

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mycobutin 150 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält 150 mg Rifabutin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Rot-braune Hartkapsel gefüllt mit violettem Pulver

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Mycobutin wird angewendet zur:

- Prophylaxe von Infektionen durch *Mycobacterium avium complex* (MAC) in HIV-Patienten mit CD4-Zellzahl von weniger als 50/mm<sup>3</sup>.
- Behandlung von MAC-Infektionen, immer in Kombination mit weiteren antimykobakteriellen Arzneimitteln.
- Behandlung von Tuberkulose, immer in Kombination mit anderen Tuberkulostatika, die nicht zur Rifamycin-Gruppe gehören.

Die allgemein anerkannten Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen und speziell antimykobakteriellen Wirkstoffen bei der Prophylaxe und Behandlung mykobakterieller Infektionen sind zu beachten (Siehe Abschnitt 4.4).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### Erwachsene

Mycobutin als Monotherapie:

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

Mycobutin in der Kombinationstherapie:

- Behandlung einer MAC-Infektion: 300 mg (2 Hartkapseln) täglich bis zu 6 Monate nach Erreichen negativer Kulturen.
- Behandlung von Tuberkulose: Erwachsene: 300 mg Rifabutin (2 Hartkapseln) täglich.

Eine Dosisanpassung von Mycobutin kann bei HIV-Patienten, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, insbesondere wenn diese Ritonavir oder Cobicistat enthält, erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

##### Kinder und Jugendliche

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

##### Ältere Patienten

Für ältere Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen.

##### Leberinsuffizienz

Eine leichte bis mäßige Verschlechterung der Leberwerte erfordert keine Dosisreduktion. Bei Patienten mit schweren Leber-

schäden kann eine Dosisreduktion auf 150 mg Rifabutin einmal täglich notwendig sein.

##### Niereninsuffizienz

Eine leichte bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion erfordert keine Dosisanpassung. Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) erfordern eine Dosisreduktion auf 150 mg Rifabutin einmal täglich.

##### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Mycobutin kann als tägliche Einzeldosis unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Einnahme von Mycobutin sollte jeden Tag ungefähr zur gleichen Tageszeit erfolgen, sodass der Abstand zwischen den Einzeldosen etwa 24 Stunden beträgt.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Rifamycine (z. B. Rifampicin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Mycobutin darf bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wie Verschlussikterus, aktiver Leberzirrhose und akuter Hepatitis nicht angewendet werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin und Ritonavir als antiretrovirales Arzneimittel (600 mg zweimal täglich) ist kontraindiziert wegen erhöhter Serumkonzentrationen von Rifabutin und des Risikos von Nebenwirkungen, einschließlich Uveitis (siehe Abschnitt 4.5). Zur Anwendung von Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik von HIV- und HCV-Proteaseinhibitoren in Kombination mit Rifabutin siehe Abschnitt 4.5 und die entsprechenden Fachinformationen der gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitoren.
- Gleichzeitige Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir und Sofosbuvir/Ledipasvir.
- Gleichzeitige Anwendung mit Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofoviralafenamid,
- Gleichzeitige Anwendung mit Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofovirdisoproxil,
- Gleichzeitige Anwendung mit Rilpivirin Depot-Injektionssuspension.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bevor die Anwendung von Mycobutin zur Prophylaxe begonnen wird, sollte ausgeschlossen werden, dass eine aktive Infektion durch *Mycobacterium tuberculosis* oder andere Mykobakterien vorliegt.

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

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

Die Behandlung muss gegebenenfalls abgebrochen werden, wenn dauerhaft signifikante

Veränderungen dieser Laborparameter auftreten.

Wenn Rifabutin in Kombination mit Arzneimitteln, die die Plasmakonzentrationen von Rifabutin erhöhen können, wie zum Beispiel Atazanavir, Ritonavir, Clarithromycin oder Fluconazol gegeben wird (siehe Abschnitt 4.5), sollten die Patienten hinsichtlich einer möglicherweise auftretenden Uveitis sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei Verdacht auf Uveitis sollte ein Augenarzt hinzugezogen und, falls erforderlich, die Behandlung mit Rifabutin eingestellt werden.

Rifabutin ist ein CYP450 3A Induktor. Daher wird die gleichzeitige Anwendung mit antiretroviralen Produkten, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Bictegravir, Rilpivirin oder Doravirin, aufgrund der erwarteten Abnahme der Plasmakonzentrationen der antiretroviralen Arzneimittel, die zu einem Verlust des virologischen Ansprechens und einer möglichen Resistenzentwicklung führen kann, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Rifabutin kann die Plasmakonzentrationen von Cobicistat und Elvitegravir verringern. Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin mit Cobicistat und Elvitegravir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 und entsprechende Fachinformationen von Cobicistat und Elvitegravir).

Die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva kann während der Behandlung mit Rifabutin herabgesetzt sein. Die Patientinnen sollten daher angewiesen werden, andere schwangerschaftsverhütende Maßnahmen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Rifabutin, wurde über das Auftreten von *Clostridioides difficile*-assoziierten Diarrhöen (CDAD) berichtet. Von der Ausprägung her reichen diese von leichtem Durchfall bis hin zu einer Kolitis mit letalem Ausgang. Eine Therapie mit Antibiotika verändert die normale Darmflora, was zu einer Überwucherung mit *C. difficile* führen kann. Eine CDAD muss daher bei allen den Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen nach einer Antibiotikaaanwendung eine Diarrhö auftritt. Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine CDAD bis zu 2 Monate nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann.

Im Zusammenhang mit Antituberkulose-Medikamenten wurde über schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Sollten Patienten eine Hautreaktion entwickeln, sollten diese engmaschig überwacht sowie bei Fortschreiten der Läsionen das mutmaßlich damit im Zusammenhang stehende Arzneimittel abgesetzt werden. Die Identifizierung des bestimmten Medikaments ist schwierig,

# Mycobutin 150 mg Hartkapseln



da mehrere Antituberkulose-Medikamente gleichzeitig verschrieben werden können. Insbesondere kann beim DRESS-Syndrom, einem multisystemischen, möglicherweise lebensbedrohlichen SCAR, die Zeit bis zum Auftreten der ersten Symptome verlängert sein.

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

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Rifabutin induziert Enzyme der Cytochrom-450-3A-Unterfamilie. Dadurch kann der Metabolismus anderer Stoffe, die über dieses Enzymsystem verstoffwechselt werden, beschleunigt und deren Wirkung vermindert bzw. verkürzt werden. Bei Stoffen mit enger therapeutischer Breite ist nach Beginn und nach Absetzen einer Rifabutin-Therapie die Dosierung anzupassen.

Rifabutin ist ein milder bis moderater P-Glykoprotein (P-gp)-Induktor und kann die Ab-

sorption und die Distribution von P-gp-Substraten ändern.

Einige Wirkstoffe, die das CYP3A-Isoenzym hemmen, können die Plasmakonzentration von Rifabutin signifikant erhöhen. Daher ist eine sorgfältige Überwachung auf Rifabutin-assoziierte unerwünschte Ereignisse bei Patienten, die ebenfalls CYP3A-Inhibitoren wie Ritonavir, Cobicistat, Fluconazol und Clarithromycin erhalten, erforderlich. Eine Dosisanpassung von Rifabutin kann bei Patienten, die gleichzeitig CYP3A-Inhibitoren erhalten, erforderlich sein.

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

Daneben kann Rifabutin auch die Aktivität von Analgetika, Antikoagulantien, Kortikosteroiden, Ciclosporin, Cotrimoxazol, Digitalis (außer Digoxin), Dapson, oralen Antidiabetika, Opiaten, Phenytoin und Chinidin vermindern.

Die folgende Tabelle fasst die potentiellen Wechselwirkungen von Rifabutin zusammen. Diese Liste der Wechselwirkungen mit Rifabutin ist nicht als vollständig anzusehen. Vielmehr stellt sie eine Auswahl bestimmter Wirkstoffgruppen mit potentiell klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen dar.

Siehe Tabelle

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

### Fertilität

Beeinträchtigungen der Fertilität der behandelten Tiere beruhen möglicherweise auf durch hohe Dosen Rifabutin verursachten Veränderungen der Fortpflanzungsorgane.

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

Die Verträglichkeit von Mycobutin in Kombinationsschemata wurde mit einer Tagesdosis bis zu 600 mg untersucht. Hierbei

Rifabutin-Interaktionsstudien			
Gleichzeitig eingesetzte Wirkstoffe	Auswirkungen auf Rifabutin	Auswirkung auf den gleichzeitig angewendeten Wirkstoff	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
<b>Antiretrovirale Mittel</b>			
Atazanavir	2,1-facher Anstieg der AUC, 1,2-facher Anstieg von C <sub>max</sub>	Keine signifikanten Veränderungen in der Kinetik	Eine Verringerung der Rifabutin-Dosis auf 150 mg täglich wird empfohlen. Die Patienten sollten engmaschig auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden.
Atazanavir/ Ritonavir	1,5-facher Anstieg der AUC, 2,5-facher Anstieg von C <sub>max</sub>	Keine signifikanten Veränderungen	Eine Verringerung der Rifabutin-Dosis auf 150 mg täglich wird empfohlen. Die Patienten sollten engmaschig auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden.
Bictegravir/ Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin	Wechselwirkung nicht untersucht	Bictegravir: 38 % Abnahme der AUC, 56 % Abnahme von C <sub>min</sub> , 20 % Abnahme von C <sub>max</sub> Tenofoviralfenamid: Wechselwirkung nicht untersucht Erwartet: Abnahme der Plasmakonzentration (Induktion von P-gp) Emtricitabin: Wechselwirkung nicht untersucht	Obwohl nicht untersucht, wird die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin mit Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid aufgrund einer erwarteten Abnahme von Tenofoviralfenamid zusätzlich zur berichteten Reduktion von Bictegravir nicht empfohlen.
Cobicistat	Keine signifikante Veränderung der Rifabutin-Kinetik 5,25-facher Anstieg der AUC, 3,8-facher Anstieg von C <sub>max</sub> von 25-O-Desacetyl-Rifabutin	Keine signifikanten Veränderungen von AUC und C <sub>max</sub> 66 % Abnahme von C <sub>min</sub>	Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin und Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 und entsprechende Fachinformationen von Cobicistat).
Darunavir/ Ritonavir	Keine signifikante Veränderung der Rifabutin-Kinetik 9,8-facher Anstieg der AUC, 4,8-facher Anstieg von C <sub>max</sub> von 25-O-Desacetyl-Rifabutin	57 % Anstieg der AUC, 42 % Anstieg von C <sub>max</sub>	Eine Verringerung der Rifabutin-Dosis auf 150 mg täglich wird empfohlen. Die Patienten sollten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden. Eine weitere Dosisreduktion von Rifabutin kann notwendig werden.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

Rifabutin-Interaktionsstudien			
Gleichzeitig eingesetzte Wirkstoffe	Auswirkungen auf Rifabutin	Auswirkung auf den gleichzeitig angewendeten Wirkstoff	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
<b>Antiretrovirale Mittel</b>			
Didanosin	Keine signifikanten Veränderungen der Kinetik	Keine signifikanten Veränderungen in der Steady-State-Kinetik	Keine Dosisanpassung erforderlich
Dolutegravir Dolutegravir/ Rilpivirin	Keine signifikanten Veränderungen der Kinetik	Dolutegravir: Keine signifikanten Veränderungen in AUC und $C_{max}$ , 30 % Abnahme von $C_{min}$  Rilpivirin (25 mg): 42 % Abnahme der AUC, 48 % Abnahme der $C_{min}$ , 31 % Abnahme der $C_{max}$  Rilpivirin (50 mg): 16 % Anstieg der AUC, keine signifikante Änderung von $C_{min}$ , 43 % Anstieg von $C_{max}$ im Vergleich zu 25 mg Rilpivirin einmal täglich alleine	Keine Dosisanpassung von Rifabutin erforderlich  Die gleichzeitige Anwendung mit Dolutegravir/ Rilpivirin kann die Rilpivirin-Plasmakonzentration signifikant erniedrigen. Eine Rilpivirin-Dosisanpassung kann erforderlich sein. Die Fachinformation von Dolutegravir/ Rilpivirin sollte zu Rate gezogen werden.
Doravirin	Wechselwirkung nicht untersucht.	Keine Veränderung von $C_{max}$ , 50 % Abnahme der AUC, 68 % Abnahme von $C_{min}$	Wenn die gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, sollte die Doravirindosis erhöht werden, wie in der Fachinformation von Doravirin-haltigen Produkten ausgewiesen.
Efavirenz	38 % Abnahme der AUC, 32 % Abnahme von $C_{max}$	Keine signifikanten Veränderungen in der Kinetik	Erhöhung der Tagesdosis von Rifabutin um 50 %
Elvitegravir/ Cobicistat	Keine signifikanten Veränderungen der Rifabutin – Kinetik  5,25-facher Anstieg der AUC, 3,8-facher Anstieg von $C_{max}$ von 25-O-Desacetyl-Rifabutin	Elvitegravir: Keine Veränderung von $C_{max}$ , 21 % Abnahme der AUC, 67 % Abnahme von $C_{min}$  Cobicistat: Keine signifikante Veränderung der AUC und von $C_{max}$ , 66 % Abnahme von $C_{min}$	Die gleichzeitige Anwendung von Elvitegravir/ Cobicistat und Rifabutin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und entsprechende Fachinformationen von Elvitegravir/ Cobicistat).
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Wechselwirkung nicht untersucht.	Emtricitabin: Wechselwirkung nicht untersucht.  Tenofoviridisoproxil: Wechselwirkung nicht untersucht.  Erwartet: Abnahme der Plasmakonzentration von Tenofovir (P-gp Induktion).	Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil und Rifabutin wird nicht empfohlen.
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralaftamid  Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil	Keine signifikante Veränderung der Kinetik	Rilpivirin (25 mg): 42 % Abnahme der AUC, 48 % Abnahme der $C_{min}$ , 31 % Abnahme der $C_{max}$  Rilpivirin (50 mg): AUC: 16 % Anstieg der AUC, keine signifikante Veränderung von $C_{min}$ , 43 % Anstieg von $C_{max}$ im Vergleich zu 25 mg Rilpivirin täglich alleine  Tenofoviralaftamid/ Tenofoviridisoproxil: Wechselwirkungen wurden nicht untersucht (P-gp Induktion).  Emtricitabin: Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Odefsey (Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralaftamid) und Rifabutin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).  Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera (Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil) und Rifabutin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fortsetzung der Tabelle

Rifabutin-Interaktionsstudien			
Gleichzeitig eingesetzte Wirkstoffe	Auswirkungen auf Rifabutin	Auswirkung auf den gleichzeitig angewendeten Wirkstoff	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
<b>Antiretrovirale Mittel</b>			
Etravirin	17 % Abnahme der AUC, 10 % Abnahme der $C_{max}$ von Rifabutin  17 % Abnahme der AUC, 15 % Abnahme der $C_{max}$ von 25-O-Desacetyl-Rifabutin	37 % Abnahme der AUC, 37 % Abnahme von $C_{max}$	Keine Dosisanpassung von Rifabutin notwendig, wenn Etravirin nicht gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird.  Die Kombination von Etravirin mit einem geboosterten Protease-Inhibitor (PI) und Rifabutin sollte mit Vorsicht angewendet werden, da das Risiko einer Verringerung der Etravirin-Exposition und der Erhöhung der 25-O-Desacetyl-Rifabutin-Exposition besteht. Die engmaschige Überwachung des virologischen Ansprechens und Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen wird empfohlen.
Fosamprenavir/ Ritonavir	64 % Anstieg der AUC**	35 % Anstieg der AUC, 36 % Anstieg von $C_{max}$ , keine Auswirkungen auf $C_{max}$ (Amprenavir)	Eine Verringerung der Rifabutin-Dosis auf 150 mg täglich wird empfohlen. Die Patienten sollten engmaschig auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden.
Indinavir	173 % Anstieg der AUC, 134 % Anstieg von $C_{max}$	34 % Abnahme der AUC, 25 % Abnahme von $C_{max}$	Eine Verringerung der Rifabutin-Dosis auf 150 mg täglich und eine Erhöhung der Indinavir-Dosis auf 1.000 mg alle 8 Stunden bei gleichzeitiger Anwendung von Rifabutin und Indinavir wird empfohlen. Die Patienten sollten engmaschig auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden.
Lopinavir/ Ritonavir	5,7-facher Anstieg der AUC, 3,4-facher Anstieg von $C_{max}$ **	Keine signifikante Veränderung der Kinetik von Lopinavir	Eine Verringerung der Rifabutin-Dosis auf 150 mg täglich wird empfohlen. Die Patienten sollten engmaschig auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Eine weitere Dosisreduktion von Rifabutin kann notwendig werden.
Maraviroc	Wechselwirkung nicht untersucht.	17 % Abnahme der AUC, 21 % Abnahme von $C_{max}$ , 30 % Abnahme von $C_{min}$	Keine Dosisanpassung von Rifabutin erforderlich.  Eine Dosisanpassung von Maraviroc kann erforderlich sein. Die Fachinformation von Maraviroc sollte zu Rate gezogen werden.
Nevirapin	17 % Anstieg der AUC, 28 % Anstieg der $C_{max}$ ,  24 % Anstieg der AUC, 29 % Anstieg von $C_{max}$ von 25-O-Desacetyl-Rifabutin	Keine signifikanten Veränderungen in der Kinetik	Keine Dosisanpassung erforderlich. Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter von Rifabutin und Nevirapin beobachtet. Jedoch kann es wegen einer hohen interindividuellen Variabilität bei einigen Patienten zu einem beträchtlichen Anstieg der Rifabutin-Konzentration und einem daraus resultierenden erhöhten Risiko einer Rifabutin-Toxizität kommen. Die Patienten sollten engmaschig auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten.
Rilpivirin (25 mg) Rilpivirin (600/ 900 mg Depot-Injektionssuspension)	Keine signifikanten Veränderungen der Kinetik von Rifabutin und 25-O-Desacetyl-Rifabutin	42 % Abnahme der AUC, 31 % Abnahme von $C_{max}$ , 48 % Abnahme von $C_{min}$	Eine Dosisanpassung von Rilpivirin kann notwendig sein. Die Rilpivirin-Fachinformation sollte zu Rate gezogen werden.  Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin und Rilpivirin Depot-Injektionssuspension ist kontra-indiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Rifabutin-Interaktionsstudien			
Gleichzeitig eingesetzte Wirkstoffe	Auswirkungen auf Rifabutin	Auswirkung auf den gleichzeitig angewendeten Wirkstoff	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
<b>Antiretrovirale Mittel</b>			
Ritonavir	4-facher Anstieg der AUC, 2,5-facher Anstieg von $C_{max}$	Wechselwirkung nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir als antivirales Arzneimittel ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).  Bei Komedikation mit Ritonavir kann das Risiko von Nebenwirkungen, einschließlich Uveitis, erhöht sein. Wenn ein Proteasehemmer bei einem Patienten unter Rifabutin-Therapie erforderlich ist, sollte ein anderes Medikament als Ritonavir ausgewählt werden.
Raltegravir	Wechselwirkung nicht untersucht.	19 % Anstieg der AUC, 39 % Anstieg von $C_{max}$ , 20 % Abnahme von $C_{min}$	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Saquinavir/ Ritonavir	Rifabutin: 86 % Anstieg von $C_{max}$ , 53 % Anstieg der AUC  Rifabutin + 25-O-Desacetyl-rifabutin-Metabolit: 130 % Anstieg von $C_{max}$ , 134 % Anstieg der AUC	15 % Abnahme von $C_{max}$ , 13 % Abnahme der AUC	Eine Verringerung der Rifabutin-Dosis auf 150 mg täglich wird empfohlen.  Die Patienten sollten engmaschig auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Eine weitere Dosisreduktion von Rifabutin kann notwendig werden.
Tipranavir/ Ritonavir	190 % Anstieg der AUC, 70 % Anstieg von $C_{max}$ von Rifabutin  21-facher Anstieg der AUC 3,2-facher Anstieg der $C_{max}$ von 25-O-Desacetyl-Rifabutin	Keine signifikante Veränderung der Kinetik von Tipranavir	Eine Verringerung der Rifabutin-Dosis auf 150 mg täglich wird empfohlen. Die Patienten sollten engmaschig auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden.
Zidovudin	Keine signifikanten Veränderungen der Kinetik	Ca. 32 % Abnahme von $C_{max}$ und AUC	Eine große kontrollierte klinische Studie hat gezeigt, dass diese Veränderungen ohne klinische Relevanz sind.
<b>Antivirale Mittel (für Hepatitis C)</b>			
Sofosbuvir	Wechselwirkung nicht untersucht.	36 % Abnahme von $C_{max}$ , 24 % Abnahme der AUC	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Sofosbuvir/ Ledipasvir	Wechselwirkung nicht untersucht.	Sofosbuvir: 36 % Abnahme von $C_{max}$ , 24 % Abnahme der AUC  Ledipasvir: Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: Abnahme der Plasmakonzentrationen von Ledipasvir.	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Sofosbuvir/ Velpatasvir	Wechselwirkung nicht untersucht.	Sofosbuvir: 36 % Abnahme von $C_{max}$ , 24 % Abnahme der AUC  Velpatasvir: Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: Abnahme der Konzentration von Velpatasvir	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir	Wechselwirkung nicht untersucht.	Sofosbuvir: 36 % Abnahme von $C_{max}$ , 24 % Abnahme der AUC  Velpatasvir und Voxilaprevir: Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: Abnahme der Konzentrationen von Velpatasvir und Voxilaprevir	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>Antimykotika</b>			
Fluconazol	88 % Anstieg von $C_{max}$ , 82 % Anstieg der AUC	Keine signifikante Änderung der Plasmakonzentration im Steady State	Die Patienten sollten engmaschig auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Reduzieren der Rifabutin-Dosis auf 150 mg täglich oder unterbrechen der Anwendung von Rifabutin, wenn Verdacht auf Toxizität besteht.

Fortsetzung der Tabelle

Rifabutin-Interaktionsstudien			
Gleichzeitig eingesetzte Wirkstoffe	Auswirkungen auf Rifabutin	Auswirkung auf den gleichzeitig angewendeten Wirkstoff	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
<b>Antimykotika</b>			
Itraconazol	Wechselwirkung nicht untersucht.	70 % bis 75 % Abnahme von $C_{max}$ und AUC	Da sich die Bioverfügbarkeit von Itraconazol und Hydroxy-Itraconazol in Interaktionsstudien mit Rifabutin stark verringerte und mit einem Verlust der Wirksamkeit einher ging, wird die gleichzeitige Anwendung mit Rifabutin nicht empfohlen. Ein Fallbericht deutet auf eine kinetische Interaktion mit Itraconazol hin, die sich in einer Erhöhung der Serumspiegel von Rifabutin mit dem Risiko für die Entwicklung einer Uveitis manifestiert.
Ketoconazol	Wechselwirkung nicht untersucht.	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: Abnahme der Bioverfügbarkeit von Ketoconazol (Induktion von CYP3A4)	Die gleichzeitige Anwendung ist nicht empfohlen, es sei denn der potenzielle Nutzen überwiegt die potenziellen Risiken. Wenn die gleichzeitige Anwendung klinisch gerechtfertigt ist, sollten die Patienten sorgfältig auf erhöhte Rifabutinwerte oder Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen und auf eine verminderte Ketoconazol-Wirksamkeit überwacht werden.
Posaconazol	31 % Anstieg von $C_{max}$ , 72 % Anstieg der AUC	43 % Abnahme von $C_{max}$ , 49 % Abnahme der AUC	Bei gleichzeitiger Anwendung sollten die Plasmaspiegel von Rifabutin und Posaconazol kontrolliert und die Patienten engmaschig auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen und eine verminderte Posaconazol-Wirksamkeit überwacht werden. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Rifabutin wird nicht empfohlen, außer der Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko.
Voriconazol	195 % Anstieg von $C_{max}$ , 331 % Anstieg der AUC***	Rifabutin (einmal täglich 300 mg) verringerte $C_{max}$ und AUC von 200 mg Voriconazol zweimal täglich um 69 % bzw. 78 %. Bei gleichzeitiger Gabe mit Rifabutin erreichten $C_{max}$ und AUC von 350 mg Voriconazol zweimal täglich 96 % bzw. 68 % des Niveaus, das bei alleiniger Gabe von 200 mg zweimal täglich erhalten wird. Bei einer Voriconazol-Dosis von 400 mg zweimal täglich waren $C_{max}$ und AUC 104 % bzw. 87 % höher als bei alleiniger Gabe von 200 mg Voriconazol zweimal täglich.	Bei einer positiven Nutzen-Risiko-Abwägung kann Rifabutin zusammen mit Voriconazol gegeben werden, wenn die Erhaltungsdosis von Voriconazol auf 5 mg/kg KG i. v. alle 12 Stunden oder von 200 mg auf 350 mg oral alle 12 Stunden (Patienten unter 40 kg Körpergewicht: von 100 mg auf 200 mg oral alle 12 Stunden) erhöht wird. Die Fachinformation von Voriconazol sollte zu Rate gezogen werden. Bei gleichzeitiger Gabe von Rifabutin zusammen mit Voriconazol wird eine engmaschige Kontrolle des Blutbildes und der Nebenwirkungen von Rifabutin (z. B. Uveitis) empfohlen.
<b>Anti-PCP (<i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia)</b>			
Dapson	Wechselwirkung nicht untersucht.	Ca. 27 % bis 40 % Abnahme der AUC	Studie mit HIV-Patienten (schnelle und langsame Acetylierer)
Sulfamethoxazol-Trimethoprim	Keine signifikanten Veränderungen von $C_{max}$ und AUC	Ca. 15 % bis 20 % Abnahme der AUC	In einer weiteren Studie bewirkte Trimethoprim (nicht Sulfamethoxazol) eine 14 % Abnahme der AUC und 6 % Abnahme der $C_{max}$ , was jedoch als klinisch nicht signifikant beurteilt wurde.
<b>Anti-MAC (<i>Mycobacterium-avium</i>-intracellulare-Komplex)</b>			
Azithromycin	Keine pharmako-kinetischen Interaktionen	Keine pharmako-kinetischen Interaktionen	
Clarithromycin	Ca. 77 % Anstieg der AUC	Ca. 50 % Abnahme der AUC	Die Patienten sollten engmaschig auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Bei Verdacht auf Toxizität die Dosis auf 150 mg täglich reduzieren oder die Anwendung von Rifabutin aussetzen. Eine alternative Behandlung von Clarithromycin sollte bei der Behandlung von Patienten, die Rifabutin erhalten, in Betracht gezogen werden.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Rifabutin-Interaktionsstudien			
Gleichzeitig eingesetzte Wirkstoffe	Auswirkungen auf Rifabutin	Auswirkung auf den gleichzeitig angewendeten Wirkstoff	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
<b>Tuberkulostatika</b>			
Bedaquilin	Wechselwirkung nicht untersucht.	Ca. 10 % bis 20 % Abnahme von $C_{max}$ und AUC	Die gleichzeitige Anwendung von Rifamycinen (z. B. Rifampin, Rifapentin und Rifabutin) mit Bedaquilin sollte vermieden werden.
Ethambutol	Wechselwirkung nicht untersucht.	Keine signifikante Änderung von AUC oder $C_{max}$	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Isoniazid	Wechselwirkung nicht untersucht.	Die Pharmakokinetik ist unverändert.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Pyrazinamid	Wechselwirkung nicht untersucht.	Wechselwirkung nicht untersucht.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Orale Kontrazeptiva</b>			
Ethinylestradiol	Wechselwirkung nicht untersucht.	20 % Abnahme von $C_{max}$ , 35 % Abnahme der AUC	Den Patientinnen sollte geraten werden, zusätzliche oder andere, nicht hormonelle Verhütungsmethoden zu verwenden.
Norethisteron	Wechselwirkung nicht untersucht.	32 % Abnahme von $C_{max}$ , 46 % Abnahme der AUC	Den Patientinnen sollte geraten werden, zusätzliche oder andere, nicht hormonelle Verhütungsmethoden zu verwenden.
<b>Andere</b>			
Dabigatran	Wechselwirkung nicht untersucht.	14 % Abnahme von $C_{max}$ , 19 % Abnahme der AUC (Induktion von P-gp)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, der potentielle Nutzen überwiegt die potentiellen Risiken.
Methadon	Wechselwirkung nicht untersucht.	Keine signifikanten Veränderungen von $C_{max}$ und AUC	Keine erkennbaren Auswirkungen von Rifabutin auf die Spitzenwerte oder die systemische Belastung durch Methadon, bezogen auf die AUC. Die Rifabutin-Kinetik wurde nicht untersucht.
Tacrolimus	Wechselwirkung nicht untersucht.	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: Abnahme des Plasmaspiegels von Tacrolimus (Induktion von CYP450)	Die Überwachung des Plasmaspiegels von Tacrolimus und geeignete Dosisanpassungen von Tacrolimus sind empfohlen.
Theophyllin	Wechselwirkung nicht untersucht.	Im Vergleich zum Ausgangswert keine signifikanten Veränderungen von AUC oder $C_{max}$ .	

AUC: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

 $C_{max}$ : Maximale Plasmakonzentration $C_{min}$ : Minimale Plasmakonzentration

\*\*: Wirkstoff plus aktiver Metabolit

\*\*\*: bei zweimal täglich 400 mg Voriconazol

wurden in Langzeitstudien normale und immungeschwächte Patienten behandelt, welche an Tuberkulose bzw. an nicht tuberkulöser Mykobakteriose litten. Im Rahmen dieser Studien konnte das Auftreten bestimmter Nebenwirkungen nicht immer mit Sicherheit der Anwendung von Mycobutin zugeordnet werden. Nebenwirkungen wurden häufiger beobachtet bei Anwendung höherer Rifabutin-Dosen oder bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren\*.

Siehe Tabelle auf Seite 8

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

Antituberkulose-Medikamente und schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs)

Die Anwendung von Antituberkulose-Medikamenten kann zum Auftreten von Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und syste-

mischen Symptomen (DRESS) sowie weiteren schweren kutanen Nebenwirkungen (SCARs) wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) führen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es liegen nur wenige Berichte von versehentlich oder beabsichtigter Überdosierung vor

(doppelte bis 6-fache Dosis). In diesen Fällen wurde entweder über keine Nebenwirkungen berichtet bzw. die Nebenwirkungen entsprachen denen, welche unter der empfohlenen Dosierung beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Eine Magenspülung und diuretische Maßnahmen sollten durchgeführt werden. Unterstützende Maßnahmen und symptomatische Behandlung sind erforderlich.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Rifabutin hemmt die DNA-abhängige RNA-Polymerase in empfindlichen Prokaryonten (*E. coli* und *Bacillus subtilis*), nicht jedoch in Säugetierzellen. Der Einbau von Thymidin in die DNA von Rifampicin-resistenten *M. tu-*

# Mycobutin 150 mg Hartkapseln



Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Leukopenie	Anämie	Panzytopenie Agranulozytose Lymphopenie Granulozytopenie Neutropenie verringerte Neutrophilenzahl Thrombozytopenie	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		Hautrötung	Hypersensitivität Bronchospasmen Eosinophilie	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				Appetit vermindert
<b>Augenerkrankungen</b>			Uveitis Ablagerungen in der Hornhaut	Retinale Vaskulitis Vitritis
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Übelkeit	Erbrechen	
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Gelbsucht erhöhte Leberenzyme	Hepatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			Hautverfärbung	Hautausschlag
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		Myalgie	Arthralgie	Arthritis
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				Niereninsuffizienz
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort</b>		Pyrexie		Flu-Syndrom

\* Mycobutin-Dosen von ≥ 450 mg/ Tag waren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwechselwirkungen wie Uveitis, Arthralgien, Neutropenie verbunden, wenn sie zusammen mit Clarithromycin oder anderen Arzneimitteln, die das Cytochrom P450 (CYP450)-Isoenzym 3A4 hemmen, eingesetzt wurden.

*berculosis* wird verhindert, was darauf hindeutet, dass Rifabutin auch die DNA-Synthese hemmt. Dies ist möglicherweise die Erklärung für die Wirksamkeit von Rifabutin gegen Rifampicin-resistente Organismen.

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

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

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

Rifabutin wirkt gegen grampositive und gramnegative Bakterien.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

Wie Untersuchungen an menschlichen Neutrophilen bzw. Monozyten zeigten, ist die intrazelluläre Penetration von Rifabutin sehr gut. Für das intrazelluläre/ extrazelluläre Konzentrationsverhältnis wurden hierbei Werte von 9 bzw. 15 festgestellt.

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

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

ähnliche mikrobiologische Aktivität wie der Wirkstoff Rifabutin.

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

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

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



denen Menge auf die unveränderte Mutter-substanz.

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/ Aluminium-Blisterspackungen.

Packungsgrößen mit 30 und 90 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH  
Linkstr. 10  
10785 Berlin  
Tel.: 030 550055-51000  
Fax: 030 550054-10000

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

30422.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

01. November 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

23. Februar 2021

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2021

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt