	Multicenterstudie an Freiwilligen mit und ohne HIV-Infektion. Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin und Rifabutin hatte keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen der beiden Substanzen.
Clarithromycin	Ca.77% ↑ der AUC	Ca. 50% ↓ der AUC	Studie an HIV-infizierten Patienten. Die Dosis von Rifabutin sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.4).
ANTI-TB (Tuberkulose)			
Bedaquilin	ND	Keine Änderung der Kinetik von Bedaquilin 40% ↑ der Gesamtexposition ($AUC_{0-\infty}$) der M2- und etwa 200% ↑ der Spitzenkonzentrationen der M3-Metaboliten von Bedaquilin	Bei gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel müssen Patienten auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Bedaquilin überwacht werden.
Ethambutol	ND	Keine signifikante Änderung der AUC und C_{max}	
Isoniazid	ND	Pharmakokinetik nicht beeinflusst	
Pyrazinamid	Keine signifikante Änderung der AUC oder der C_{max}	Keine signifikante Änderung der AUC oder der C_{max}	Keine Dosisanpassung ist erforderlich.
ORALE KONTRAZEPTIVA			

Gleichzeitig verordnete Arzneimittel	Wirkung auf Rifabutin	Wirkung auf das gleichzeitig verordnete Arzneimittel	Kommentare
Ethinylestradiol / Norethisteron	ND	Ethinylestradiol: 20% ↓ der C_{max}, 35% ↓ der AUC Norethisteron: 32% ↓ der C_{max}, 46% ↓ der AUC	Patientinnen sollen darauf hingewiesen werden, zusätzlich andere nicht-hormonelle Verhütungsmethoden anzuwenden.
ANDERE			
Methadon	ND	Kein signifikanter Effekt	Kein ersichtlicher Effekt von Rifabutin weder auf den Maximalspiegel von Methadon noch auf dessen systemischen (gemessen am AUC). Rifabutin-Kinetik wurde nicht untersucht.
Tacrolimus	ND	ND	Die Autoren berichten, dass Rifabutin den „Trough" Blutspiegel von Tacrolimus erniedrigt.
Theophyllin	ND	Keine signifikante Änderung der AUC oder C_{max} verglichen mit den Ausgangswerten	

ND = keine Daten AUC = Area under Concentration versus Time Curve Cmax = maximale Serumkonzentration
[#] Die Rifabutin-Dosis betrug bei alleiniger Gabe 300 mg einmal täglich und bei gleichzeitiger Gabe mit Darunavir/Ritonavir 150 mg jeden zweiten Tag.
[##] Die Rifabutin-Dosis betrug bei alleiniger Gabe 300 mg einmal täglich und bei gleichzeitiger Gabe mit Elvitegravir/Cobicistat 150 mg jeden zweiten Tag.
** Substanz plus aktiver Metabolit
*** bei einer Voriconazol-Dosis von 400 mg zweimal täglich

Während einer Behandlung mit Mycobutin könnte die Wirkung oraler Kontrazeptiva vermindert werden, sodass nicht-hormonelle Formen der Empfängnisverhütung verwendet werden sollten.

Um eine eventuelle Interaktion mit Antazida zu vermeiden, sollen diese zumindest 3 Stunden nach Mycobutin eingenommen werden.

Die Wirksamkeit von anderen Arzneimitteln, wie Antikoagulanzien, Chinidin, Mexiletin, Betablockern, Herzglykosiden (nicht aber Digoxin), Verapamil, oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen), Corticosteroiden, Ciclosporin, Sirolimus, Analgetika, Diazepam, Ketoconazol, Chloramphenicol, Antikonvulsiva, kann reduziert werden, sodass eine Dosisanpassung notwendig ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es wurden keine kontrollierten Studien an schwangeren und stillenden Frauen durchgeführt. Reproduktionstoxische Studien wurden an Ratten und Kaninchen mit Dosen bis zu 200 mg/kg, das ist die 40fache empfohlene tägliche Humandosis, durchgeführt. Es wurde bei keiner Spezies eine Teratogenität festgestellt. Bei Ratten, die 200 mg/kg/Tag erhielten, wurde eine verminderte Lebensfähigkeit der Foeten beobachtet. Bei Ratten, die 40 mg/kg/Tag Rifabutin erhielten, das ist die 8fache empfohlene, tägliche Humandosis, wurde ein Ansteigen der Skelettveränderungen der Foeten gesehen. Bei Kaninchen, die 80 mg/kg/Tag Rifabutin erhielten, das ist die 16fache empfohlene tägliche Humandosis, wurden toxische Reaktionen am Muttertier und erhöhte Skelettanomalien an den Foeten beobachtet.

Aufgrund von Reproduktionsstudien an Tieren ist die Wirkung beim Menschen nicht immer vorhersehbar, daher soll Rifabutin an schwangere Frauen nur dann verabreicht werden, wenn der Nutzen das Risiko für den Foetus rechtfertigt (strenge Indikationsstellung). Ebenso soll bei stillenden Müttern aufgrund fehlender Kenntnis des Übertritts von Rifabutin in die Muttermilch eine Risikoabwägung erfolgen.

Fertilität
Beeinträchtigungen der Fertilität der behandelten Tiere beruhen möglicherweise auf 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 bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Arzneimittel wurde in Langzeitstudien mit einer täglichen Dosis von bis zu 600 mg an immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten geprüft, die an tuberkulösen und nicht-tuberkulösen mykobakteriellen Infektionen litten. Mycobutin wurde in diesen Studien meist in Kombination mit anderen Arzneimitteln verabreicht, daher ist es nicht immer möglich, Nebenwirkungen mit Sicherheit einem bestimmten Wirkstoff zuzuordnen. Ein Therapieabbruch war nur sehr selten erforderlich.

Die folgenden, nach Systemorganklassen und Häufigkeiten aufgelisteten Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien und Beobachtungen nach der Markteinführung. Zur Klassifizierung der Häufigkeit werden die folgenden Kategorien angewendet:

Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100, <1/10)
Gelegentlich (≥1/1 000, <1/100)
Selten (≥1/10 000, <1/1 000)
Sehr selten (<1/10 000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	***Sehr häufig***	Leukopenie
	Häufig	Anämie
	Gelegentlich	Panzytopenie Agranulozytose* Lymphopenie* Granulozytopenie* Neutropenie* Abnahme der Leukozyten* Abnahme der Neutrophilen* Thrombozytopenie*
Erkrankungen des Immunsystems	***Häufig***	Hautausschlag
	Gelegentlich	Überempfindlichkeit* Bronchospasmen* Eosinophilie
Augenerkrankungen	***Gelegentlich***	Uveitis* Hornhautablagerungen*†
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	***Häufig***	Übelkeit
	Gelegentlich	Erbrechen
	Nicht bekannt	*Clostridium difficile* Colitis**
Leber- und Gallenerkrankungen	***Gelegentlich***	Gelbsucht Erhöhte Leberenzymwerte*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	***Gelegentlich***	Hautverfärbung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	***Häufig***	Myalgie
	Gelegentlich	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	***Häufig***	Fieber

* Nebenwirkungen aus Erfahrungen nach der Markteinführung
** *Clostridium difficile* Colitis ist eine Nebenwirkung, die der pharmakologischen Klasse zugeordnet wird; mit Rifabutin wurde sie weder in klinischen Studien noch bei Spontanmeldungen beobachtet.
† Bei Augenkontrollen einiger pädiatrischer HIV-positiver Patienten, die Mycobutin als Teil einer Kombinationstherapie zur MAC-Prophylaxe erhielten, wurden Ablagerungen an der Hornhaut beobachtet. Es handelte sich um kleine, fast transparente, asymptomatische periphere oder zentrale Hornhautablagerungen, die aber das Sehvermögen nicht verschlechterten.

Anaphylaktischer Schock ist mit anderen Antibiotika derselben Antibiotika-Klasse aufgetreten.

Antituberkulose-Medikamente und SCARs
Die Anwendung von Antituberkulose-Medikamenten kann zum Auftreten von Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) sowie weiteren SCARs wie SJS, TEN und AGEP führen (siehe Abschnitt 4.4).

Eine geringe Zahl von Fällen von Hautverfärbungen wurde berichtet.

Leichte bis schwere Fälle von reversibler Uveitis wurden weniger häufig berichtet, wenn Mycobutin als Monotherapie (300 mg) zur Prophylaxe von MAC gegeben wurde, im Vergleich zu einer Kombinationstherapie von MAC durch Mycobutin und Clarithromycin (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Weitere Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung beobachtet wurden und deren Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht bekannt ist: Hautrötung, Hautpigmentierung, grippeähnliche Symptome, Verwirrtheit (der Zusammenhang mit Mycobutin steht nicht fest), Parästhesien, Sprachstörungen, epileptische Anfälle, Druck oder Schmerzen in der Brust mit Atemnot, rot-orange Verfärbung des Urins und der Körpersekrete.

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-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollte eine Magenspülung durchgeführt und eine diuretische Behandlung eingeleitet werden. Unterstützende Maßnahmen und symptomatische Behandlung sind angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel gegen Mycobakterien, Mittel zur Behandlung der Tuberkulose, Antibiotika; ATC-Code: J04AB04

Mycobutin (Rifabutin) ist ein halbsynthetisches Ansamycin-Antibiotikum (Derivat des Rifamycin-S) mit breitem Wirkungsspektrum. Es inhibiert die DNA-abhängige RNA-Polymerase in empfindlichen Bakterienstämmen (*E. coli und Bacillus subtilis*), nicht aber in Säugetierzellen. Es blockiert die Aufnahme von Thymidin in die DNA von Rifampicin-resistentem *M. tuberculosis*, und somit möglicherweise auch die DNA-Synthese; das könnte wiederum die Erklärung für seine Wirksamkeit gegen Rifampicin-resistente Organismen sein.

In vitro erwies sich Rifabutin gegenüber Laborstämmen und klinischen Isolaten von *M. tuberculosis* als sehr effektiv. Bisher durchgeführte in vitro Studien zeigten, dass ein Drittel bis zur Hälfte der Rifampicin-resistenten Stämme von *M. tuberculosis* gegenüber Rifabutin empfindlich sind, was auf eine unvollständige Kreuzresistenz zwischen den beiden Antibiotika hindeutet.

Die Wirksamkeit von Rifabutin in vivo bei experimentellen Infektionen mit *M. tuberculosis* war etwa 10-mal größer als die von Rifampicin, übereinstimmend mit den Ergebnissen der in vitro Studien.

Es zeigte sich, dass Rifabutin gegen atypische Mykobakterien einschließlich *M. avium complex* (MAC) in vitro ebenso wirksam ist wie bei experimentellen Infektionen bei immunsupprimierten Mäusen. Das Wirkungsspektrum von Rifabutin umfasst sowohl gram-positive als auch gram-negative Bakterien.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

<u>Resorption:</u>
Rifabutin wird nach oraler Gabe rasch und zu ca. 53% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert (Bioverfügbarkeit 20% bei HIV-Patienten) und die maximale Plasmakonzentration wird nach 2 - 4 Stunden erreicht. Stark fetthaltige Mahlzeiten verlangsamen die Resorption, die AUC (Area under the

plasma curve) wird jedoch nicht verändert. Die Pharmakokinetik von Rifabutin verläuft nach Gabe von Einmaldosierungen von 300, 450 und 600 mg an gesunden Probanden linear. Diese Dosen ergeben eine C_{max} von 0,4 - 0,7 µg/ml. Die Plasmakonzentration bleibt bis zu 30 Stunden nach der Verabreichung über den MHK-Wert (0,03 bis 0,06 µg/ml) für *M. tuberculosis* aufrecht.

Verteilung:
Rifabutin verteilt sich gut in verschiedenen Geweben, wobei die Konzentrationen in humanen Geweben vielfach höher als im Plasma sind. Die intrazelluläre Penetration von Rifabutin ist sehr hoch, wie ein intrazellulärer und extrazellulärer Vergleich der Konzentration zeigt. Dabei wurden 9-mal bzw. 15-mal höhere Werte im intrazellulären Raum bei Neutrophilen bzw. Monozyten aus menschlichen Geweben festgestellt.
Die hohe intrazelluläre Konzentration ist wahrscheinlich ein wichtiger Faktor für die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit von Rifabutin gegen intrazelluläre Pathogene, wie Mykobakterien.
Die Bindung an Plasmaproteine beträgt bei gesunden Probanden, älteren Patienten, Patienten mit alkoholisch bedingten Lebererkrankungen und solchen mit Niereninsuffizienz 91 – 94%, bei Patienten mit HIV-Infektion 70%.

Biotransformation:
Rifabutin wird in starkem Ausmaß metabolisiert. Bisher wurden mehr als 20 Metaboliten nachgewiesen. Hauptanteil der identifizierten Metaboliten sind 25-O-Desacetylderivat und 31-Hydroxyderivat, wobei ersterer eine antibakterielle Aktivität wie die Muttersubstanz hat. Rifabutin induziert den eigenen Metabolismus, d.h. die AUC ist nach Mehrfachgabe geringer als nach Einmalgabe.

Elimination:
Rifabutin und seine Metaboliten werden über die Faeces und zu einem größeren Teil über den Urin ausgeschieden. Die Elimination aus dem Plasma erfolgt biphasisch. Eine erste rasche Phase mit einer Halbwertszeit $t_{1/2}$ von ca. 4 Stunden und eine zweite langsamere Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit ($t_{1/2}\beta$) von ca. 35 - 40 Stunden.

Kinetik spezieller Patientengruppen:
Die Gesamtpharmakokinetik von Mycobutin wird durch eine reduzierte Leberfunktion oder das Alter möglicherweise verändert. Die Steady-State Kinetik von Mycobutin ist bei HIV-positiven Patienten mit Frühsymptomatik ähnlich der gesunder Probanden. Verglichen mit gesunden Probanden ist die Steady-State Kinetik bei älteren Patienten (> 70 Jahre) und bei symptomatischen HIV-positiven Patienten variabler.

Kinder
Literaturdaten von 28 Kindern (0,67 – 15 Jahre) mit HIV/TB-Koinfektion, die eine LPV/r-basierte ART erhielten, zeigten, dass diese Kinder, die mit einer Rifabutin-Dosis von 2,5 mg/kg/Tag behandelt wurden, eine ähnliche Rifabutin- und Des-Rifabutin-Exposition erreichten wie Erwachsene, die mit 150 mg einmal täglich behandelt wurden. Stark untergewichtige Kinder wiesen im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern eine geringere Rifabutin-Exposition auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien zeigen bei Nagetieren und bei Affen eine große therapeutische Breite. Bei oraler Verabreichung von bis zu 5g/kg an Ratten bzw. 2 und 4g/kg an Beagle Hunde und Affen war die akute Toxizität gering, es kam zu keinen Todesfällen. Die orale LD_{50} bei Mäusen betrug 4,8 g/kg für die männlichen und 3,3 g/kg für die weiblichen Tiere. Nur in Studien mit wiederholter Dosisgabe, die höhere Blutspiegel produzierten als jene, die den empfohlenen Dosierungen für die Therapie am Menschen entsprechen, wurden Zielorgane identifiziert. Die wichtigsten Zielorgane bei Mäusen, Ratten und Affen sind Leber, Magen, Gonaden und zu einem geringeren Teil Erythrozyten.
Rifabutin zeigte weder in in-vitro-Tests (humanen Lymphozyten, V79 chinesischen Hamsterzellen) noch in in-vivo-Tests (Knochenmarkszellen in Mäusen) genotoxische Eigenschaften.
In Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten bis zu 2 Jahren mit der höchsten tolerierten Dosis wurde kein kanzerogener Effekt beobachtet.

In den Studien zur Reproduktionstoxizität lag der „no-effect-level“ bei 40 - 50 mg/kg. Teratogene Wirkungen an Mäusen und Kaninchen wurden bei keiner Dosis beobachtet. Die Veränderungen in der Fertilität und in der Entwicklung des Foeten, die in der Gruppe mit hoher Dosis beobachtet wurden, gehen auf Läsionen der Fortpflanzungsorgane und auf den toxischen Effekt des Wirkstoffes auf die Nachkommen zurück.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
Mikrokristalline Zellulose
Natriumdodecylsulfat (Natriumlaurylsulfat)
Magnesiumstearat
Siliciumdioxid (Silikagel)

Kapselhülle:
Gelatine
Eisenoxid rot
Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/AI Blisterpackungen mit 30 Kapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20485

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18.Mai 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Januar 2014

10. STAND DER INFORMATION

März 2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten