

NLD 21D23

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Mycobutin, capsules 150 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén capsule bevat 150 mg rifabutine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules bestemd voor orale toediening. De capsules zijn opaak en rood bruin van kleur.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1. Therapeutische indicaties**

Mycobutin kan toegepast worden in combinatie met andere behandelingsmogelijkheden voor:

- Behandeling van symptomatische gedissemineerde *Mycobacterium avium*-infecties bij AIDS patiënten.
- Profylaxe van *Mycobacterium avium*-infecties bij AIDS patiënten.
- Behandeling van longtuberculose.
- Behandeling van *Mycobacterium avium*-gerelateerde longinfecties in HIV-negatieve patiënten.

Er dient rekening te worden gehouden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Mycobutin kan in één enkele dagelijkse dosis, op ieder tijdstip en onafhankelijk van de maaltijden oraal toegediend worden.

Volwassenen: Mycobutin in combinatietherapie:

Behandeling van *M. avium*-infecties bij AIDS patiënten:

In patiënten waarbij een *M. avium*-infectie is aangetoond kan ervoor gekozen worden om rifabutine toe te voegen aan de standaardbehandeling. Aanbevolen dagelijkse dosering is 300 mg. Indien de patiënt een protease inhibitor is voorgeschreven dient de dosering verlaagd te worden tot een dagelijkse dosering van 150 mg. In geval van behandeling met ritonavir dient de dosering van 150 mg om de dag gegeven te worden.

Profylaxe van *Mycobacterium avium*-infecties bij AIDS patiënten:

Bij patiënten met een CD4 < 50 cellen/ml dient profylaxe gestart te worden. Voordat behandeling gestart wordt dient actieve longtuberculose en gedissemineerde MAC uitgesloten

te worden. Indien macroliden niet getolereerd worden, kan gekozen worden voor rifabutine als monotherapie 300 mg/dag.

Stoppen van profylaxe kan worden overwogen in patiënten op een HAART regime indien CD4 > 100 cellen/ml gedurende vier maanden. Indien CD4 weer afneemt tot < 50 cellen/ml dient profylaxe opnieuw gestart te worden.

Bij HIV-negatieve patiënten met MAC-gerelateerde longinfecties (zie ook rubriek 5.1):

- Initiële behandeling van nodulaire longafwijkingen of bronchiëctasieën rifabutine (150 - 300 mg drie maal per week) in combinatie therapie.
- Behandeling van ernstige of eerder behandelde nodulaire longaandoeningen of bronchiëctasieën.
- Initiële behandeling bij fibroserende holtevorming rifabutine (150 tot 300 mg dagelijks) in combinatie therapie.

Behandeling zou moeten plaatsvinden gedurende tenminste 12 maanden.

Longtuberculose:

HIV-negatieve patiënten: 150 mg dagelijks (1 capsule), gedurende 6-9 maanden, of gedurende ten minste 6 maanden nadat een negatieve kweek is verkregen.

HIV-positieve patiënten: 300 mg dagelijks (2 capsules), gedurende 6-9 maanden, of gedurende ten minste 6 maanden nadat een negatieve kweek is verkregen. Deze dosis dient te worden verhoogd naar 450 of 600 mg (3 of 4 capsules) per dag bij HIV patiënten die efavirenz gebruiken. De rifabutine dosering dient te worden verlaagd naar 150 mg (1 capsule) per dag of om de dag bij patiënten die HIV protease remmers gebruiken (zie rubriek 4.5).

Kinderen:

Er zijn tot nu toe onvoldoende gegevens om het gebruik van Mycobutin bij kinderen te ondersteunen.

Ouderen met een normale nier- en leverfunctie:

Er zijn geen specifieke aanbevelingen voor aanpassing van de dosis bij ouderen met normale renale en hepatische functies.

Nierfunctiestoornissen:

Lichte tot matige nierfunctiestoornissen vereisen geen aanpassing van de dosis. Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) vereist een vermindering van de dosis met 50%.

Leverfunctiestoornissen:

Lichte leveraandoeningen vereisen geen aanpassing van de dosis. Ernstige leverinsufficiëntie vereist een dosisverlaging van 50%. Bepaling van de rifabutine plasmawaarde kan van belang zijn voor een optimalisering van de dosis.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor rifabutine of andere rifamycinen of overgevoeligheid voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Icterus.
- Gezien ontoereikende klinische ervaring bij kinderen en bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven dient Mycobutin aan deze patiënten niet te worden toegediend.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Klinische gegevens over het gebruik van rifabutine bij multidrug resistente tuberculose zijn slechts beperkt beschikbaar. In geval van resistentieontwikkeling voor rifabutine moet met een mogelijke snelle ontwikkeling van kruisresistentie met rifampicine voor *M. Tuberculose* rekening worden gehouden.

Rifabutine heeft leverenzym-inducerende eigenschappen.

Bij radiologisch of klinisch bewijs van een specifieke longaandoening veroorzaakt door mycobacteriën, dient de behandeling van rifabutine gestart te worden, nog voordat de resultaten van de bacteriologische onderzoeken bekend zijn, vooropgesteld dat rifabutine gegeven wordt in combinatie met andere tuberculostatica die niet behoren tot de therapeutische klasse van rifamycinen.

Toediening van rifabutine veroorzaakt een roodoranje verkleuring van urine, zweet, speeksel, traanvocht, sputum en moedermelk. Alhoewel dit op zichzelf een onschuldig verschijnsel is, kan rifabutine echter wel een blijvende verkleuring van contactlenzen, vooral zachte, en kleding geven.

Het verdient aanbeveling de bloedwaarden van de witte bloedcellen, de bloedplaatjes en de leverenzymen regelmatig te controleren tijdens de behandeling.

Significante veranderingen in leverenzymwaarden of aantallen bloedcellen dienen in aanmerking genomen te worden en, in het geval van blijvende significante afwijkingen van de normaalwaarden, dient tijdelijke stopzetting van de behandeling te worden overwogen. Gebruik van rifabutine kan leiden tot uveïtis. Mogelijk wordt dit risico vergroot bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine of andere macroliden, ritonavir, itraconazol en/of fluconazol (en verwante stoffen). Patiënten die deze combinaties gebruiken dienen daarom zorgvuldig op uveïtis te worden gecontroleerd.

Indien uveïtis optreedt dient de patient te worden verwezen naar een oogarts en dient de behandeling zonodig tijdelijk te worden stopgezet.

In geval van recidief is hernieuwde toediening van rifabutine zonder voorafgaande bacteriologische test niet geïndiceerd.

Wanneer rifabutine gelijktijdig met claritromycine wordt gebruikt voor de behandeling van MAC infecties, wordt vanwege de verhoging van de rifabutine plasmaconcentratie, een dosisverlaging van rifabutine aangeraden (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.5).

HIV-proteaseremmers kunnen substraat zijn voor werken als substraat of werken als remmer van het cytochroom CYP450 3A (CYP3A) CYP450 3A4-mediated metabolisme. Door de significante drug-drug interacties tussen proteaseremmers en rifabutine moet het gelijktijdig gebruik gebaseerd zijn op de algehele beoordeling van de patiënt en het patiëntspecifieke geneesmiddelenprofiel (zie rubriek 4.5).

Rifabutine is een inductor van CYP450 3A. Daarom wordt gelijktijdige toediening met antiretrovirale producten, waaronder maar niet beperkt tot bictegravir, rilpivirine of doravirine, niet aanbevolen vanwege de verwachte verlaging van de plasmaconcentraties van de antiretrovirale geneesmiddelen, die kan leiden tot verlies van virologische respons en mogelijke ontwikkeling van resistentie (zie rubriek 4.5).

Raadpleeg voor verdere aanbevelingen de meest recente voorschrijfinformatie van de antiretrovirale geneesmiddelen of neem contact op met de specifieke fabrikant.

Bijwerkingen met ernstige huidreacties (SCAR's), waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie

en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in associatie met het gebruik van anti-tuberculose geneesmiddelen. AGEP en TEN zijn gemeld met het gebruik van rifabutine bevattende geneesmiddelen.

Als er tekenen en symptomen optreden die wijzen op ernstige huidreacties, moet rifabutine onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve therapie worden overwogen. Het is belangrijk op te merken dat vroege uitingen van overgevoeligheid, zoals koorts of opgezette lymfeklieren, aanwezig kunnen zijn zonder dat er huiduitslag is. Als zulke signalen of symptomen zich voordoen, moet de patiënt worden geadviseerd om direct contact op te nemen met de behandelend arts. Bij patiënten met ernstige dermatologische reacties kan ziekenhuisopname noodzakelijk zijn, aangezien deze aandoeningen levensbedreigend en fataal kunnen zijn.

Als de patiënt een ernstige reactie heeft ontwikkeld, zoals SJS, TEN of DRESS bij het gebruik van rifabutine, mag de behandeling met rifabutine bij deze patiënt nooit opnieuw worden gestart.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Rifabutine heeft een enzyminducerende werking op de P450 cytochroom, 3A subgroep en kan dan een invloed hebben op de farmacokinetiek en het farmacokinetische gedrag van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door CYP3A worden gemetaboliseerd, resulterend in lagere plasma circulerende waarden (vooral als ze via cyp450 IIIA worden gemetaboliseerd). De belangrijkste metaboliet van rifabutine (25-desacetyl-rifabutine; LM 565) kan ook aan dit effect bijdragen. Bij behandeling met Mycobutin kan derhalve een verhoging van de dosis van dergelijke middelen vereist zijn. Om deze reden kan orale anticonceptie tijdens een behandeling met Mycobutin onbetrouwbaar zijn en moeten patiënten aangeraden worden andere vormen van contraceptie te gebruiken.

Op dezelfde wijze kan Mycobutin de activiteit van analgetica, anticoagulantia, corticosteroiden, ciclosporine, hartglycosiden (uitgezonderd digoxine), dapson, orale antidiabetica, narcotische analgetica, fenytoïne en kinidine verminderen.

Op basis van de hierboven vermelde overwegingen betreffende het metabolisme, wordt geen significante interactie verwacht met ethambutol, theofylline, sulfonamiden, pyrazinamide en zalcitabine (DDC).

Uit kinetische gegevens blijkt dat de enzymatische inductie door rifabutine binnen 5 dagen voltooid is en dat deze dosisafhankelijk is over het gehele dosisbereik van 300 tot 600 mg.

Tevens kan gelijktijdig gebruikte medicatie die competitief CYP450 3A activiteit remt de circulerende rifabutine plasmawaarden verhogen, terwijl medicatie die CYP450 3A activiteit bevordert de circulerende rifabutine plasmawaarden verlagen.

In tabel 1 zijn de resultaten en het belang samengevat van de relevante geneesmiddelinteracties met rifabutine. De klinische relevantie van de interacties en daaropvolgende dosisaanpassingen dienen te worden beoordeeld in relatie met de onderzochte populatie, de ernst van de ziekte, het geneesmiddelprofiel van de patiënt en de verwachte invloed op de risico/voordelenbalans.

Malabsorptie. Er is verband aangetoond tussen een veranderde pH in de maag als gevolg van voortschrijdende HIV-ziekte en malabsorptie van sommige geneesmiddelen die door HIV-patiënten worden gebruikt (bijv. rifampine, isoniazide). Gegevens over serumconcentraties van geneesmiddelen bij aidspatiënten met uiteenlopende ernst van de ziekte (op basis van

CD4+-tellingen) wijzen erop dat de absorptie van rifabutine niet wordt beïnvloed door voortschrijdende HIV-ziekte.

Om een eventuele interactie met antacida te voorkomen dienen deze tenminste 3 uur na toediening van Mycobutin te worden ingenomen.

Tabel 1. Interactie studies met rifabutine

Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen	Dosis rifabutine	Dosis van gelijktijdig toegediend geneesmiddel	Effect op rifabutine	Effect op gelijktijdig toegediend geneesmiddel	Commentaar
ANTIRETROVIRALE GENEESMIDDELEN					
Amprenavir	300 mg oraal dagelijks	1,200 mg oraal tweemaal per dag	290% ↑ AUC, 220% ↑ C _{max}	Geen significante verandering in kinetiek	In combinatie met amprenavir wordt aangeraden de dosis rifabutine te halveren. De controle op bijwerkingen dient geïntensiveerd te worden.
Bictegravir	300 mg oraal dagelijks	75 mg oraal enkele dosis	ND	AUC ↓38% C _{min} ↓56% C _{max} ↓20%	Hoewel niet onderzocht, wordt gelijktijdige toediening van rifabutine met Biktarvy (bictegravir/emt ricitabine/tenofovir alafenamide) niet aanbevolen vanwege een verwachte daling van tenofovir alafenamide naast de gerapporteerde verlaging van bictegravir.
Delavirdine	300 mg oraal dagelijks	400 mg oraal driemaal per dag	230% ↑ AUC 128 %↑ C _{max} 452% ↑ C _{min}	82% ↓ AUC 72% ↓ C _{max} 94% ↓ C _{min}	Gelijktijdig gebruik van rifabutine en delavirdine wordt afgeraden.
Didanosine	600 mg oraal dagelijks	250 mg oraal dagelijks (< 60 kg); 400 mg	Geen significante	Geen significante verandering in	

		oraal dagelijks (≥ 60 kg)	verandering in kinetiek.	kinetiek bij steady state.	
Doravirine	300 mg oraal dagelijks	100 mg oraal eenmaal daags	ND	50% ↓ van AUC 68% ↓ van C ₂₄ ↔ van C _{max}	Als gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, verhoog dan de dosering doravirine volgens de instructies in de voorschrijfinfor matie van het product dat doravirine bevat.
Efavirenz	300 mg oraal tweemaal per week (vervolg- fase tubercu- lose therapie) 600 mg oraal tweemaal per week (met efavirenz)	600 mg oraal dagelijks	20% ↑ AUC ₀₋₂₄ , 58% ↑ C _{max} (600 mg met efavirenz vergeleken met 300 mg zonder efavirenz)	Geen significante verandering in efavirenz- kinetiek.	In combinatie met efavirenz wordt een doseringstoena- me met rifabutine van 50 tot 100% aanbevolen (toename van 450 mg tot 600 mg)
Fosamprenavir/rit- onavir	300 mg oraal dagelijks	fosamprenavir 700 mg/ ritonavir 100 mg oraal tweemaal per dag	64% ↑ AUC**	35% ↑ AUC en 36% ↑ C _{max} , geen effect C _{dal} (amprenavir)	In combinatie met fosamprenavir wordt aangeraden de dosering rifabutine met minstens 75% te verlagen (tot 150 mg om de dag of driemaal per week)
Indinavir	150 mg oraal dagelijks	800 mg oraal driemaal per dag	29% ↑ C _{max} 54% ↑ AUC	20% ↓ C _{max} 32% ↓ AUC	Overweeg wijziging van therapie. Dosis reductie van rifabutine en dosis verhoging van indinavir zijn niet bevestigd in kinische studies. Om

					deze reden wordt gelijktijdige toediening niet aanbevolen. Wanneer behandeling met rifabutine noodzakelijk is, dienen alternatieve middelen gezocht te worden om de HIV-infectie te behandelen.
Indinavir	300 mg oraal dagelijks	800 mg oraal driemaal per dag	134% ↑Cmax 173% ↑AUC	25%↓ Cmax 34%↓ AUC	Overweeg wijziging van therapie. Dosis reductie van rifabutine en dosis verhoging van indinavir zijn bevestigd in klinische studies. Om deze reden wordt gelijktijdige toediening niet aanbevolen. Wanneer behandeling met rifabutine noodzakelijk is, dienen alternatieve middelen gezocht te worden om de HIV-infectie te behandelen.
Lopinavir/ritonavir	*ND	*ND	570% ↑ AUC, 340% ↑ Cmax	Geen significante verandering in de kinetiek van lopinavir.	Verlagen van de dosering rifabutine met minstens 75% van de gebruikelijke dosis van 300 mg/dag wordt aanbevolen (d.w.z. een maximale dosis

					van 150 mg om de dag of driemaal per week). De controle op bijwerkingen dient geïntensiveerd te worden. Verdere verlaging van de dosering rifabutine kan noodzakelijk zijn.
Saquinavir/ritonavir	150 mg oraal om de drie dagen	1,000/100 mg oraal tweemaal per dag	53% ↑ AUC 86% ↑ C _{max}	13% ↓ saquinavir AUC 15% ↓ saquinavir C _{max} Geen significante wijziging in de kinetiek van ritonavir	De aanbevolen dosis van rifabutine is 150 mg om de dag of driemaal per week, met de onveranderde dosis saquinavir/ritonavir (1000/100 mg tweemaal per dag).
Rilpivirine	300 mg oraal dagelijks	25 mg oraal eenmaal daags	ND	42% ↓ van AUC 48% ↓ van C _{min} 31% ↓ van C _{max}	Hoewel niet onderzocht, wordt gelijktijdige toediening van rifabutine met Odefsey (rilpivirine/tenofovir alafenamide/emtricitabine) niet aanbevolen vanwege een verwachte daling van tenofovir alafenamide naast de gerapporteerde verlaging van rilpivirine.
Ritonavir	150 mg oraal dagelijks	300 mg oraal tweemaal per dag	400% ↑ AUC, 250% ↑ C _{max}	Geen data	Het risico op door ritonavir veroorzaakte bijwerkingen, waaronder

					uveïtis, kan verhoogd worden door gelijktijdig gebruik. Als een proteaseremmer nodig is bij een patiënt die met rifabutine wordt behandeld, moeten andere middelen dan ritonavir overwogen worden (zie ook rubriek 4.4).
Tipranavir/ritonavir	150 mg enkele dosis	500 mg/ 200 mg oraal tweemaal daags	290% ↑ AUC, 170% ↑ Cmax	Geen significante verandering in de kinetiek van tipranavir	Overweeg wijziging van therapie. Wanneer gelijktijdige toediening met ritonavir-opgeladen tipranavir noodzakelijk is, dient de dosering van rifabutine verlaagd te worden tot 150 mg om de dag. Verhoogde monitoring van bijwerkingen bij patiënten die de combinatie therapie krijgen is aanbevolen.
Zidovudine	300 mg oraal dagelijks	300 mg oraal tweemaal daags	Geen significante verandering in kinetiek	Circa 32% ↓ in Cmax en AUC	Uit een omvangrijk gecontroleerd klinisch onderzoek is gebleken dat deze veranderingen geen klinische relevantie hebben.
ANTI-MYCOTICA					

Fluconazol [300 mg oraal dagelijks	100 mg oraal driemaal per week	82% ↑ AUC	Geen significante verandering in steady-state plasmaconcentraties	
Itraconazol	300 mg oraal dagelijks	200 mg oraal dagelijks	Geen data	70% tot 75% ↓ in Cmax en AUC	Itraconazol dient niet te worden gebruikt binnen twee weken na het stoppen met de behandeling met rifabutine.
Posaconazol	300 mg oraal dagelijks	400 mg oraal tweemaal daags	31% ↑ Cmax, 72% ↑ AUC	57% ↓ Cmax, 51% ↓ AUC	Posaconazol concentraties kunnen significant verlaagd worden in combinatie; om die reden dient gelijktijdig gebruik met posaconazol te worden vermeden tenzij de voordelen voor de patiënt opwegen tegen de risico's.
Voriconazol	300 mg oraal dagelijks	400 mg oraal tweemaal daags	195% ↑ Cmax, 331% ↑ AUC	Rifabutine (300 mg eenmaal daags) verlaagde de Cmax en AUC van voriconazol 200 mg tweemaal daags met respectievelijk 69% en 78%. Bij gelijktijdige toediening met rifabutine waren de Cmax en AUC van voriconazol 350 mg tweemaal daags 96% en 68% van de niveaus van voriconazol alleen bij 200	Als het voordeel opweegt tegen het risico kan rifabutine gelijktijdig worden toegediend met voriconazol indien de onderhouds- dosis voriconazol wordt verhoogd tot 5 mg/kg intraveneus elke 12 uur of wordt verhoogd van 200 mg tot 350 mg oraal elke 12 uur (100 mg tot 200 mg

				mg tweemaal daags. Bij een dosis voriconazol van 400 mg tweemaal daags waren de Cmax en AUC respectievelijk 104% en 87% hoger in vergelijking met voriconazol alleen bij 200 mg tweemaal daags.	oraal, elke 12 uur bij patiënten die minder dan 40 kg wegen). Zorgvuldige controle van het volledige bloedbeeld en bijwerkingen van rifabutine (bijv. uveïtis) wordt aanbevolen wanneer rifabutine gelijktijdig wordt toegediend met voriconazol.
ANTI-PCP (Pneumocystis carinii pneumonia)					
Dapson	300 mg oraal dagelijks	100 mg oraal dagelijks	Geen data	Circa 27% tot 40% ↓ in AUC	Onderzoek uitgevoerd onder HIV-geïnfecteerde patiënten (snelle en langzame acetylerders).
Sulfamethoxazol-Trimethoprim	300 mg oraal dagelijks	75-100 mg/kg/dag sulfamethoxazol; 15-20 mg/kg/dag trimethoprim oraal	Geen significante wijziging in Cmax en AUC	Approximately 15% to 20% ↓ in AUC	In een ander onderzoek vertoonde trimethoprim alleen (geen sulfamethoxazol) 14% ↓ in AUC en 6% ↓ in Cmax, maar dit werd niet klinisch significant beschouwd.
ANTI-MAC (Mycobacterium avium intracellulare complex)					
Azithromycine	300 mg oraal dagelijks	1,200 mg oraal dagelijks	Geen farmacokinetische interactie	Geen farmacokinetische interactie	Neutropenie is waargenomen bij patiënten die gelijktijdig azithromycine en rifabutine kregen. Ook al wordt neutropenie

					geassocieerd met het gebruik van rifabutine, een oorzakelijk verband met het gebruik van azithromycine is niet aangetoond.
Clarithromycine	150 mg oraal dagelijks	500 mg oraal tweemaal daags	Circa 77% ↑ in AUC	Circa 50% ↓ in AUC	Onderzoek uitgevoerd onder HIV-geïnfecteerde patiënten. De rifabutine dosering moet worden aangepast bij clarithromycine gebruik. (Zie rubrieken 4.2 en 4.4)
ANTI-TB (Tuberculose)					
Ethambutol	300 mg oraal dagelijks	1200 mg oraal dagelijks	Geen data	Geen significante verandering in AUC of Cmax	
Isoniazide	300 mg oraal dagelijks	5 mg/kg oraal dagelijks	Geen data	Farmacokinetiek niet beïnvloed	
OVERIGE					
Methadon	300 mg oraal dagelijks	20-100 mg oraal dagelijks	Geen data	Geen significant effect	
Orale anticonceptiva			Geen data	Geen data	Ten gevolge van inductie van het metabolisme kunnen lagere plasma spiegels niet worden uitgesloten. Patiënten worden aangeraden andere of aanvullende anticonceptie-methoden te gebruiken.
Tacrolimus	300 mg oraal dagelijks	0,1-0,15 mg/kg/dag oraal	Geen data	Geen data	Rifabutine kan de tacrolimus bloedconcentra-

					ties verlagen en daarom dienen tacrolimus bloedconcentraties te worden gemonitord en de dosering van tacrolimus eventueel te worden aangepast.
Theophylline	300 mg oraal dagelijks	5 mg/kg/dag oraal	Geen date	Geen significante verandering in AUC of Cmax in vergelijking met uitgangswaar- de	

AUC - Area under the Concentration vs. Time Curve

Cmax - Maximum serumconcentratie

** - geneesmiddel en active metaboliet

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens om de veiligheid tijdens zwangerschap en bij het geven van borstvoeding te beoordelen. Derhalve wordt gebruik van rifabutine bij zwangere vrouwen of bij vrouwen die borstvoeding geven ontraden.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen meldingen bekend van beïnvloeding door Mycobutin van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

4.8. Bijwerkingen

De onderstaande tabel vermeldt de bijwerkingen die zijn geïdentificeerd tijdens gecontroleerde klinische studies van rifabutine voor de profylactische behandeling van een MAC-infectie.

Geschatte frequenties van bijwerkingen zijn gerangschikt in overeenstemming met de volgende indeling: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($\geq 1/10.000$). Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	Pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Leukopenie
	Vaak	Anemie

	Soms	Agranulocytose Lymfopenie Granulocytopenie Neutropenie Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Rash
	Soms	Overgevoeligheid Bronchospasme Eosinofilie
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Dysgeusie
Oogaandoeningen	Soms	Uveïtis (zie rubriek 4.4) Afzettingen op de cornea
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid (Nausea)
	Soms	Braken
	Niet bekend	Diarree Dyspepsie Flatulentie Clostridium difficile colitis (zie rubriek 4.4) **
Lever- en galaandoeningen	Soms	Icterus Verhoogde leverenzymen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Huidverkleuring
	Niet bekend	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), Toxische epidermale necrolyse (TEN)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Myalgie
	Soms	Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Verkleuring van de urine
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Koorts
	Niet bekend	Hoofdpijn

Frequentie en ernst van haematologische reacties kan door gelijktijdige toediening van isoniazide toenemen (zie rubriek 4.5)

* Shock en colitis door *Clostridium difficile* zijn verplicht te vermelden bijwerkingen voor de farmacologische klasse; voor rifabutine zijn beide bijwerkingen noch in de klinische studies waargenomen noch spontaan gemeld.

***Milde tot ernstige Uveïtis is gerapporteerd (zie rubriek 4.4). Afzettingen in de cornea zijn gerapporteerd tijdens routinematig ophthalmologisch onderzoek bij sommige HIV positieve pediatrische patiënten. Het zijn kleine, bijna doorzichtige, perifere of centrale corneale afzettingen die geen klachten veroorzaken en geen invloed hebben op het gezichtsvermogen.

SCAR's van anti-tuberculose geneesmiddelen

Bijwerkingen met ernstige huidreacties (SCAR's), waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) zijn gemeld in associatie met het gebruik van anti-tuberculose geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Symptomen van intoxicatie:

Misselijkheid, braken en toenemende lethargie kunnen optreden korte tijd na inname van een te grote dosis, evenals bewusteloosheid bij ernstige aantasting van de lever. Bruinrode of oranje verkleuring van de huid, urine, zweet, sputum, speeksel, tranen en ontlasting is evenredig naar de toegediende dosis. Enkele uren na inname van een ernstige overdosering kunnen geelzucht en leververgroting optreden. Personen met een (voorafgaande) leverschade hebben een grotere kans op het ontwikkelen van meer uitgesproken leverfunctiestoornissen.

Behandeling van intoxicatie:

Bij intoxicatie is opname in een ziekenhuis geïndiceerd. In geval van een overdosis rifabutine moet zo snel mogelijk een lavage van de maag worden verricht, en dient geactiveerde kool in combinatie met een osmotisch laxans herhaald (iedere 2-4 uur) te worden toegediend. Bij sterke achteruitgang van de leverfunctie die meer dan 24 uur duurt, toepassen van hemodialyse. Bij patiënten met voorheen adequate leverfuncties, zal zeer waarschijnlijk herstel van de levergrootte en leverfunctie binnen 72 uur intreden. Intensieve ondersteunende maatregelen, zoals beademing, moeten worden aangewend en individuele symptomen moeten worden bestreden zodra deze optreden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibiotica, ATC-code: J04AB04.

In vitro bleek rifabutine werkzaam tegen laboratoriumstammen en klinische isolaten van *M. tuberculosis*. De MRC-waarden zijn afhankelijk van het gebruikte medium. *In vitro* en *in vivo* gegevens tonen aan dat er een grote mate van kruisresistentie bestaat tussen rifabutine en rifampicine.

Rifabutine bleek zowel werkzaam te zijn tegen niet-tuberculeuze (atypische) mycobacteriën, waaronder *M. avium*-intracellulaire (MAC) *in vitro*, als tegen infecties veroorzaakt door deze pathogenen bij immunodeficiënte muizen.

Het spectrum van rifabutine omvat zowel Gram-positieve als Gram-negatieve bacteriën en komt overeen met het spectrum van rifampicine.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Bij de mens wordt rifabutine snel geabsorbeerd en maximale plasmaconcentraties worden 2 tot 4 uur na orale toediening bereikt. De systemische beschikbaarheid van rifabutine na een orale dosis is relatief laag en vertoont een grote interindividuele variatie. De farmacokinetische eigenschappen van rifabutine bij eenmalige toediening van 300, 450 en 600 mg aan gezonde vrijwilligers, zijn lineair. Met deze doses ligt C_{max} tussen 0,4 en 0,7 µg/ml. De plasma-concentraties blijven tot circa 30 uur na de toediening boven de MIC-waarden voor *M. tuberculosis*.

Rifabutine wordt goed opgenomen in verschillende dierlijke organen met uitzondering van de hersenen. In het bijzonder waren de concentraties gemeten in menselijk longweefsel tot 24 uur na de toediening 5 - 10 maal hoger dan de plasmaconcentraties.

De hoge intracellulaire penetratie van rifabutine wordt weergegeven door de verhouding tussen de intracellulaire concentratie en plasma concentratie welke voor neutrofielen ± 9 bedraagt en voor monocytten ± 15 . Een hoge intracellulaire concentratie speelt waarschijnlijk een essentiële rol bij de werkzaamheid van rifabutine tegen intracellulaire pathogenen, zoals Mycobacteria. De eiwitbinding bedraagt 85 - 95%.

Rifabutine gebruik kan aanleiding geven to autoinductie van het rifabutine metabolisme. Echter het effect lijkt zich te stabiliseren gedurende de behandeling. Rifabutine wordt slechts in geringe mate met de urine uitgescheiden, in de urine worden voornamelijk metabolieten terug gevonden. Ongeveer de helft van de toegediende dosis wordt in de vorm van onveranderd rifabutine plus metabolieten uitgescheiden. Uitscheiding van rifabutine met de gal is aangetoond in dierproeven. In welke vorm rifabutine met de faeces wordt uitgescheiden is niet bekend.

Van de vijf metabolieten die zijn geïdentificeerd zijn de 25-O-deacetyl metaboliet en de 31-hydroxy metaboliet de meest voorkomende. De eerstgenoemde metaboliet is ongeveer even actief als de oorspronkelijke verbinding. De eliminatie-halfwaardetijd ($t_{1/2\beta}$) van rifabutine bij de mens bedraagt ongeveer 35 - 40 uur.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierstudies suggereren een potentiële vermindering van de mannelijke fertiliteit als gevolg van behandeling met rifabutine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Natriumlaurylsulfaat
Magnesiumstearaat
Silicagel
Capsule: gelatine, rood ijzeroxide, titaandioxide

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bekend.

6.3. Houdbaarheid

24 maanden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige glazen flessen met 30 of 100 capsules of doorzichtige PVC-Al blisterverpakking in kartonnen doos met 30 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 16740

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 1995
Datum van laatste verlenging: 17 juli 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 25 mei 2021

NLD 21D23