

FICHA TECNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ANSATIPIN

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

Rifabutina (D.C.I.)	150 mg
Excipientes	c.s.

3. FORMA FARMACEUTICA

Cápsulas.

4. DATOS CLINICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ansativin está indicado para el tratamiento de las infecciones causadas por micobacterias, tales como M. tuberculosis y complejo M. avium intracelular (MAC) en caso de resistencias a otros tratamientos.

Ansativin está indicado en pacientes con infección por VIH que precisen tratamiento o profilaxis de enfermedades causadas por micobacterias cuando requieran tratamiento concomitante con inhibidores de la proteasa del VIH (ver 4.3: Contraindicaciones y 4.5 : Interacciones).

También está indicado para la profilaxis de infecciones por MAC en pacientes con infección avanzada por VIH con recuento CD4 menor o igual a 200/mcl.

Aunque en el tratamiento de la enfermedad tuberculosa, Ansativin ha demostrado ser eficaz en la tuberculosis pulmonar recién diagnosticada y en la crónica, su uso deberá restringirse al tratamiento de tuberculosis pulmonar resistente a múltiples fármacos en presencia de cepas de M. tuberculosis resistentes a otros tratamientos tales como, rifampicina, etambutol, isoniazida, estreptomina.

Ansativin no debe ser usado indiscriminadamente, debiéndose realizar pruebas de susceptibilidad microbiológica y diagnóstico antes de comenzar el tratamiento.

De acuerdo con los criterios generalmente aceptados para el tratamiento de las infecciones micobacterianas, Ansativin debe darse siempre en combinación con otros fármacos anti-micobacterianos que no pertenezcan a la familia de la rifamicinas tales como, isoniazida, etambutol, pirazinamida, etionamida y cicloserina.

4.2. Posología y forma de administración

Ansativin puede administrarse como una dosis única diaria en cualquier momento, independientemente de las comidas.

- Adultos

Ansatispin como agente único:

- Profilaxis de infección por MAC en pacientes con infección por VIH: 300 mg (2 cápsulas).

Ansatispin en regímenes combinados:

- En enfermedades por micobacterias no tuberculosas (MAC): 450-600 mg (3 a 4 cápsulas) hasta 6 meses después de volverse negativos los cultivos.
- En tuberculosis pulmonar crónica resistente a múltiples fármacos: 300-450 mg (2 a 3 cápsulas) hasta 6 meses después de volverse negativos los cultivos de esputo.

- Tratamiento de enfermedades causadas por micobacterias en regímenes combinados con indinavir, nelfinavir:

150 mg/día (una cápsula) durante 6 o 9 meses asociado a otros fármacos anti-tuberculosos para tratamiento de enfermedades causadas por micobacterias. La decisión final sobre la duración del tratamiento la dará la respuesta clínica y bacteriológica. El tratamiento se deberá mantener, al menos, 4 meses después de obtener un cultivo negativo.

- Tratamiento Intermitente de enfermedades causadas por micobacterias en regímenes combinados con indinavir, nelfinavir:

300 mg (dos cápsulas) dos veces en semana durante 6 o 9 meses asociado a otros fármacos anti-tuberculosos para tratamiento de enfermedades causadas por micobacterias. La decisión final sobre la duración del tratamiento la dará la respuesta clínica y bacteriológica. El tratamiento se deberá mantener, al menos, 4 meses después de obtener un cultivo negativo.

- En regímenes combinados con indinavir, nelfinavir para profilaxis de enfermedades causadas por *M. tuberculosis*:

Durante 2 meses asociado a pirazinamida para profilaxis de tuberculosis en pacientes con infección por VIH e infección por *M. Tuberculosis*.

- Niños

Hasta la fecha no hay suficientes datos que avalen el uso de Ansatispin en niños.

- Ancianos

No se proponen recomendaciones de alteraciones específicas de las dosis en los ancianos.

- Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal

La insuficiencia hepática leve no requiere una modificación de la dosis. Ansatispin debe utilizarse con precaución en caso de insuficiencia hepática grave. La insuficiencia renal leve a moderada no requiere ningún ajuste de la dosis. La insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min) requiere una reducción de la dosis del 50 %.

4.3. Contraindicaciones

Ansatispin está contraindicado en los pacientes con historia de hipersensibilidad a rifabutina u otras rifamicinas (ej. Rifampicina).

Ansatispin no debe asociarse con ritonavir ni saquinavir.

Debido a que es insuficiente la experiencia clínica en mujeres embarazadas, mujeres en período de lactancia y en niños, Ansatipin no debe ser utilizado en estos pacientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Si durante el tratamiento con Ansatipin en profilaxis de infecciones por MAC en pacientes con infecciones por VIH, estos desarrollasen tuberculosis activa diagnosticada convenientemente, será necesario la administración concomitante de rifabutina (Ansatipin) con otros fármacos anti-tuberculosos. La administración de Ansatipin como agente único en pacientes con tuberculosis activa puede ocasionar resistencias a rifabutina y a rifampicina.

Durante tratamientos largos con regímenes que incluyan Ansatipin se recomienda que se realicen hemogramas y recuentos de plaquetas y que se monitoricen los enzimas hepáticos.

Ansatipin puede originar una coloración rojo-anaranjada en la orina, y tal vez en la piel y secreciones del cuerpo. Las lentes de contacto blandas pueden quedar teñidas permanentemente.

Cuando Ansatipin se administra en asociación con claritromicina para el tratamiento de MAC, la dosis de Ansatipin debe reducirse a 300 mg ya que el riesgo de aparición de uveitis aumenta con dosis superiores a 300 mg en asociación con claritromicina. (Ver efectos indeseables).

Debido a la posibilidad de aparición de uveitis, cuando se administra Ansatipin en combinación con claritromicina (u otros macrólidos) y/o fluconazol (y otros antifúngicos de la misma clase) los pacientes deben ser monitorizados. Si aparece uveitis el paciente debe ser enviado a un oftalmólogo y, si se considera necesario, debe suspenderse el tratamiento con Ansatipin. (Ver efectos indeseables e interacciones).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha visto que la rifabutina induce las enzimas de la subfamilia 3A del citocromo P450 y, por tanto, puede afectar la farmacocinética de los fármacos metabolizados por las enzimas de esta subfamilia tales como, dapsona, narcóticos (incluyendo metadona) anticoagulantes, corticosteroides, ciclosporina, glucósidos cardíacos, quinidina, hipoglucémicos orales (sulfonilureas) analgésicos y contraceptivos orales. Puede ser necesario un aumento de las dosis de estos fármacos cuando se administran con Ansatipin. Por esta razón, durante el tratamiento con Ansatipin la contracepción oral puede no ser adecuada y se debe aconsejar a los pacientes para que utilicen otros métodos de contracepción.

Sin embargo, no es de esperar que se produzca una interacción significativa de ANSATIPIN con etambutol, pirazinamida, teofilina y sulfonamidas, ya que en el metabolismo de estos fármacos o no está involucrado o sólo marginalmente, la subfamilia 3A del citocromo P450.

Al tener rifabutina (Ansatipin) una estructura similar a rifampicina, la administración concomitante con ketoconazol, barbitúricos, diazepam, verapamil, bloqueantes beta-adrenérgicos, clofibrato, progestinas, disopiramida, mexilatina, cloranfenicol y anticonvulsivantes, puede disminuir los efectos de estos fármacos.

Aunque datos farmacocinéticos han mostrado que Ansatipin administrado concomitantemente con zidovudina reduce los niveles plasmáticos de esta última, un amplio estudio clínico controlado ha mostrado que estos cambios no tienen relevancia clínica.

Ansatipin no modifica la farmacocinética de didanosina (DDI), zalcitabina (DDC), isoniazida (sin embargo, para esta última ver también efectos indeseables) y fluconazol, sin embargo fluconazol aumenta los niveles plasmáticos de rifabutina.

Ansatispin disminuye en un 32% el AUC (área bajo la curva) de indinavir y nelfinavir, un 14% la de amprenavir. No se recomienda su asociación con ritonavir ni con saquinavir. Se puede asociar con indinavir, nelfinavir o amprenavir, éstos inhibidores de la proteasa del VIH aumentan los niveles plasmáticos de Ansatispin en un 200% aproximadamente, por lo que la dosis de Ansatispin deben ser reducida a 150 mg/día.

No hay datos para justificar su asociación con nevirapina.

Cuando Ansatispin se administra junto con claritromicina, interaccionan, dando lugar a un aumento de los niveles en plasma. (Ver efectos indeseables y precauciones especiales).

Como el ácido p-aminosalicílico (5-PAS) puede impedir la absorción gastro-intestinal de rifamicinas se recomienda que cuando se administre con ANSATIPIN exista un intervalo de 12 horas entre la administración de ambos fármacos (rifabutina y 5-PAS).

Para evitar la posible interacción con antiácidos, estos deben ser administrados tres horas después de Ansatispin.

4.6. Embarazo y lactancia

Aunque en estudios en animales la rifabutina no fue teratogénica, al no existir datos clínicos suficientes como medida de precaución Ansatispin no deberá ser administrado a mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Ansatispin puede interaccionar con los contraceptivos orales, véase sección 4.5.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No ha habido informes sobre efectos secundarios en relación con la capacidad para conducir y manejar maquinaria.

4.8. Efectos indeseables

Se ha valorado la tolerancia de Ansatispin en estudios a largo plazo con dosis hasta de 600 mg durante 12 meses, en regímenes con varios fármacos en pacientes inmunocompetentes o inmunocomprometidos que padecían tuberculosis o micobacteriosis no tuberculosa.

Teniendo en cuenta que Ansatispin se administra frecuentemente en estos estudios como parte de un régimen con varios fármacos, no es posible definir con certeza una relación fármaco-efecto secundario. Los efectos indeseables referidos más comúnmente, estaban fundamentalmente relacionados con:

- Sistema gastrointestinal, como náuseas, vómitos, aumento de enzimas hepáticas (SGOT y SGPT), ictericia, gastritis, anorexia, diarrea y dolor abdominal, flatulencia, dispepsia.
- Sistema hematopoyético, como leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y anemia, la frecuencia y gravedad de las reacciones hematológicas pueden aumentar con la administración combinada con isoniazida.
- Sistema músculo-esquelético: artralgias y mialgias.

También puede aparecer al igual que con otros antibióticos fiebre, erupción y raramente otras reacciones de hipersensibilidad tales como eosinofilia, broncoespasmo y shock.

Además, se han descrito, casos de uveitis reversible de intensidad media a severa. El riesgo es muy bajo cuando Ansatispin se utiliza como monoterapia con 300 mg en profilaxis del MAC pero aumenta cuando Ansatispin se administra a dosis más altas en combinación con claritromicina para el

tratamiento de MAC (Ver apartado 4.4). El posible papel de fluconazol (y otros antifúngicos de la misma clase) en el aumento del riesgo de uveítis no se ha establecido todavía. No se ha descrito uveítis en pacientes tratados con Ansatisipin (150 a 600 mg diarios) en combinación con otros fármacos para tuberculosis pulmonar.

4.9. Sobredosificación

Debe realizarse un lavado gástrico y un tratamiento diurético. Se deben tomar medidas generales de apoyo y administrar tratamiento sintomático.

Al no excretarse principalmente rifabutina por vía urinaria (menos de 10 % inalterado en orina), no es de esperar que la hemodiálisis o la diuresis forzada aumente la eliminación sistémica del fármaco inalterado en caso de sobredosificación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

- Mecanismo de acción:

Rifabutina, al igual que rifampicina, actúa inhibiendo el ARN-polimerasa ADN-dependiente en cepas susceptibles de *E. coli* y *Bacillus subtilis* pero no en células de mamíferos. Sin embargo, la rifabutina parece tener una diana secundaria en la síntesis del ADN bacteriano, que puede explicar su actividad frente a bacilos rifampicina resistentes.

- In vitro:

Los valores de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de rifabutina frente a M. tuberculosis están comprendidos entre 0,03 y 0,06 mcg/ml en medio 7H11 para cepas sensibles a rifampicina y entre 0,25 y 16 mcg/ml para cepas resistentes a rifampicina. La concentración mínima bactericida (CMB) es cuatro veces más elevada que la CMI. La resistencia cruzada con la rifampicina es incompleta, al menos 1/3 de las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a rifampicina son sensibles a rifabutina.

La rifabutina es activa sobre las micobacterias atípicas, tales como M. fortuitum, M. xenopi, M. kansasii, M. avium intracellulare (MAI), cuyas CMI están comprendidos entre 0,03 - 8 mcg/ml.

Por otra parte, la actividad in vivo de la rifabutina en infecciones experimentales causadas por el M. tuberculosis fue unas 10 veces mayor que la de rifampicina, lo cual concuerda con los hallazgos in vitro.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En el hombre, la rifabutina se absorbe rápidamente después de la administración oral alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas a las 2-4 horas después de la administración. La farmacocinética de rifabutina es lineal después de una única administración de 300, 450 y 600 mg a voluntarios sanos. Con estas dosis, la $C_{máx}$ está en el rango de 0,4-0,7 µg/ml. Las concentraciones plasmáticas se mantienen por encima de los valores de la concentración mínima inhibitoria para el M. tuberculosis durante unas 30 horas después de la administración.

Unión a proteínas plasmáticas: alrededor de un 85 % de rifabutina se une a las proteínas plasmáticas en un rango de dosis de 0,05 a 1 mcg/ml.

La rifabutina se distribuye ampliamente en los órganos animales, con excepción del cerebro. Concretamente, en el tejido pulmonar humano las concentraciones medidas hasta 24 horas después de la administración fueron unos 5-10 veces más altas que los niveles plasmáticos.

La penetración intracelular de la rifabutina es alta, como lo demuestra el cociente entre las concentraciones intracelular/extracelular, que variaba entre 9 en los neutrófilos a 15 en los monocitos, ambos de origen humano. Es probable que la alta concentración intracelular tenga un papel crucial en mantener la eficacia de rifabutina frente a patógenos intracelulares, tales como micobacterias.

La biodisponibilidad relativa de rifabutina, cápsulas frente a solución, es de un 85 % y la biodisponibilidad absoluta, administración oral frente a i.v., es de alrededor de un 20 %. Al menos un 53 % de la dosis de rifabutina administrada oralmente se absorbe por el tracto gastrointestinal. Las comidas ricas en grasa pueden retrasar la velocidad de absorción sin influir en la cantidad de fármaco total absorbido.

La rifabutina y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía urinaria. La $t_{1/2\beta}$ de rifabutina en el hombre es de 35-40 horas aproximadamente.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de seguridad preclínica de rifabutina indican un buen margen de seguridad en roedores y en monos.

En estudios con dosis repetidas, se observaron alteraciones hepáticas (incremento de bilirrubina, peso del hígado) en todas las especies ensayadas, en ratas a dosis 5 veces mayores que las recomendadas por día en humanos, en monos a dosis 8 veces mayor y en ratones 6 veces mayor. También se observó atrofia testicular en babuinos (monos) con dosis 4 veces superiores a las recomendadas en humanos y en ratas a dosis 40 veces mayores a la dosis diaria recomendada en humanos.

No se observó efecto teratogénico en ninguna especie estudiada, ratas y conejos, incluso hasta dosis 40 veces superiores.

Rifabutina no fue cancerogénica en ninguna especie estudiada, en ratones hasta dosis 36 veces superior a la dosis diaria recomendada en humanos, y en ratas hasta 12 veces superior a la humana.

Rifabutina no presentó potencial mutagénico en los ensayos de mutación bacteriana realizados, utilizando cepas rifabutin-susceptible y cepas resistentes. Rifabutina no fue mutagénica en *Schizosaccharomyces pombe* P1 y no fue genotóxica "in vitro" en células V-79 de hámster chino y linfocitos humanos, e "in vivo" en células de médula ósea de ratón.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Celulosa microcristalina.
- Sodio lauril sulfato.
- Estearato magnésico.
- Silicagel.

6.2. Incompatibilidades

No se conocen

6.3. Período de validez

24 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Blisters transparente PVC/Al en cajas de cartón conteniendo 30 cápsulas o frascos de cristal ámbar.

6.6. Instrucciones de uso/manipulación

No se necesitan instrucciones especiales para su manipulación.

6.7. Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización de comercialización

Binesa 2002, S.L.
Avda. de Europa 20-B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas
(Madrid)

Texto revisado: Septiembre 2004