

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Mycobutin 150 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est la rifabutine à 150 mg par gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Gélules rouge-brunes, contenant une poudre violette.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mycobutin est indiqué pour le traitement des infections suivantes (voir rubrique 5.1) :

- Prévention des infections à MAC (Mycobacterium Avium Complexe intracellulaire) en monothérapie chez les patients VIH positifs avec une valeur de CD₄ inférieure à 75/μl (voir rubrique 4.4).
- Traitement des infections à MAC disséminées (Mycobacterium Avium Complexe intracellulaire) en thérapie combinée, chez les patients VIH positifs avec une valeur de CD₄ inférieure ou égale à 200/μl.
- Traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante.

Les directives officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens et la prévalence locale de la résistance doivent être prises en compte.

Selon les critères généralement acceptés pour le traitement des infections aux mycobactéries, Mycobutin doit toujours être administré en combinaison avec d'autres médicaments antituberculeux n'appartenant pas à la famille des rifampicines.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

- Prévention des infections à MAC (monothérapie) : 300 mg (2 gélules) par jour.
- Traitement des infections à MAC (en association avec d'autres médicaments antibactériens) : 450 à 600 mg (3 à 4 gélules) par jour jusqu'à 6 mois après obtention de cultures négatives. Lorsque Mycobutin est utilisé pour le traitement des infections à MAC, en association avec la clarithromycine, la posologie de Mycobutin doit être réduite à 300 mg.
- Traitement des tuberculoses pulmonaires chroniques, multirésistantes : 300 à 450 mg (2 à 3 gélules) par jour jusqu'à 6 mois après obtention de cultures négatives.

Selon les critères généralement acceptés pour le traitement des infections aux mycobactéries, Mycobutin doit toujours être administré en combinaison avec d'autres médicaments anti-tuberculeux qui ne font pas partie du groupe des rifampicines.

Population pédiatrique

Les données disponibles jusqu'à présent sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Mycobutin chez l'enfant.

Personnes âgées

Aucun ajustement spécifique de la posologie n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Mode d'administration

Mycobutin est administré par voie orale en prise unique, pendant ou en dehors du repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la rifabutine, à d'autres rifamycines (par ex. la rifampicine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Etant donné le manque d'expérience clinique chez les enfants et chez les femmes enceintes ou qui allaitent, Mycobutin ne peut pas être administré à ces patients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant de commencer un traitement prophylactique à Mycobutin, une maladie active causée par une tuberculose pulmonaire ou par d'autres mycobactéries doit être exclue. Il est possible que le traitement prophylactique d'une infection à MAC doive être suivi à vie.

Mycobutin peut colorer l'urine et éventuellement les sécrétions cutanées et corporelles en rouge-orange. Les lentilles de contact souples peuvent être colorées de façon permanente.

Une insuffisance hépatique modérée ne requiert pas une adaptation de la posologie. Une réduction de la posologie doit être considérée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère.

La posologie ne doit pas être adaptée en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), il faut réduire la dose de 50 %.

Il est recommandé de contrôler régulièrement l'hémogramme, le nombre de thrombocytes et les enzymes hépatiques pendant le traitement. Comme pour la plupart des médicaments, il faut être prudent en cas de modification significative des paramètres de la fonction hépatique ou en cas de modification dans l'hémogramme ; un arrêt du traitement doit être considéré en cas de modifications significatives persistantes.

Lorsque Mycobutin est administré en association avec de la clarithromycine pour traiter les infections à MAC, la dose de Mycobutin doit être réduite à 300 mg (voir rubriques 4.8 et 4.5).

Etant donné la possibilité d'apparition d'uvéïte, les patients doivent être suivis attentivement lorsque Mycobutin est administré en association avec la clarithromycine (ou avec d'autres macrolides) et/ou le fluconazole (ou d'autres dérivés azoliques). En cas d'apparition d'uvéïte, le patient doit être adressé à un ophtalmologue et, si nécessaire, le traitement à Mycobutin doit être interrompu (voir également rubriques 4.8 et 4.5). Uneuvéïte liée à Mycobutin doit être différenciée d'autres complications oculaires causées par une infection VIH.

Les inhibiteurs de la protéase du VIH sont des substrats ou des inhibiteurs du métabolisme médié par le CYP450 3A4. L'association de rifabutine et d'inhibiteurs de la protéase est liée à des interactions significatives. Pour cette raison, il est recommandé de vérifier l'état du patient et son schéma thérapeutique avant de prescrire simultanément ces deux médicaments (voir aussi rubrique 4.5).

La rifabutine est un inducteur du CYP450 3A. Par conséquent, la co-administration avec des produits antirétroviraux, y compris, mais sans s'y limiter, le bictégravir, la rilpivirine ou la doravirine, n'est pas recommandée en raison de la diminution attendue des concentrations plasmatiques des antirétroviraux, ce qui peut entraîner une perte de la réponse virologique et le développement possible d'une résistance (voir rubrique 4.5).

Pour de plus amples recommandations, veuillez vous référer aux informations de prescription les plus récentes des antirétroviraux ou contacter le fabricant spécifique.

Des cas de diarrhée associée au *Clostridium difficile* (DACD) ont été signalés avec l'utilisation de presque tous les antibactériens, y compris la rifabutine, et leur sévérité peut aller d'une diarrhée légère à une colite fatale. Un traitement antibactérien modifie la flore normale du côlon, ce qui entraîne une prolifération de *C. difficile*.

C. difficile produit des toxines A et B qui contribuent au développement de la DACD. Les souches de *C. difficile* productrices d'hypertoxines sont responsables de morbidité et de mortalité accrues, étant donné que ces infections peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien et peuvent nécessiter une colectomie. La possibilité d'une DACD doit être envisagée chez tous les patients qui présentent une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques.

Une anamnèse médicale minutieuse doit être réalisée étant donné que la DACD a été signalée comme pouvant se produire dans les deux mois qui suivent l'administration d'antibactériens.

Des cas de réactions indésirables cutanées graves (SCAR), telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportés avec des médicaments antituberculeux (voir rubrique 4.8). Si les patients développent une éruption cutanée, ils doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et le(s) médicament(s) suspect(s) doit/doivent être arrêté(s) si les lésions progressent. Il est difficile d'identifier le médicament spécifique, car plusieurs médicaments antituberculeux sont prescrits de façon concomitante. En ce qui concerne le DRESS, une SCAR multisystémique pouvant engager le pronostic vital, le délai de survenue des premiers symptômes peut être prolongé. Le DRESS est un diagnostic clinique, et sa présentation clinique constitue la base de la prise de décision. Un retrait précoce du médicament suspect est essentiel en raison de la mortalité et de l'atteinte viscérale du syndrome (par exemple, foie, moelle osseuse ou reins).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La rifabutine a montré un effet inducteur sur les enzymes du cytochrome P450, sous-groupe 3A. Mycobutin peut dès lors accélérer le métabolisme des médicaments faisant intervenir ces enzymes et une augmentation de leur posologie pourra donc s'avérer nécessaire. De même, l'administration simultanée de médicaments qui inhibent de façon compétitive l'activité du cytochrome P450 3A est susceptible d'augmenter les taux circulants de rifabutine.

Le Tableau I est une synthèse des interactions avec la rifabutine et de leur ordre de grandeur. La signification clinique de ces interactions et les adaptations posologiques qui s'y rapportent doivent être considérées en fonction de la population étudiée, de la sévérité de la maladie, du schéma thérapeutique du patient et de leur impact présumé sur le rapport bénéfice/risque.

Mycobutin peut également réduire l'activité des analgésiques, des anticoagulants coumariniques et des corticostéroïdes, de la cyclosporine, des préparations digitales (sauf la digoxine), des hypoglycémisants oraux, des analgésiques narcotiques, de la phénytoïne et la quinidine.

Warfarine

L'efficacité de la warfarine peut être réduite, potentiellement par l'induction de la métabolisation de la warfarine. Intensifiez la surveillance de l'effet anticoagulant au moyen du rapport normalisé international/temps de prothrombine. Les doses de warfarine devront éventuellement être augmentées en cas d'administration concomitante avec la rifabutine.

Analésiques (codéine/morphine)

La rifabutine peut induire des enzymes hépatiques qui métabolisent la codéine en morphine et qui métabolisent la morphine, réduisant les concentrations sériques de la codéine et de la morphine et réduisant l'effet analésique. Les doses de codéine/morphine devront éventuellement être augmentées en cas d'administration concomitante avec la rifabutine.

Corticostéroïdes

La rifampicine réduit l'activité des corticostéroïdes en accélérant leur métabolisation, et un effet similaire est susceptible de se produire avec d'autres rifamycines. Les doses de corticostéroïdes devront éventuellement être augmentées en cas d'administration concomitante avec la rifabutine.

Ciclosporine

L'administration concomitante de rifabutine peut réduire les concentrations sériques de ciclosporine. Surveillez étroitement les concentrations sériques de ciclosporine ; les doses de ciclosporine devront éventuellement être augmentées en cas d'ajout de la rifabutine au traitement et devront éventuellement être diminuées en cas de retrait de la rifabutine du traitement.

Digitaliques

La rifampicine peut réduire les concentrations sériques de digitoxine en induisant la métabolisation de celle-ci, bien qu'une étude menée chez des sujets en bonne santé ait suggéré la possibilité d'une autre explication, à savoir l'induction de la glycoprotéine P intestinale. L'arythmie, les signes et les symptômes d'insuffisance cardiaque et les concentrations sériques de créatinine doivent être surveillés pendant l'administration concomitante des deux produits. Une augmentation de la dose de digoxine sera vraisemblablement nécessaire.

Hypoglycémiant oraux

La rifabutine peut réduire la concentration plasmatique et ultérieurement les effets pharmacologiques des hypoglycémiant oraux métabolisés par le CYP3A4, produisant ainsi une hyperglycémie. La concentration de glucose sanguin doit être surveillée et le dosage des médicaments adapté en conséquence.

Phénytoïne

Lors de l'administration concomitante avec la rifabutine, il a été rapporté que la clairance de la phénytoïne était multipliée par deux et que sa demi-vie était significativement réduite. Une surveillance clinique et une adaptation posologique sont souhaitables dans la mesure où l'efficacité peut être réduite.

Quinidine

Les doses de quinidine devront éventuellement être augmentées en cas d'administration simultanée de la quinidine avec la rifabutine. Il est important de contrôler l'arythmie pendant l'administration concomitante des deux produits afin d'évaluer une réduction probable de l'efficacité de la quinidine et, après le retrait de la rifabutine, de détecter une toxicité possible de la quinidine.

Pour éviter toute interaction éventuelle avec les antiacides, ceux-ci doivent être administrés au moins trois heures après Mycobutin.

Nonobstant le fait que la rifabutine et la rifampicine démontrent des similitudes structurelles, leurs propriétés physico-chimiques (p. ex. coefficients d'ionisation et de distribution) laissent quant à elles supposer des différences significatives au niveau de leur biodistribution et du pouvoir d'induction enzymatique CYP450. Les propriétés d'induction enzymatique de la rifabutine sont moins marquées que celles de la rifampicine. Selon des données, la rifabutine est moins inductrice que la rifampicine : l'impact clinique serait moins important dans l'association avec la rifabutine qu'avec la rifampicine.

En cas d'administration simultanée d'isoniazide, la fréquence et la sévérité de la leucopénie, de la neutropénie, de la thrombocytopénie et de l'anémie peuvent augmenter (voir aussi rubrique 4.8).

Absorption : la modification du pH gastrique en raison de la progression du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a été associée à la mauvaise absorption de certains médicaments donnés aux patients VIH positifs (p. ex. rifampicine, isoniazide). Des données sur les concentrations sériques chez les sidéens à des stades divers (basées sur la valeur de CD₄) laissent supposer que l'absorption de la rifabutine n'est pas influencée par la progression de l'affection VIH (voir aussi rubrique 5.2).

TABLEAU I : Etudes sur les interactions avec la rifabutine

| Médicaments co-administrés | Effet sur la rifabutine | Effet sur le médicament co-administré | Remarques |
|----------------------------|---|--|---|
| ANTIRÉTROVIRAUX | | | |
| Amprénavir | ASC : ↑ 2,9 fois C _{max} : ↑ 2,2 fois | Pas de modification significative de la pharmacocinétique. | Une réduction de 50 % de la dose de rifabutine est recommandée lors de l'administration combinée avec l'amprénavir. Une surveillance accrue des effets indésirables se justifie. |
| Bictégravir | ND | ASC : ↓ 38 % C _{min} : ↓ 56 % C _{max} : ↓ 20 % | Bien qu'elle n'ait pas été étudiée, la co-administration de rifabutine et de Biktarvy (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) n'est pas recommandée en raison d'une diminution attendue du ténofovir alafénamide en plus de la diminution rapportée du bictégravir. |

| | | | |
|-------------------------|--|---|---|
| Delavirdine | ND | Multiplication par 5 de la clairance orale résultant en une baisse significative des concentrations plasmatiques minimales moyennes (18 ± 15 à $1,0 \pm 0,7 \mu\text{M}$) | Etude menée chez des patients VIH-1 positifs. La rifabutine n'est pas recommandée chez les patients auxquels du mésylate de delavirdine 400 mg toutes les 8 heures a été administré. |
| Didanosine | Pas de modification significative de la cinétique | Pas de modification significative de la cinétique au steady state | |
| Doravirine | ND | ASC : ↓ 50 % C ₂₄ : ↓ 68 % C _{max} : ↔ | Si l'utilisation concomitante est nécessaire, augmenter la posologie de doravirine comme indiqué dans les informations de prescription des produits contenant de la doravirine. |
| Fosamprenavir/ritonavir | ASC : ↑ 64 % ** | ASC : ↑ 35 % et C _{max} : ↑ 36 % C _{min} : pas d'effet (amprenavir) | Une réduction de la dose de rifabutine d'au moins 75 % (jusqu'à 150 mg un jour sur deux ou 3 fois par semaine) est recommandée lors de l'administration combinée avec le fosamprenavir. |
| Indinavir | ASC : ↑ 173 % C _{max} : ↑ 134 % | ASC : ↓ 34 % C _{max} : ↓ 25 % | Une réduction de moitié de la dose standard de rifabutine et une augmentation de l'indinavir à 1 000 mg toutes les 8 heures sont recommandées en cas d'administration concomitante de rifabutine et d'indinavir. Une surveillance accrue des effets indésirables est recommandée. |
| Lopinavir/ ritonavir | ASC : ↑ 5,7 fois C _{max} : ↑ 3,4 fois ** | Pas de modification significative de la pharmacocinétique du lopinavir. | Une réduction de la dose de rifabutine d'au moins 75 % de la dose habituelle de 300 mg/jour est recommandée (c'est à-dire une dose maximale de 150 mg un jour sur deux ou 3 fois par semaine). Une surveillance accrue des effets indésirables se justifie. Une réduction supplémentaire de la dose de rifabutine peut être nécessaire. |
| Saquinavir | ND | ASC : ↓ 40 % | |
| Rilpivirine | ND | ASC : ↓ 42 % C _{min} : ↓ 48 % C _{max} : ↓ 31 % | Bien qu'elle n'ait pas été étudiée, la co-administration de rifabutine et d'Odefsey (rilpivirine/ténofovir alafénamide/emtricitabine) n'est pas recommandée en raison d'une diminution attendue du ténofovir alafénamide en plus de la diminution rapportée de la rilpivirine. |
| Ritonavir | ASC : ↑ 4 fois C _{max} : ↑ 2,5 fois | ND | L'association de ritonavir augmente le risque d'effets indésirables, y compris d'uvéite. Lorsqu'un inhibiteur de la protéase est nécessaire chez un patient traité avec de la rifabutine, il faut envisager une autre substance que le ritonavir (voir aussi rubrique 4.4). |
| Tipranavir/ritonavir | ASC : ↑ 2,9 fois C _{max} : ↑ 1,7 fois | Pas de modification significative de la pharmacocinétique du tipranavir. | Une surveillance thérapeutique médicamenteuse de la rifabutine est recommandée. |
| Zidovudine | Pas de modification significative de la cinétique | Env. 32 % ↓ de la C _{max} et de l'ASC | Une vaste étude clinique contrôlée a prouvé que ces modifications ne sont pas cliniquement significatives. |

ANTIMYCOTIQUES

| | | | |
|--------------|---|---|---|
| Fluconazole | ASC : ↑ 82 % | Pas de modification significative de la concentration plasmatique au steady state | |
| Itraconazole | ND | C _{max} : ↓ 70-75 %, ASC : ↓ 70-75 % | Un rapport laisse supposer une interaction cinétique menant à une augmentation du taux sérique de la rifabutine et un risque d'uvéite en cas de présence d'itraconazole |
| Posaconazole | C _{max} : ↑ 31 % ASC : ↑ 72 % | C _{max} : ↓ 43 %, ASC : ↓ 49 % | En cas d'administration concomitante, les patients seront suivis pour les effets indésirables associés à l'administration de la rifabutine. |

| | | | |
|--------------|---|---|--|
| Voriconazole | C_{max} : ↑ 195 %, ASC : ↑ 331 % *** | La rifabutine (300 mg une fois par jour) a entraîné une diminution de la C_{max} et de l'ASC du voriconazole administré à une dose de 200 mg deux fois par jour de 69 % et 78 % respectivement. Durant l'administration simultanée avec la rifabutine, la C_{max} et l'ASC du voriconazole administré à une dose de 350 mg deux fois par jour étaient de 96 % et de 68% par rapport aux taux d'une administration seule à une dose de 200 mg deux fois par jour. A une dose de voriconazole de 400 mg deux fois par jour, la C_{max} et l'ASC étaient plus élevés de 104 % et 87 % respectivement, comparé au voriconazole administré seul à une dose de 200 mg deux fois par jour. | Si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru, la rifabutine peut être co-administrée avec le voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée jusqu'à 5 mg/kg IV toutes les 12 heures ou de 200 mg à 350 mg per os, toutes les 12 heures (100 mg à 200 mg per os toutes les 12 heures pour les patients de moins de 40 kg). Une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à la rifabutine (par ex. uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole. |
|--------------|---|---|--|

ANTI-PCP (Pneumocystis carinii pneumonia)

| | | | |
|---------------------------------|---|------------------------------|--|
| Dapsone | ND | Environ 27% à 40 %↓ de l'ASC | Etude réalisée sur des patients VIH positifs (acétylateurs rapides et lents) |
| Sulfaméthoxa-zole-Triméthoprime | Pas de modification significative de la C_{max} et de l'ASC | Environ 15% à 20 %↓ de l'ASC | Dans une autre étude, seule le triméthoprime a baissé (pas le sulfaméthoxazole) : 14 %↓ de l'ASC et 6 %↓ de la C_{max} , mais ces baisses ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. |

ANTI-MAC (Mycobacterium avium intracellulare complex)

| | | | |
|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|
| Azithromycine | Pas d'interaction pharmacocinétique | Pas d'interaction pharmacocinétique | |
| Clarithromycine | Environ 77 %↑ de l'ASC | Env. 50 %↓ de l'ASC | Etude réalisée sur des patients VIH positifs. L'utilisation concomitante de clarithromycine impose une adaptation de la dose de rifabutine (voir rubriques 4.2 et 4.4). |

ANTI-TB (tuberculosis)

| | | | |
|--------------|----|---|---|
| Ethambutol | ND | Pas de modification significative de l'ASC ou de la C_{max} | |
| Isoniazide | ND | La pharmacocinétique reste inchangée | |
| Pyrazinamide | ND | ND | Les données de l'étude sont encore en phase d'évaluation. |

AUTRES

| | | | |
|---------------------|----|---|--|
| Méthadone | ND | Pas d'effet significatif | Pas d'effet apparent de la rifabutine sur les taux maximaux de la méthadone ni sur l'exposition systémique basée sur l'ASC (aire sous la courbe). La cinétique de la rifabutine n'a pas été évaluée. |
| Contraceptifs oraux | ND | ND | Les données de l'étude sont encore en phase d'évaluation. Il faudrait conseiller aux patients de prendre un autre type de contraceptif. |
| Tacrolimus | ND | ND | Les auteurs rapportent que la rifabutine fait baisser les taux minimaux du tacrolimus. |
| Théophylline | ND | Pas de modification significative de l'ASC ou de la C_{max} par rapport à la phase de départ. | |

ND = pas de données

ASC= aire sous la courbe de concentration en fonction du temps

C_{max} = concentration maximale sérique

** Médicament plus métabolite actif

*** voriconazole dosé à 400 mg deux fois par jour

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Etant donné le manque d'information chez la femme enceinte et par mesure de précaution, Mycobutin ne peut pas être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent, bien que le médicament ne se soit pas révélé tératogène lors des expérimentations animales (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Etant donné que des troubles visuels ont été rapportés après le traitement sous rifabutine, les patients doivent être mis en garde concernant la conduite de véhicules et la manipulation d'engins dangereux.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés en association avec un traitement à la rifabutine. Les groupes de fréquence sont définis à l'aide de la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; *Fréquent* ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; *Peu fréquent* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; *Rare* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; *Très rare* ($< 1/10\ 000$) et *Fréquence indéterminée* (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables identifiés dans le cadre de la pharmacovigilance sont indiqués en *italique*.

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent (≥ 1/10) | Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) | Peu fréquent (≥ 1/1.000 à < 1/100) | Rare (≥ 1/10.000 à < 1/1.000) | Très rare (< 1/10.000) | Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) |
|---|------------------------|-----------------------------|--|--|--|---|
| Infections et infestations | | | | | | <i>Syndrome grippal</i> |
| Affections hématologiques et du système lymphatique* | leucopénie | anémie | pancytopénie, agranulocytose, lymphopénie, granulocytopénie, neutropénie, thrombocytopénie | | | <i>hémolyse</i> |
| Affections du système immunitaire | | éruption cutanée | hypersensibilité, bronchospasme, éosinophilie | | | <i>choc anaphylactique‡</i> |
| Affections oculaires | | uvéïte † | dépôts cornéens § | | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | | | | <i>douleur au niveau du thorax avec dyspnée</i> |
| Affections gastro-intestinales | | nausées | vomissements | diarrhée causée par <i>Clostridium difficile</i> | décoloration de la langue, décoloration des dents | |
| Affections hépatobiliaires | | | ictère, augmentation des enzymes hépatiques | | fonction hépatique anormale, pseudo-jaunisse (coloration jaune de la peau avec des taux normaux de bilirubine) en cas de doses élevées | <i>hépatite</i> |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | décoloration de la peau | érythème, pigmentation de la peau (cet effet est plus fréquent en cas de doses plus élevées et de traitements prolongés) | | <i>syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell, pustulose exanthématique aiguë généralisée</i> |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | myalgie | arthralgie | | | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | | pyrexie | | <i>oppression au niveau du thorax</i> |

* La fréquence et la sévérité de ces effets hématologiques et lymphatiques peuvent être augmentées par l'administration concomitante d'isoniazide (voir aussi rubrique 4.5).

† Des cas réversibles d'uvéïte modérée à sévère ont été rapportés moins fréquemment lorsque Mycobutin est administré à la dose de 300 mg en monothérapie pour la prévention des infections à MAC par rapport à Mycobutin administré en association avec la clarithromycine dans le traitement

des infections à MAC (voir rubrique 4.4).

§ Dépôts cornéens : Il s'agit de petits dépôts cornéens, périphériques et centraux asymptomatiques, presque transparents. Ils n'affectent pas la vision et sont plus fréquents en cas de traitement à long terme.

‡ Des cas de choc anaphylactique sont survenus avec d'autres antibiotiques de la même classe.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou (site internet: www.notifierunefetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be).

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site Internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, un lavage gastrique devra être effectué et un traitement aux diurétiques instauré. Un traitement symptomatique et une surveillance en service spécialisé seront effectués.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments antituberculeux, code ATC : J04AB04.

Il a été démontré que la rifabutine inhibe l'ARN polymérase ADN-dépendante chez certaines souches sensibles d'organismes procaryotes (*Escherichia coli* et *Bacillus subtilis*) mais pas chez des cellules de mammifères. La rifabutine empêche l'incorporation de thymidine dans l'ADN des *M. tuberculosis* résistants à la rifampicine ; ceci laisse suggérer que la rifabutine peut aussi inhiber la synthèse d'ADN, ce qui pourrait expliquer son activité contre les organismes résistants à la rifampicine.

In vitro la rifabutine est surtout active contre les souches de laboratoire et les souches cliniques isolées de *M. tuberculosis*. Les études *in vitro* réalisées à ce jour ont démontré qu'environ un tiers à la moitié des souches de *M. tuberculosis* résistants à la rifampicine sont sensibles à la rifabutine. Ceci indique une résistance croisée incomplète entre les deux antibiotiques.

L'activité *in vivo* de la rifabutine lors d'infections expérimentales causées par *M. tuberculosis* est environ 10 fois supérieure à celle de la rifampicine ; ces résultats sont en accord avec les résultats des tests *in vitro*.

La rifabutine s'est montrée active contre les mycobactéries non tuberculeuses (aspécifiques), y compris *M. avium-intracellulare* (MAC), aussi bien lors de tests *in vitro* que lors d'infections expérimentales causées par ces germes chez des souris avec une immunodéficienc induite.

Le spectre de la rifabutine comprend des bactéries Gram positives telles que les staphylocoques et les streptocoques de même que diverses bactéries Gram négatives, en particulier Haemophilus, Neisseria, Hélicobacter et quelques pathogènes intracellulaires tels que Chlamydia et Legionella.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption / cinétique linéaire

Chez l'homme, la rifabutine est rapidement absorbée et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 2 à 4 heures après administration par voie orale. La pharmacocinétique de la rifabutine est linéaire après administration de doses uniques de 300, 450 et 600 mg chez des volontaires sains. A ces doses, la C_{max} est de l'ordre de 0,4 à 0,7 $\mu\text{g/ml}$. Les concentrations plasmatiques sont maintenues supérieures aux valeurs de CMI de *M. tuberculosis* jusqu'à environ 30 heures après l'administration.

La modification du pH gastrique en raison de la progression du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a été associée à la mauvaise absorption de certains médicaments donnés aux patients VIH positifs (p. ex. rifampicine, isoniazide). Des données sur les concentrations sériques chez les sidéens à des stades divers (basées sur la valeur de CD_4) laissent supposer que l'absorption de la rifabutine n'est pas influencée par la progression de l'affection VIH (voir aussi rubrique 4.5).

Distribution

La rifabutine est largement distribuée dans les différents organes, à l'exception du cerveau. En particulier, les concentrations dans les tissus pulmonaires chez l'homme, mesurées jusqu'à 24 heures après l'administration, sont environ 5 à 10 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques.

La pénétration intracellulaire de la rifabutine est très élevée, comme démontré par les rapports de concentration intra/extracellulaire qui sont de l'ordre de 9 pour les neutrophiles à 15 pour les monocytes, tous deux d'origine humaine.

Ces concentrations intracellulaires élevées jouent probablement un rôle crucial dans le maintien de l'efficacité de la rifabutine contre les germes pathogènes intracellulaires tels que les mycobactéries.

Elimination

La rifabutine et ses métabolites sont éliminés principalement par voie urinaire. Parmi les 5 métabolites identifiés jusqu'à présent, les dérivés 25-O-déacétyl et 31-hydroxy sont les plus importants. Le dérivé 25-O-déacétyl a une activité similaire à celle de la substance parentale. Le temps de demi-vie d'élimination de la rifabutine chez l'homme ($t_{1/2}$) est d'environ 35 à 40 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pas de données enregistrées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule : cellulose microcristalline, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium, silicagel.

Gélule elle-même : gélatine, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane.

6.2 Incompatibilités

Aucune incompatibilité physico-chimique n'est connue.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15°-25 °C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 30 et de 100 gélules en plaquette en PVC/Aluminium.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer NV/SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles.

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE173065

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30 janvier 1996
Date de dernier renouvellement : 06 octobre 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2023
22J12