SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mycobutin 150 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel is 150 mg rifabutine per harde capsule.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules.
Rood-bruine harde capsules die een paars poeder bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mycobutin is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubriek 5.1):
- Preventie van MAC-infecties (Mycobacterium Avium intracellulare Complex) als monotherapie bij HIV-positieve patiënten met een CD4 lager dan 75/µl (zie rubriek 4.4).
- Behandeling van gedissemineerde vormen van MAC-infecties (Mycobacterium Avium intracellulare Complex) in combinatietherapie bij HIV-positieve patiënten met een CD_4 lager dan of gelijk aan 200/µl.
- Behandeling van multiresistente pulmonaire tuberculose.

Er dient rekening te worden gehouden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen en de lokale prevalentie van resistentie.

Volgens de criteria die algemeen aanvaard worden voor de behandeling van infecties met mycobacteriën, moet Mycobutin steeds toegediend worden in combinatie met andere antituberculeuze geneesmiddelen die niet tot de rifampicinegroep behoren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

<u>Dosering</u>

Volwassenen
- Preventie van MAC-infecties (monotherapie): een dosis van 300 mg (2 harde capsules) per dag.
- Behandeling van MAC-infecties (in combinatie met andere antibacteriële geneesmiddelen): 450 tot 600 mg (3 tot 4 harde capsules) per dag tot 6 maanden na het verkrijgen van negatieve culturen. Indien Mycobutin in combinatie met clarithromycine toegediend wordt bij de behandeling van MAC-infecties moet de dosering van Mycobutin gereduceerd worden tot 300 mg na de eerste maand van behandeling (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Behandeling van chronische, multiresistente pulmonaire tuberculose: 300 tot 450 mg (2 tot 3 harde capsules) per dag tot 6 maanden na het verkrijgen van negatieve culturen.

Volgens de criteria die algemeen aanvaard worden voor de behandeling van infecties met mycobacteriën, moet Mycobutin steeds toegediend worden in combinatie met andere antituberculeuze geneesmiddelen die niet tot de rifampicinegroep behoren.

Pediatrische patiënten
De tot op heden beschikbare gegevens zijn onvoldoende om het gebruik van Mycobutin bij kinderen aan te bevelen.

Bejaarde personen
Er is geen enkele specifieke aanpassing van de dosering vereist bij bejaarde personen.

Wijze van toediening

Mycobutin wordt oraal toegediend in één enkele inname, tijdens of buiten de maaltijden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor rifabutine, voor andere rifamycinen (bijvoorbeeld rifampicine) of voor één van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1.

Gezien het gebrek aan klinische ervaring bij kinderen en bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, mag Mycobutin niet toegediend worden aan deze patiënten.

Gelijktijdig gebruik met een suspensie voor injectie met verlengde afgifte die rilpivirine bevat, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alvorens een profylactische behandeling met Mycobutin te starten, moet een actieve ziekte die door pulmonaire tuberculose of door andere mycobacteriën veroorzaakt werd, uitgesloten worden. Het is mogelijk dat een profylactische behandeling van een MAC-infectie levenslang moet worden voortgezet.

Mycobutin kan de urine en eventueel ook de huid- en lichaamssecreties rood-oranje kleuren. Soepele contactlenzen kunnen blijvend gekleurd worden.

Een matige leverinsufficiëntie vereist geen aanpassing van de dosering. Een reductie van de dosering moet overwogen worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.
De dosering moet niet aangepast worden in geval van lichte tot matige nierinsufficiëntie. Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) moet de dosis met 50% verlaagd worden.

Het is aanbevolen het hemogram, het aantal trombocyten en de leverenzymen regelmatig te controleren tijdens de behandeling.
Zoals voor de meeste geneesmiddelen dient men voorzichtig te zijn in geval van significante wijziging van de leverfunctieparameters of in geval van wijzigingen in het hemogram; een stopzetting van de behandeling moet overwogen worden in geval van persisterende significante wijzigingen.

Indien Mycobutin in combinatie met clarithromycine toegediend wordt bij de behandeling van MAC-infecties, moet de dosering van Mycobutin gereduceerd worden tot 300 mg vanwege de toename van de plasmaconcentraties van Mycobutin (zie rubrieken 4.2 en 4.5).
Gezien de kans op het optreden van uveitis, moeten de patiënten nauwgezet gevolgd worden wanneer Mycobutin in combinatie met clarithromycine (of andere macroliden) en/of met fluconazol (of andere azolderivaten) wordt toegediend. In geval uveitis optreedt, moet de patiënt verwezen worden naar een oftalmoloog, en indien noodzakelijk moet de behandeling met Mycobutin onderbroken worden (zie ook rubrieken 4.8 en 4.5).
Uveitis geassocieerd met Mycobutin moet onderscheiden worden van andere oculaire complicaties ten gevolge van HIV-infectie.

HIV-protease-inhibitoren werken als substraten of inhibitoren van het door CYP450 3A4 gemedieerd metabolisme. Er zijn significante interacties bij combinatie van rifabutine met protease-inhibitoren.

Daarom is het aan te bevelen de situatie van de patiënt en zijn geneesmiddelenschema na te gaan alvorens beide geneesmiddelen gelijktijdig toe te dienen (zie ook rubriek 4.5).

Rifabutine is een CYP450 3A-inductor. Daarom wordt gelijktijdige toediening met antiretrovirale producten waaronder, maar niet beperkt tot bictegravir, elvitegravir, orale rilpivirine of doravirine en anti-hepatitis C-virus (HCV)-producten waaronder, maar niet beperkt tot sofosbuvir (alleen of in combinatie) niet aanbevolen vanwege de verwachte daling in de plasmaconcentraties van de antiretrovirale en anti-HCV-producten, hetgeen kan leiden tot verlies van de virologische respons en mogelijke ontwikkeling van resistentie (zie rubriek 4.5).

Voor verdere aanbevelingen wordt verwezen naar de meest recente voorschrijfinformatie van de antiretrovirale producten of kunt u contact opnemen met de betreffende fabrikant.

Gevallen van Clostridium difficile-geassocieerde diarree (CDAD) werden bij het gebruik van bijna alle antibiotica, met inbegrip van rifabutine, gemeld en hun ernst kan gaan van een lichte diarree tot een fatale colitis. Een antibioticabehandeling wijzigt de normale flora van de dikke darm en leidt tot een proliferatie van C. difficile.

C. difficile brengt toxines A en B voort die aan de ontwikkeling van CDAD bijdragen. De *C. difficile* stammen die hypertoxines voortbrengen, zijn verantwoordelijk voor een verhoogde morbiditeit en mortaliteit omdat de infecties ongevoelig kunnen zijn voor de antimicrobiële behandeling en een colectomie kunnen noodzaken. De mogelijkheid van een CDAD moet overwogen worden bij alle patiënten die na het gebruik van antibiotica een diarree vertonen.
Er moet een zorgvuldige medische anamnese uitgevoerd worden omdat CDAD werd gemeld die binnen de twee maanden na toediening van antibiotica kan optreden

Er zijn meldingen geweest van ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's, *severe cutaneous adverse reactions*), zoals syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) en acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP, *acute generalized exanthematous pustulosis*) met geneesmiddelen tegen tuberculose (zie rubriek 4.8). Indien patiënten huiduitslag ontwikkelen, dienen ze nauwlettend te worden gecontroleerd en dien(t)(en) verdacht(e) geneesmiddel(en) te worden gestaakt indien de laesies progressie vertonen. Vaststellen van het specifieke geneesmiddel is moeilijk, aangezien meerdere geneesmiddelen tegen tuberculose in combinatie gelijktijdig worden voorgeschreven. Met name voor DRESS, een mogelijk levensbedreigende multisystemische SCAR, kan de tijd tot het optreden van de eerste symptomen verlengd zijn. DRESS is een klinische diagnose en de klinische presentatie ervan blijft de basis voor de besluitvorming. Vroegtijdig staken van het verdachte geneesmiddel is essentieel vanwege de mortaliteit en viscerale betrokkenheid van het syndroom (bijv. lever, beenmerg of nieren).

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

Er is een inducerend effect van rifabutine aangetoond op de enzymen van het cytochroom P450, subgroep 3A. Mycobutin kan bijgevolg het metabolisme van geneesmiddelen waarbij deze enzymen tussenkomen, versnellen; in deze gevallen kan een verhoging van de dosis van deze geneesmiddelen nodig zijn. Op dezelfde wijze kan de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de werking van het cytochroom P450 3A competitief remmen, de circulerende concentraties van rifabutine verhogen.

Tabel 1 vat de resultaten van de interacties met rifabutine en van hun grootte-orde samen. De klinische betekenis van deze interacties en de daaruit volgende doseringsaanpassingen moeten worden gezien in functie van de bestudeerde populatie, van de ernst van de ziekte, van het geneesmiddelenschema van de patiënt en van hun vermoedelijke impact op de risico/voordeel-verhouding.

Mycobutin kan ook de activiteit reduceren van analgetica, coumarine-anticoagulantia en corticosteroïden, ciclosporine, digitalispreparaten (met uitzondering van digoxine), orale bloedsuikerverlagers, narcotische analgetica, fenytoïne en kinidine.

Warfarine
De doeltreffendheid van warfarine kan verminderd zijn, mogelijk door inductie van de metabolisatie van warfarine. Het toezicht op het antistollingseffect met behulp van de INR/protrombinetijd verhogen. De warfarinedosissen zullen eventueel moeten verhoogd worden in geval van concomitante toediening met rifabutine.

Analgetica (codeïne/morfine)
Rifabutine kan leverenzymen induceren die codeïne tot morfine metaboliseren en die morfine metaboliseren, en op die manier de serumconcentraties van codeïne en morfine en dus het analgetisch effect verminderen. De dosissen van codeïne/morfine zullen eventueel moeten verhoogd worden bij concomitante toediening met rifabutine.

Corticosteroïden
Rifampicine vermindert de activiteit van de corticosteroïden door hun metabolisatie te versnellen; een gelijkaardig effect kan zich voordoen met andere rifamycinen. De dosissen corticosteroïden zullen eventueel moeten verhoogd worden bij concomitante toediening met rifabutine.

Ciclosporine
De concomitante toediening van rifabutine kan de serumconcentraties van ciclosporine verminderen. De serumconcentraties van ciclosporine van dichtbij volgen; de dosissen ciclosporine zullen eventueel moeten verhoogd worden bij toevoeging van rifabutine aan de behandeling en zullen eventueel moeten verminderd worden bij het weglaten van rifabutine uit de behandeling.

Digitalispreparaten
Rifampicine kan de serumconcentraties van digitoxine verminderen door de metabolisatie van digitoxine te induceren, ofschoon een studie uitgevoerd bij gezonde personen een mogelijke andere verklaring heeft gesuggereerd, namelijk de inductie van intestinaal P-glycoproteïne. Aritmie, tekens en symptomen van hartinsufficiëntie en serumconcentraties van creatinine moeten van dichtbij gevolgd worden gedurende de concomitante toediening van beide producten. Een toename van de digoxinedosis zal waarschijnlijk noodzakelijk zijn.

Orale bloedsuikerverlagers
Rifabutine kan de plasmaconcentratie en vervolgens de farmacologische effecten van orale bloedsuikerverlagers gemetaboliseerd door CYP3A4 verminderen en zo een hyperglykemie veroorzaken. De bloedsuikerspiegel moet van dichtbij gevolgd worden en de dosering van de geneesmiddelen moet in functie daarvan aangepast worden.

Fenytoïne
Bij gelijktijdige toediening met rifabutine werd gemeld dat de klaring van fenytoïne met twee vermenigvuldigd was en dat zijn halfwaardetijd significant verminderd was. Klinisch toezicht en doseringsaanpassing zijn wenselijk in de mate waarin de doeltreffendheid kan verminderd zijn.

Kinidine
De kinidinedosissen zullen eventueel moeten verhoogd worden bij gelijktijdige toediening van kinidine en rifabutine. Het is belangrijk de aritmie te controleren gedurende de concomitante toediening van beide producten, teneinde een waarschijnlijke vermindering van de doeltreffendheid van kinidine te evalueren en na weglating van rifabutine een mogelijke toxiciteit van kinidine op te sporen.

Om elke eventuele interactie met de antacida te vermijden, moeten deze laatste minstens drie uur na Mycobutin toegediend worden.

Niettegenstaande rifabutine en rifampicine structurele gelijkenissen vertonen, laten hun fysicochemische eigenschappen (bv. ionisatie- en verdelingscoëfficiënten) significante verschillen veronderstellen qua biodistributie en CYP450 enzyminducerende kracht. De enzyminducerende eigenschappen van rifabutine zijn minder uitgesproken dan bij rifampicine. Volgens de gegevens zou rifabutine minder induceren dan rifampicine: de klinische impact zou minder belangrijk zijn bij een combinatiebehandeling met rifabutine dan met rifampicine.

Bij gelijktijdige toediening van isoniazide kunnen de frequentie en de ernst van leukopenie, neutropenie, trombocytopenie en anemie toenemen (zie ook rubriek 4.8).

Absorptie: verandering van de pH in de maag tengevolge van een progressie van het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), werd geassocieerd met een slechte absorptie van sommige geneesmiddelen gebruikt bij HIV-positieve patiënten (bv. rifampicine, isoniazide). Gegevens van serumconcentraties bij AIDS-patiënten in verschillende stadia (gebaseerd op CD_4-waarde) laten veronderstellen dat de absorptie van rifabutine niet wordt beïnvloed door de progressie van de HIV-aandoening (zie ook rubriek 5.2).

TABEL I: Studies betreffende de interacties met rifabutine

Genees-middelen die tegelijkertijd worden toegediend	**Effect op rifabutine**	**Effect op het geneesmiddel dat tegelijkertijd wordt toegediend**	**Opmerkingen**
ANTIRETROVIRALE GENEESMIDDELEN			
Amprenavir	2,9-voudige verhoging van AUC, 2,2-voudige verhoging van C_{max}	Geen significante wijziging van de farmacokinetiek	Een dosisverlaging van rifabutine van 50% wordt aanbevolen bij gecombineerde toediening met amprenavir. Een verhoogd toezicht van de bijwerkingen is gerechtvaardigd.
Atazanavir/ritonavir	48% ↑ van AUC, 149% ↑ van C_{max} van rifabutine. 990% ↑ van AUC, 677% ↑ van C_{max} van 25-O-desacetylrifabutine	Geen significante wijziging van de kinetiek.	Een dosisverlaging van rifabutine tot 150 mg per dag wordt aanbevolen. Patiënten moeten nauwlettend worden opgevolgd voor bijwerkingen van rifabutine.
Bictegravir	ND	AUC ↓ 38% C_{min} ↓ 56% C_{max} ↓ 20%	Hoewel het niet onderzocht is, wordt gelijktijdige toediening van rifabutine met Biktarvy (bictegravir/emtricitabine/tenofoviralafenamide) niet aanbevolen vanwege een verwachte daling van tenofoviralafenamide naast de gemelde daling van bictegravir.
Darunavir/ritonavir	Geen significante wijziging van de kinetiek	57% ↑ van AUC, 42% ↑ van C_{max} van darunavir.	Een dosisverlaging van rifabutine tot 150 mg per dag wordt aanbevolen. Patiënten moeten nauwlettend worden opgevolgd voor bijwerkingen van

	van rifabutine.[#] 881% ↑ van AUC, 377% ↑ van C_{max} van 25-O-desacetylrifabutine	66% ↑ van AUC, 68% ↑ van C_{max} van ritonavir.	rifabutine.
Delavirdine	ND	Vijfvoudige orale klaring die een significante verlaging van de gemiddelde minimale plasma-concentraties veroorzaakt (18±15 à 1,0±0,7 µM)	Studie uitgevoerd bij met HIV-i positieve patiënten. Rifabutine wordt niet aanbevolen bij patiënten aan wie om de 8 uur 400 mg delavirdinemesylaat werd toegediend.
Didanosine	Geen significante wijziging van de kinetiek	Geen significante wijziging van de steady-state kinetiek	
Dolutegravir	ND	Geen significante wijziging van de steady-state kinetiek van dolutegravir	
Doravirine	ND	50% ↓ van AUC 68% ↓ van C_{24} ↔ van C_{max}	Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, dient de dosering van doravirine te worden verhoogd volgens de instructies in de voorschrijfinformatie van producten die doravirine bevatten.
Elvitegravir/cobicistat	Geen significante wijziging van de kinetiek van rifabutine.[##] 525% ↑ van AUC, 384% ↑ van C_{max} van 25-O-desacetylrifabutine	Geen wijziging in elvitegravir behalve 67% ↓ van C_{min} van elvitegravir. Geen wijziging in de blootstelling aan cobicistat behalve 66% ↓ van C_{min} van cobicistat.	Gelijktijdige toediening van rifabutine met elvitegravir/cobicistat wordt niet aanbevolen vanwege een verwachte afname van de blootstelling aan elvitegravir (zie rubriek 4.4).
Etravirine	Geen significante wijziging van de kinetiek van rifabutine.	37% ↓ van AUC, 37% ↓ van C_{max} en 35% ↓ van C_{min}.	Er is geen dosisaanpassing van rifabutine nodig wanneer etravirine niet gelijktijdig wordt toegediend met een protease inhibitor (PI) booster (bijvoorbeeld ritonavir). Er werd geen interactie-studie uitgevoerd voor etravirine toegediend met een PI booster.
Fosamprenavir /ritonavir	64% ↑ van AUC **	35% ↑ van AUC en 36% ↑ van C_{max} C_{min}: geen effect (amprenavir)	Een dosisverlaging van rifabutine van ten minste 75% (tot 150 mg om de dag of 3 keer per week) wordt aanbevolen bij gecombineerde toediening met

			fosamprenavir
Indinavir	173% ↑van AUC, 134% ↑ van C_{max}	34% ↓ van AUC, 25% ↓ van C_{max}	Een dosisverlaging van rifabutine tot de helft van de standaarddosis en dosisverhoging van indinavir tot 1000 mg elke 8 uur worden aanbevolen wanneer rifabutine en indinavir gelijktijdig worden toegediend. Een verhoogd toezicht van de bijwerkingen wordt aanbevolen.
Lopinavir/ ritonavir	5,7-voudige verhoging van AUC, 3,4-voudige verhoging van C_{max} **	Geen significante wijziging van de farmacokinetiek van lopinavir	Een dosisverlaging van rifabutine van ten minste 75% van de gewoonlijke dosis van 300 mg/dag (dat wil zeggen een maximumdosis van 150 mg om de dag of 3 keer per week) wordt aanbevolen. Een verhoogd toezicht van de bijwerkingen is gerechtvaardigd. Een bijkomende dosisverlaging van rifabutine kan noodzakelijk zijn.
Saquinavir	ND	40%↓ van AUC	
Rilpivirine	ND	42% ↓ van AUC 48% ↓ van C_{min} 31% ↓ van C_{max}	Hoewel het niet onderzocht is, wordt gelijktijdige toediening van rifabutine met rilpivirine/tenofoviralafenamide/emtricitabine niet aanbevolen vanwege een verwachte daling van tenofoviralafenamide naast de gemelde daling van rilpivirine (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van rifabutine met rilpivirine suspensie voor injectie met verlengde afgifte is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Ritonavir	Viervoudige verhoging van AUC, 2,5-voudige verhoging van C_{max}	ND	Combinatie met ritonavir verhoogt het risico op bijwerkingen, met inbegrip van uveitis. Als een protease-inhibitor noodzakelijk is bij een patiënt die wordt behandeld met rifabutine, zal een andere stof dan ritonavir moeten worden overwogen (zie rubriek 4.4).
Tipranavir/ ritonavir	2,9-voudige verhoging van AUC, 1,7-voudige verhoging van C_{max}	Geen significante wijziging van de farmacokinetiek van tipranavir	Een therapeutische geneesmiddelcontrole van rifabutine wordt aanbevolen.
Zidovudine	Geen significante wijziging in kinetiek	Ongeveer 32% ↓ van C_{max} en AUC	Een grootschalige gecontroleerde klinische studie heeft bewezen dat deze wijzigingen klinisch niet significant zijn.
ANTI-HEPATITIS C-VIRUS (HCV)-GENEESMIDDELEN			
Sofosbuvir	ND	36% ↓ van C_{max} en 24% ↓ van AUC	Gelijktijdige toediening van rifabutine met sofosbuvir (alleen of in combinatie) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
ANTIMYCOTICA			
Fluconazol	82% ↑ van AUC	Geen significante wijziging van de steady-state	Patiënten die gelijktijdig rifabutine en fluconazol krijgen, moeten nauwgezet gevolgd worden (zie rubriek 4.4).

		plasmaconcentratie.	
Itraconazol	ND	70% en 75% ↓ van C_{max} en AUC	Eén rapport laat een kinetische interactie veronderstellen, die leidt tot een verhoging van de serumrifabutineconcentratie en een risico op uveitis in aanwezigheid van itraconazol.
Posaconazol	31% ↑ van C_{max}, 72% ↑ van AUC	43% ↓ van C_{max}, 49% ↓ van AUC	In geval van gelijktijdige toediening moeten de patiënten worden gevolgd voor ongewenste voorvallen die met de toediening van rifabutine worden geassocieerd.
Voriconazol	195% ↑ van C_{max}, 331% ↑ van AUC ***	Rifabutine (300 mg eenmaal per dag) leidde tot een vermindering van de C_{max} en de AUC van voriconazol met respectievelijk 69% en 78% bij toediening van een dosis van 200 mg tweemaal per dag). Tijdens gelijktijdige toediening met rifabutine waren de C_{max} en de AUC van voriconazol bij toediening van een dosis van 350 mg tweemaal per dag respectievelijk 96% en 68% van de waarden van alleen een toediening van 200 mg tweemaal per dag. Bij een dosis van 400 mg voriconazol tweemaal per dag waren de C_{max} en de AUC respectievelijk 104% en 87% hoger in vergelijking met alleen een toediening van 200 mg voriconazol tweemaal per dag.	Als de verwachte baten het gelopen risico overtreffen, kan rifabutine samen met voriconazol worden toegediend als de onderhoudsdosis van voriconazol tot 5 mg/kg IV om de 12 uur of 200 mg tot 350 mg oraal om de 12 uur wordt verhoogd (100 mg tot 200 mg oraal om de 12 uur voor patiënten die minder dan 40 kg wegen). Een nauwgezette controle van het volledige bloedbeeld en de met rifabutine verbonden ongewenste voorvallen (bijv. uveitis) wordt aanbevolen in geval van gelijktijdige toediening van rifabutine en voriconazol.

ANTI-PCP (Pneumocystis carinii pneumonia)

Dapson	ND	Ongeveer 27% tot 40% ↓ van AUC	Studie gedaan bij HIV-positieve patiënten (snelle en trage acetyleerders)
Sulfametho-xazol-Trimethoprim	Geen significante wijziging van C_{max} en AUC	Ongeveer 15% tot 20% ↓ van AUC	In een andere studie daalde enkel trimethoprim (niet sulfamethoxazol): 14% ↓ in AUC en 6% ↓ in C_{max}, maar deze dalingen werden als klinisch onbelangrijk beschouwd.

ANTI-MAC (Mycobacterium avium intracellulare complex)

Azithromycine	Geen farmacokine-tische inter-actie	Geen farmacokinetische interactie	
Clarithromy-cine	Ongeveer 77% ↑ van AUC	Ongeveer 50% ↓ van AUC	Studie gedaan bij HIV-positieve patiënten. De dosis van rifabutine moet aangepast worden bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

ANTI-TB (tuberculosis)			
Ethambutol	ND	Geen significante wijziging van AUC of C_{max}	
Isoniazide	ND	De farmacokinetiek blijft ongewijzigd	
Pyrazinamide	Geen significante wijziging van AUC of C_{max}	Geen significante wijziging van AUC of C_{max}	Geen dosisaanpassing nodig.
Bedaquiline	ND	Geen wijziging van de kinetiek van bedaquiline. 40% ↑ van totale blootstelling ($AUC_{0-\infty}$) van M2 en ongeveer 200% ↑ van piekconcentratie van M3-metabolieten van bedaquiline.	In geval van gelijktijdige toediening moeten de patiënten worden gevolgd voor ongewenste voorvallen die met de toediening van bedaquiline worden geassocieerd.
ORALE CONTRACEPTIVA			
Ethinylestradiol/norethisterone	ND	Ethinylestradiol: 20% ↓ van C_{max}, 35% ↓ van AUC. Norethisterone: 32% ↓ van C_{max}, 46% ↓ van AUC.	Patiënten dienen het advies te krijgen om andere aanvullende, niet-hormonale contraceptiemethoden te gebruiken.
ANDERE			
Methadon	ND	Geen significant effect	Geen zichtbaar effect van rifabutine noch op de piekconcentraties van methadon noch op de systemische blootstelling gebaseerd op de AUC (oppervlakte onder de curve). De kinetiek van rifabutine werd niet geëvalueerd.
Tacrolimus	ND	ND	Auteurs rapporteren dat rifabutine de minimum concentraties van tacrolimus vermindert.
Theofylline	ND	Geen significante wijziging van AUC of C_{max} vergeleken met beginfase.	

ND = No data (geen gegevens)
AUC = oppervlakte onder de concentratie/tijd-curve.
C_{max} = maximale serumconcentratie
** geneesmiddel en actieve metaboliet
*** voriconazol gedoseerd aan 400 mg tweemaal per dag
# rifabutin gedoseerd aan 300 mg eenmaal per dag wanneer het alleen werd toegediend en aan 150 mg eenmaal om de dag bij gelijktijdig gebruik van darunavir/ritonavir
rifabutin gedoseerd aan 300 mg eenmaal per dag wanneer het alleen werd toegediend en aan 150 mg eenmaal om de dag bij gelijktijdig gebruik van elvitegravir/cobicistat

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gezien het gebrek aan informatie bij de zwangere vrouw, mag Mycobutin als voorzorgsmaatregel niet toegediend worden aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, ook al kon bij dit geneesmiddel geen teratogeniteit aangetoond worden in dieronderzoek (zie rubriek 5.3).

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

Aangezien visusstoornissen zijn gemeld na behandeling met rifabutine, moeten de patiënten gewaarschuwd worden in verband met het besturen van voertuigen en het bedienen van gevaarlijke machines.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in combinatie met een rifabutinebehandeling. De frequentiegroepen worden gedefinieerd met behulp van de volgende conventie:
Zeer vaak (≥ 1/10) ; *vaak* (≥ 1/100, < 1/10) ; *soms* (≥ 1/1 000, < 1/100) ; *zelden*: ≥1/10 000, <1/1 000; *zeer zelden*: <1/10 000) en *frequentie niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De bijwerkingen die zijn vastgesteld in het kader van de geneesmiddelenbewaking staan *cursief* gedrukt.

Systeem/organ anklasse	**Zeer vaak (≥ 1/10)**	**Vaak (≥ 1/100, < 1/10)**	**Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**	**Zeer zelden (< 1/10.000)**	**Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
Infecties en parasitaire aandoeningen						*griepaal syndroom*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen *	leukopenie	anemie	pancytopenie, agranulocytose, lymfopenie, granulocytopenie, neutropenie, thrombocytopenie			*hemolyse*
Immuunsysteemaandoeningen		rash	overgevoeligheid, bronchospasme, eosinofilie			*anafylactische shock*[‡]
Oogaandoeningen		uveitis [†]	cornea-afzettingen [§]			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen						*pijn op de borst met dyspneu*
Maagdarmstelselaandoeningen		misselijkheid	braken	diarree veroorzaakt door *Clostridium difficile*	verkleuring van de tong, verkleuring van de tanden	
Lever- en galaandoeningen			icterus, toename van de leverenzymen		abnormale leverfunctie, pseudo-icterus (gele verkleuring van de huid met normale bilirubineconcentraties) bij	*hepatitis*

Systeem/organklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
					gebruik van hoge dosissen	
Huid- en onderhuidaandoeningen			ontkleuring van de huid	erytheem, pigmentatie van de huid (dit effect is frequenter in geval van hogere dosissen en langdurige behandelingen)		*syndroom van Stevens-Johnson, syndroom van Lyell, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		myalgie	artralgie			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				koorts		*beklemd gevoel op de borst*

* De frequentie en de ernst van deze effecten kan verhoogd worden door de concomitante toediening van isoniazide (zie ook rubriek 4.5).
† Uveitis: reversibele gevallen van matige tot ernstige uveitis werd minder frequent gemeld wanneer Mycobutin wordt toegediend in dosissen van 300 mg in monotherapie ter preventie van MAC-infecties, dan wanneer Mycobutin toegediend wordt in combinatie met clarithromycine voor de behandeling van MAC-infecties (zie rubriek 4.4).
§ Cornea-afzettingen: kleine, perifere en centrale, asymptomatische, bijna transparante cornea-afzettingen. Ze hebben geen invloed op de visus en zijn frequenter bij langdurige behandeling.
‡ Anafylactische shock is opgetreden met andere antibiotica van dezelfde klasse.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In geval van overdosering dient een maagspoeling te worden uitgevoerd en een behandeling met diuretica te worden ingesteld. Een symptomatische behandeling en toezicht in een gespecialiseerde dienst zijn noodzakelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antituberculeuze geneesmiddelen, ATC-code: J04AB04.

Men heeft aangetoond dat rifabutine het DNA-afhankelijke RNA-polymerase inhibeert bij bepaalde gevoelige stammen van procaryote organismen (*Escherichia coli* en *Bacillus subtilis*) maar niet bij cellen van zoogdieren. Rifabutine verhindert de incorporatie van thymidine in het DNA van rifampicineresistente *M. tuberculosis*; dit laat veronderstellen dat rifabutine eveneens de synthese van DNA kan inhiberen, wat zijn activiteit tegenover rifampicineresistente organismen zou kunnen verklaren.

Rifabutine is *in vitro* vooral actief tegen laboratoriumkiemen en tegen geïsoleerde klinische kiemen van *M. tuberculosis*. *In vitro* studies die tot op heden werden uitgevoerd, hebben aangetoond dat ongeveer een derde tot de helft van de *M. tuberculosis*-stammen die rifampicineresistent zijn, gevoelig zijn voor rifabutine. Dit wijst op een onvolledige kruisresistentie tussen de twee antibiotica.
De *in vivo* activiteit van rifabutine bij experimentele infecties veroorzaakt door *M. tuberculosis*, ligt ongeveer 10 maal hoger dan deze van rifampicine; deze resultaten stemmen overeen met de resultaten van de *in vitro* testen.

Rifabutine is actief tegen niet-tuberculeuze (aspecifieke) mycobacteriën, met inbegrip van *M. avium-intracellulare* (MAC), zowel bij *in vitro* testen als bij experimentele infecties die door deze kiemen werden veroorzaakt bij muizen met een geïnduceerde immuundeficiëntie.
Het spectrum van rifabutine omvat Gram-positieve bacteriën, zoals de stafylokokken en de streptokokken, alsook een reeks van Gram-negatieve bacteriën, in het bijzonder Haemophilus, Neisseria, Helicobacter en enkele intracellulaire pathogenen zoals Chlamydia en Legionella.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

<u>Absorptie / lineaire kinetiek</u>
Bij de mens wordt rifabutine snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentraties worden ongeveer 2 tot 4 uur na de orale toediening bereikt. De farmacokinetiek van rifabutine is lineair na toediening van unieke dosissen van 300, 450 en 600 mg aan gezonde vrijwilligers. Bij deze dosissen varieert de C_{max} van ongeveer 0,4 tot 0,7 µg/ml. De plasmaconcentraties blijven tot ongeveer 30 uur na de toediening hoger dan de MIC voor *M. tuberculosis*.

Verandering van de pH in de maag tengevolge van een progressie van het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) werd geassocieerd met een slechte absorptie van sommige geneesmiddelen gebruikt bij HIV-positieve patiënten (bv. rifampicine, isoniazide). Gegevens van serumconcentraties bij AIDS-patiënten in verschillende stadia (gebaseerd op CD_4-waarde) laten veronderstellen dat de absorptie van rifabutine niet wordt beïnvloed door progressie van de HIV-aandoening (zie ook rubriek 4.5).

<u>Distributie</u>
Rifabutine wordt in ruime mate verspreid in de verschillende organen, met uitzondering van de hersenen. Meer in het bijzonder zijn de concentraties die in het longweefsel bij de mens tot 24 uur na de toediening worden gemeten, ongeveer 5 tot 10 maal hoger dan de plasmaconcentraties.

De intracellulaire penetratie van rifabutine is zeer hoog, zoals aangetoond wordt door de verhouding tussen de intra-/extracellulaire concentratie; deze bedraagt ongeveer 9 voor de neutrofielen en 15 voor de monocyten, allebei van humane oorsprong.
Deze hoge intracellulaire concentraties spelen waarschijnlijk een cruciale rol bij het behoud van de efficiëntie van rifabutine tegen intracellulaire pathogene kiemen zoals de mycobacteriën.

Eliminatie
Rifabutine en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk geëlimineerd via de urine. Tussen de vijf metabolieten die tot op heden werden geïdentificeerd, zijn de meest belangrijke de 25-O-deacetyl- en de 31-hydroxy-derivaten. Het 25-O-deacetylderivaat heeft een activiteit die vergelijkbaar is met deze van het moederproduct.
De eliminatiehalfwaardetijd van rifabutine ($t_{1/2}\beta$) bedraagt bij de mens ongeveer 35 tot 40 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens geregistreerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de harde capsule: microkristallijne cellulose, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat, silicagel.
Harde capsule zelf: gelatine, rood ijzeroxide, titaandioxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er is geen enkele fysicochemische onverenigbaarheid bekend.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15 – 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 30 of 100 harde capsules in PVC/Aluminium blisterverpakking.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Pfizer NV/SA, Pleinlaan 17, 1050 Brussel.

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE173065

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 januari 1996
Datum van laatste hernieuwing: 6 oktober 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2026
Goedkeuringsdatum: 03/2026