

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ansativin 150 mg cápsulas duras

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 150 mg de rifabutina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cápsulas de gelatina (nº 0) opacas de color marrón – rojizo.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Ansativin está indicado en pacientes adultos para la profilaxis de las infecciones por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) en pacientes con infección por VIH cuando sea clínicamente necesario. Para la profilaxis de infecciones por MAC, Ansativin puede utilizarse en monoterapia.

Ansativin también está indicado en adultos para el tratamiento de las siguientes infecciones cuando otros tratamientos no sean adecuados:

- Tratamiento de la infección sintomática (localizada o diseminada) por micobacterias atípicas (tales como el complejo *Mycobacterium avium* y otras especies) en pacientes con infección por VIH.
- Tratamiento de la tuberculosis pulmonar (*Mycobacterium tuberculosis*) cuando el tratamiento con rifampicina no sea adecuado por riesgo de interacciones farmacológicas o en caso de resistencia a rifampicina y sensibilidad confirmada a rifabutina.

Para el tratamiento de las infecciones por micobacterias atípicas y la tuberculosis pulmonar, Ansativin debe administrarse siempre en combinación con otros fármacos antimicobacterianos.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antimicobacterianos y en particular las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

### *Profilaxis en monoterapia*

<b>Indicación</b>	<b>Posología</b>
Profilaxis de la infección por MAC en pacientes con infección por VIH	300 mg/día de rifabutina (2 cápsulas) en una sola toma.  En caso de diagnosticarse una infección activa causada por micobacterias, se debe interrumpir esta pauta y comenzar el tratamiento necesario (ver sección 4.4).

### *Tratamiento en regímenes combinados*

En caso de administración concomitante con otros fármacos como antirretrovirales (incluyendo los inhibidores de la proteasa), claritromicina y antifúngicos azólicos, puede ser necesaria una reducción de la dosis de rifabutina (ver secciones 4.4 y 4.5). También puede ser necesario ajustar la dosis del fármaco coadministrado (para mayor información, consulte la ficha técnica del fármaco coadministrado).

<b>Indicación</b>	<b>Posología</b>
Infecciones causadas por micobacterias atípicas	450-600 mg/día (3 a 4 cápsulas), en una única toma, hasta 6 meses después de obtener un resultado negativo en los cultivos.
Tuberculosis pulmonar	150-450 mg/día (1 a 3 cápsulas), en una única toma, hasta 6 meses después de obtener un resultado negativo en los cultivos de esputo.

### *Poblaciones especiales*

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

La insuficiencia hepática de leve a moderada no requiere ningún ajuste de la dosis. En caso de insuficiencia hepática grave se deberá administrar con precaución y considerar una reducción de la dosis.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

La insuficiencia renal de leve a moderada no requiere ningún ajuste de la dosis. En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min), se recomienda una reducción de la dosis del 50 %.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ansatin en niños.

### Forma de administración

Ansativin se administra como una dosis única diaria en cualquier momento del día, con o sin comida. En pacientes con náuseas, vómitos u otros problemas gastrointestinales, se recomienda la administración con comida.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a otras rifamicinas (por ejemplo, rifampicina) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Coloración de la orina y secreciones

La rifabutina puede originar una coloración rojo-anaranjada en la orina, las secreciones corporales (como saliva, lágrimas o sudor), las heces y la piel. Las lentes de contacto blandas pueden quedar teñidas permanentemente.

#### Monitorización durante el tratamiento

Durante tratamientos largos con regímenes que incluyan rifabutina se recomienda realizar un hemograma completo y monitorizar las enzimas hepáticas de forma periódica.

#### Tratamiento alternativo de la tuberculosis pulmonar

Antes de iniciarse un tratamiento con rifabutina para la tuberculosis pulmonar, debe confirmarse que el tratamiento con rifampicina no es adecuado para el paciente, por ejemplo, por riesgo de interacciones farmacológicas. En la tuberculosis pulmonar resistente a rifampicina, el uso de rifabutina como tratamiento alternativo deberá restringirse a aquellos casos en los que se haya confirmado la sensibilidad a rifabutina mediante un estudio de sensibilidad antibiótica.

#### Diagnóstico de tuberculosis activa durante la profilaxis

La administración de rifabutina en monoterapia en pacientes con tuberculosis activa puede ocasionar resistencias a rifabutina y a rifampicina. Si durante el tratamiento con rifabutina en profilaxis de infecciones por MAC se diagnostica una tuberculosis activa, es necesaria la evaluación inmediata del paciente, interrumpir la pauta de profilaxis y administrar un régimen combinado de fármacos antituberculosos.

#### Uveítis

Debido a la posibilidad de aparición de uveítis, los pacientes deben ser monitorizados cuando se administre rifabutina en combinación con claritromicina (u otros macrólidos) y/o fluconazol (u otros antifúngicos de la misma clase). Si aparece uveítis el paciente debe ser derivado a un oftalmólogo y, si se considera necesario, debe suspenderse el tratamiento con rifabutina (ver secciones 4.5 y 4.8).

#### Interacción con inhibidores de la proteasa

Los inhibidores de la proteasa del VIH actúan como sustratos o inhibidores del metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP3A4). Por tanto, debido a las interacciones significativas entre fármacos, el uso concomitante de fármacos inhibidores de la proteasa y rifabutina debe basarse en la valoración global del paciente y en el perfil específico de fármacos que toma el paciente (ver sección 4.5).

#### Interacción con antirretrovirales

La rifabutina es un inductor del citocromo P450. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante con algunos antirretrovirales como bictegravir, rilpivirina o doravirina debido a que la rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los antirretrovirales y producir una pérdida de la respuesta virológica y el posible desarrollo de resistencia (ver sección 4.5). Para mayor información, consulte la ficha técnica del antirretroviral.

#### Interacción con anticonceptivos orales

La rifabutina puede incrementar el metabolismo de los estrógenos y los progestágenos por inducción enzimática del citocromo P450, incluyendo el CYP3A4. Por tanto, la administración concomitante de rifabutina puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales.

#### Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*

Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo rifabutina, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal en el colon originando el sobrecrecimiento de *C. difficile*.

*Clostridioides difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de *Clostridioides difficile*, causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea tras un tratamiento antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica dado que se han notificado casos de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

#### Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) como, por ejemplo, el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEGA) con la administración de fármacos antituberculosos (ver sección 4.8). Si los pacientes desarrollan una erupción cutánea, se les debe vigilar estrechamente y se debe suspender el(los) tratamiento(s) con el medicamento sospechoso si las lesiones progresan. Identificar el medicamento concreto es difícil, ya que se prescriben múltiples fármacos antituberculosos en asociación al mismo tiempo. Concretamente, en el caso del síndrome DRESS, una RACG multiorgánica potencialmente mortal, el tiempo de aparición de los primeros síntomas puede prolongarse. El síndrome DRESS es un diagnóstico clínico, y su presentación clínica establece la base para la toma de decisiones. La retirada precoz del fármaco sospechoso es esencial debido a la mortalidad del síndrome y la afectación visceral (por ejemplo, hígado, médula ósea o riñón).

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula dura; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se ha asociado la administración de dosis múltiples de rifabutina con la inducción de las enzimas hepáticas del citocromo P450 (CYP3A4), efecto que se ve potenciado por su principal metabolito (25-desacetil rifabutina). Esta inducción metabólica puede afectar a la farmacocinética (disminución de los niveles sanguíneos) de fármacos administrados concomitantemente con rifabutina, especialmente los metabolizados por las enzimas de esta subfamilia. Los datos cinéticos sugieren que la inducción enzimática

de rifabutina es completa a los 5 días y es dosis independiente en el rango de dosis de 300 - 600 mg. Del mismo modo, las medicaciones concomitantes que inhiben competitivamente la actividad del CYP3A4 pueden incrementar los niveles circulantes de rifabutina.

Los fármacos que se metabolizan principalmente por el citocromo P450 tales como ketoconazol, barbitúricos, diazepam, verapamilo, bloqueantes beta-adrenérgicos, clofibrato, progestinas, disopiramida, mexiletina, cloranfenicol y anticonvulsivantes pueden ver reducidos sus niveles circulantes y con ello, ver disminuido su efecto al administrarse concomitantemente con rifabutina.

Aunque rifabutina y rifampicina comparten similitudes estructurales, sus propiedades fisicoquímicas (ionización y coeficientes de partición) sugieren diferencias significativas entre ellas en cuanto a la biodistribución y a la potencial inducción del citocromo P450. Las propiedades inductoras del CYP450 de rifabutina son menos marcadas que las de rifampicina. Los datos sugieren que rifabutina es un inductor 2-3 veces más débil que rifampicina. Por tanto, si los cambios en los niveles plasmáticos afectan a la respuesta del paciente, el impacto clínico de las potenciales interacciones con otros fármacos es probable que sea menor en la administración concomitante con rifabutina que con rifampicina.

### Warfarina

La efectividad de warfarina puede verse reducida debido posiblemente a la inducción del metabolismo de warfarina. Se debe incrementar la monitorización del efecto anticoagulante mediante el índice internacional normalizado (INR). Puede ser necesario incrementar la dosis de warfarina cuando se administra concomitantemente rifabutina.

### Analgésicos opioides (codeína y morfina)

Rifabutina puede inducir las enzimas hepáticas que metabolizan la codeína y la morfina, reduciendo los niveles plasmáticos y por lo tanto reduciendo su efecto analgésico. Puede ser necesario incrementar las dosis de codeína y morfina.

### Corticosteroides

Rifampicina reduce la actividad de los corticoesteroides acelerando su metabolismo, y lo mismo ocurre con otras rifamicinas. Puede ser necesario aumentar la dosis de corticoesteroides cuando se administra concomitantemente rifabutina.

### Ciclosporina

La administración concomitante de rifabutina puede disminuir los niveles séricos de ciclosporina. Puede ser necesaria una monitorización estrecha de los niveles de ciclosporina, ya que puede ser necesario incrementar la dosis de ciclosporina cuando se añade rifabutina y disminuirla cuando se retira.

### Digoxina

Rifampicina puede reducir las concentraciones séricas de digoxina (al inducir su metabolismo, aunque un estudio en voluntarios sanos sugirió la inducción de la glicoproteína-P-intestinal como una explicación alternativa). Durante la administración concomitante deben monitorizarse los niveles de creatinina en sangre y los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca y arritmia. Podría ser necesario aumentar los niveles de digoxina.

### Hipoglucemiantes orales

Rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas y consecuentemente los efectos farmacológicos de los hipoglucemiantes orales metabolizados por el CYP3A4 produciendo hiperglucemia. Las concentraciones de glucemia en sangre deben ser monitorizadas y las dosis de los hipoglucemiantes ajustadas de acuerdo a las mismas.

### Fenitoína

Cuando se administra concomitantemente con rifabutina, el aclaramiento de fenitoína puede ser el doble y la vida media reducirse a la mitad. Dado que su eficacia puede verse afectada, es recomendable realizar una monitorización clínica y un ajuste de dosis de fenitoína.

### Quinidina

Puede ser necesario incrementar las dosis de quinidina cuando se administra concomitantemente con rifabutina. Durante la terapia concomitante, es importante el control de la arritmia con el fin de evaluar una posible reducción de la eficacia de quinidina y después de finalizar el tratamiento por una posible toxicidad por quinidina.

### Ácido p-aminosalicílico

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

### Anticonceptivos orales

La rifabutina puede incrementar el metabolismo de los estrógenos y los progestágenos por inducción enzimática del citocromo P450, incluyendo el CYP3A4. Por tanto, la administración concomitante de rifabutina puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales.

### Antiácidos

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

### Resumen de interacciones con otros fármacos

En la tabla 1 se resumen los resultados y la magnitud de las interacciones de otros fármacos con rifabutina. La relevancia clínica de dichas interacciones y las subsecuentes modificaciones de dosis deben ser evaluadas teniendo en cuenta la población estudiada, la gravedad de la enfermedad, el perfil del fármaco en el paciente y el posible impacto en la relación beneficio-riesgo.

Tabla 1. Estudios de interacción con rifabutina

Fármaco coadministrado	Efecto en Rifabutina	Efecto en el fármaco coadministrado	Comentarios
<b>ANTIRRETROVIRALES</b>			
Amprenavir	↑ 2,9 veces el ABC ↑ 2,2 veces la Cmax	No hay cambio significativo en la cinética.	Se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de rifabutina cuando se administra en combinación con amprenavir. Se debe incrementar la monitorización de las reacciones adversas.
Bictegravir	ND	↓ 38 % ABC ↓ 56 % Cmin ↓ 20 % Cmax	Aunque no se ha estudiado, no se recomienda la administración concomitante de rifabutina con Biktarvy (bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida) debido a una disminución esperada de tenofovir alafenamida además de la reducción notificada de bictegravir.

Delavirdina	ND	↑ 5 veces el aclaramiento oral, lo que resulta en una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas valle (de $18 \pm 15$ a $1.0 \pm 0.7 \mu\text{M}$ )	Estudio realizado en pacientes con infección por VIH-1. No se recomienda rifabutin para pacientes con una dosificación de delavirdina mesilato de 400 mg cada 8 horas.
Didanosina	No hay cambios significativos en la cinética.	No hay cambios significativos en la cinética en estado estacionario.	
Doravirina	ND	↓ 50 % ABC ↓ 68 % C <sub>24</sub> ↔ C <sub>max</sub>	Si es necesario el uso concomitante, aumente la dosis de doravirina como se indica en la ficha técnica del producto que contiene doravirina.
Fosamprenavir / ritonavir	↑ 64 % ABC*	↑ 35 % ABC ↑ 36 % C <sub>max</sub> ↔ C <sub>min</sub>	Se recomienda la reducción de la dosis de rifabutin en al menos un 75 % (150 mg en días alternos o 3 veces por semana) cuando se combina con fosamprenavir.
Indinavir	↑ 173 % ABC ↑ 134 % C <sub>max</sub>	↓ 34 % ABC ↓ 25 % C <sub>max</sub>	Cuando se administra conjuntamente indinavir y rifabutin, se recomienda reducir a la mitad la dosis habitual de rifabutin y aumentar la dosis de indinavir.
Lopinavir / ritonavir	↑ 5,7 veces el ABC ↑ 3,4 veces la C <sub>max</sub> *	No hay un cambio significativo en la cinética de lopinavir.	Se recomienda una reducción de la dosis de rifabutin en al menos un 75 % de la dosis habitual recomendada de 300 mg/día (por ejemplo, una dosis máxima de 150 mg en días alternos o tres veces por semana). Se debe incrementar la monitorización de las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción adicional de la dosis de rifabutin.
Saquinavir	ND	↓ 40 % ABC	
Rilpivirina	ND	↓ 42 % ABC ↓ 48 % C <sub>min</sub> ↓ 31 % C <sub>max</sub>	Aunque no se ha estudiado, no se recomienda la administración concomitante de rifabutin con Odefsey (rilpivirina/tenofovir alafenamida/emtricitabina) debido a una disminución esperada de tenofovir alafenamida además de la reducción notificada de rilpivirina.
Ritonavir	↑ 4 veces el ABC ↑ 2,5 veces la C <sub>max</sub>	ND	En presencia de ritonavir, se incrementa el riesgo de efectos adversos, incluyendo uveítis. Si es necesario administrar un inhibidor de la proteasa en pacientes tratados con rifabutin, se debería considerar otros principios activos diferentes de ritonavir (ver sección 4.4)
Tipranavir / ritonavir	↑ 2,9 veces el ABC ↑ 1,7 veces la	No hay cambio significativo en la	Se recomienda la monitorización del tratamiento con rifabutin.

	Cmax	cinética de tipranavir.	
Zidovudina	No hay cambios significativos en la cinética.	Aproximadamente: ↓ 32 % ABC ↓ 32 % Cmax	Un gran estudio clínico controlado ha demostrado que estos cambios no tienen relevancia desde el punto de vista clínico.
Nelfinavir	↑ 200 % en ABC aproximadamente	↓ 32 % ABC	Se pueden administrar concomitantemente reduciendo la dosis de rifabutina a 150 mg/día debido al aumento de los niveles plasmáticos
<b>ANTIFÚNGICOS</b>			
Fluconazol	↑ 82 % ABC	No hay cambios significativos en las concentraciones plasmáticas en estado estacionario.	Monitorizar a los pacientes para detectar la posible aparición de uveítis.
Itraconazol	ND	↓ 70 - 75 % Cmax y ABC	El informe de un caso sugiere una interacción resultante en un incremento en los niveles séricos de rifabutina y en el riesgo de desarrollar uveítis en presencia de itraconazol
Posaconazol	↑ 31 % Cmax ↑ 72 % ABC	↓ 43 % Cmax ↓ 49 % ABC	En caso de administración concomitante, se debe monitorizar a los pacientes por la aparición de efectos adversos asociados a la administración de rifabutina.
Voriconazol	↑ 195 % Cmax ↑ 331 % ABC  Cuando se administra concomitantemente con voriconazol a la dosis de 400 mg 2 veces/día.	Rifabutina (300 mg una vez al día) disminuyó la Cmax y el ABC de voriconazol (200 mg 2 veces al día) en un 69 % y 78 % respectivamente. Durante la coadministración con rifabutina, la Cmax y el ABC de voriconazol (350 mg dos veces al día) fueron 96 % y 68 % de los niveles cuando se administró solo a la dosis de 200 mg dos veces al día. A la dosis de voriconazol de 400 mg dos veces al día, la Cmax y el ABC fueron 104 % y 87 % superiores, respectivamente, comparados con los de voriconazol solo a 200 mg dos veces al día.	Si el beneficio supera el riesgo, rifabutina puede ser coadministrado con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 5 mg/kg cada 12 horas por vía intravenosa o si se incrementa de 200 a 350 mg cada 12 horas por vía oral (de 100 a 200 mg cada 12 horas por vía oral en los pacientes de menos de 40 kg). En caso de administración concomitante, se recomienda el estrecho seguimiento del hemograma completo y los efectos adversos de rifabutina (por ejemplo: uveítis).



<b>FÁRMACOS CONTRA LA NEUMONÍA POR <i>Pneumocystis jirovecii</i></b>			
Dapsona	ND	↓ 27 - 40 % ABC aproximadamente	Estudio realizado en pacientes con infección por VIH (acetiladores rápidos y lentos)
Sulfametoxazol / trimetoprim	No hay cambios significativos en ABC y Cmax	↓ 15 - 20 % ABC aproximadamente	En otro estudio, solo trimetoprim (no sulfametoxazol) presentaba una disminución del 14 % en ABC y del 6 % en Cmax, pero no se consideraron significativos desde el punto de vista clínico.
<b>FÁRMACOS ANTI-MAC (Complejo <i>Mycobacterium avium</i>)</b>			
Azitromicina	No hay interacción farmacocinética.	No hay interacción farmacocinética.	
Claritromicina	↑ 77 % ABC aproximadamente	↓ 50 % ABC aproximadamente	Estudio realizado en pacientes con infección por VIH. La dosis de rifabutina deberá ser ajustada en presencia de claritromicina debido al incremento de las concentraciones plasmáticas de rifabutina. Monitorizar a los pacientes para detectar la posible aparición de uveítis (ver sección 4.4).
<b>ANTITUBERCULOSOS</b>			
Etambutol	ND	No hay cambios significativos en ABC y Cmax.	
Isoniazida	ND	La farmacocinética no se ve afectada.	
<b>OTROS FÁRMACOS</b>			
Metadona	ND	No tiene efectos significativos.	Ningún efecto aparente de la rifabutina en los niveles pico de metadona o en la exposición sistémica basándose en el ABC. La cinética de rifabutina no se ha evaluado.
Tacrolimus	ND	ND	Se ha notificado que rifabutina disminuye los niveles sanguíneos valle de tacrolimus.
Teofilina	ND	No hay cambios significativos en ABC y Cmax respecto a la basal.	

ND: No hay datos.

ABC: Área bajo la curva de concentración vs tiempo.

Cmax: Concentración sérica máxima.

C24: Concentración a las 24 horas.

\* Fármaco y metabolito activo.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados en relación al uso de rifabutina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales sobre toxicidad para la reproducción son insuficientes (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de rifabutina en mujeres embarazadas, a menos que el balance beneficio riesgo sea claramente positivo.

### Lactancia

Se desconoce si la rifabutina se excreta en leche materna. No se puede excluir el riesgo para el lactante.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### Fertilidad

No hay datos acerca del efecto de la rifabutina en la fertilidad. La rifabutina puede interactuar con los anticonceptivos orales, disminuyendo la eficacia anticonceptiva (ver secciones 4.4 y 4.5).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de la rifabutina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## **4.8 Reacciones adversas**

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

Teniendo en cuenta que en estos estudios, la rifabutina se ha administrado frecuentemente como parte de un régimen con varios fármacos, no es siempre posible definir con certeza una relación entre la rifabutina y la reacción adversa. La discontinuación del tratamiento fue necesaria sólo en unos pocos casos.

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos o en el período post-comercialización se enumeran según la frecuencia y mediante la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. La frecuencia se define como muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación por órganos y sistemas MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Efectos adversos</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy frecuente	Leucopenia
	Frecuente	Anemia
	Poco frecuente	Pancitopenia Agranulocitosis* Linfopenia* Granulocitopenia* Neutropenia* Trombocitopenia Eosinofilia
<b>Trastornos del sistema inmunológico**</b>	Poco frecuente	Hipersensibilidad* Broncoespasmo*
	No conocida	Shock anafiláctico**
<b>Trastornos oculares</b>	Poco frecuente	Uveítis* Depósitos corneales*
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Frecuente	Náuseas
	Poco frecuente	Vómitos

<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Poco frecuente	Ictericia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Frecuente	Erupción
	Poco frecuente	Cambio de color de la piel
	No conocida	Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) (ver sección 4.4), eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, dermatitis ampollar
<b>Infecciones e infestaciones</b>	No conocida	Colitis por <i>Clostridioides difficile</i> ** (ver sección 4.4)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Frecuente	Mialgia
	Poco frecuente	Artralgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	No conocida	Cromaturia (ver sección 4.4)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Frecuente	Pirexia
<b>Exploraciones complementarias</b>	Poco frecuente	Recuento disminuido de plaquetas* Recuento disminuido de leucocitos* Recuento disminuido de neutrófilos* Enzimas hepáticas aumentadas*

\* Frecuencia estimada de la vigilancia post-comercialización.

\*\* Reacciones adversas descritas para la clase farmacoterapéutica (no observadas en los estudios clínicos ni en las notificaciones espontáneas para rifabutina).

Se han descrito casos de uveítis reversible de intensidad leve a grave, con menor frecuencia cuando rifabutina se utiliza como monoterapia con 300 mg en profilaxis del MAC que cuando rifabutina se administra en combinación con claritromicina (u otros macrólidos) para el tratamiento de MAC (ver sección 4.4). Se han notificado casos de depósitos corneanos durante las revisiones oftalmológicas rutinarias en algunos pacientes pediátricos VIH positivos que recibieron rifabutina como parte de un régimen con varios fármacos para la profilaxis del MAC. Dichos depósitos corneanos son centrales y periféricos, delgados, casi transparentes, asintomáticos y que no dificultan la visión.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

#### **4.9 Sobredosis**

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiinfecciosos para uso sistémico, antimicobacterianos, fármacos para el tratamiento de la tuberculosis, código ATC: J04AB04.

#### Mecanismo de acción

Rifabutina actúa inhibiendo la ARN polimerasa dependiente de ARN en cepas susceptibles de *Escherichia coli* y *Bacillus subtilis* pero no en células de mamíferos. Inhibe la incorporación de timidina al ADN de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina sugiriendo que quizás rifabutina puede inhibir también la síntesis de ADN, lo que explicaría su acción frente a organismos resistentes a rifampicina.

La actividad *in vitro* de rifabutina frente a cepas de laboratorio y aislados clínicos de *M. tuberculosis* ha demostrado ser muy alta. 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, los estudios *in vitro* llevados a cabo hasta ahora sugieren que entre un tercio y la mitad de las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a rifampicina son sensibles a rifabutina.

La rifabutina ha demostrado ser activa *in vitro* frente a micobacterias no tuberculosas (atípicas), tales como *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium kansasii* y el complejo *Mycobacterium avium* (MAC), cuyas CMI están comprendidas entre 0,125 - 8 mcg/ml.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

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. Para estas dosis, la Cmax está en el rango de 0,4 - 0,7 microg/ml. Las concentraciones plasmáticas se mantienen por encima de los valores de la CMI para *Mycobacterium tuberculosis* durante unas 30 horas después de la administración.

La administración simultánea de comida disminuye más la velocidad que el valor total de la absorción de rifabutina.

La biodisponibilidad absoluta (administración oral frente a IV) es de alrededor de un 20 %. Al menos un 53 % de la dosis de rifabutina administrada oralmente se absorbe por el tracto gastrointestinal.

#### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de rifabutina es de alrededor del 85-95 %. La rifabutina se distribuye ampliamente en los órganos con excepción del cerebro. Las concentraciones tisulares en parénquima pulmonar, vesícula biliar y pared intestinal fueron varias veces más altas que las concentraciones plasmáticas. 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 varía de 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.

#### *Biotransformación*

De los 5 metabolitos principales identificados, los derivados 25-O-desacetil y el 31-hidroxilo son los predominantes. El primero tiene una actividad antibacteriana equivalente al fármaco original.

#### *Eliminación*

La rifabutina y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía urinaria. La semivida de eliminación de rifabutina es de 35-40 horas aproximadamente.

Los parámetros farmacocinéticos de la rifabutina no son modificados de manera significativa en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### *Toxicología*

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

En estudios con dosis repetidas, los órganos diana en ratón, rata y mono (hígado, estómago, gónadas y en menor grado, eritrocitos) se identificaron a dosis que producían niveles sanguíneos superiores a los alcanzados con las dosis recomendadas para la terapia en humanos.

Rifabutina no fue genotóxica en ninguno de los ensayos realizados *in vivo* o *in vitro*.

#### *Potencial carcinogénico*

Rifabutina no fue carcinogénica en ninguna especie estudiada tratada hasta 2 años con la máxima dosis tolerada.

#### *Potencial mutagénico*

Rifabutina no presentó potencial mutagénico en los ensayos de mutación bacteriana realizados.

#### *Toxicidad para la reproducción*

No se observó efecto teratogénico en ninguna especie estudiada, ratas y conejos. Los cambios en la fertilidad y en el desarrollo fetal, que se advirtieron a dosis elevadas, están relacionadas con lesiones en los órganos reproductivos y el efecto tóxico del fármaco en las madres.

Se han realizado estudios de reproducción en ratas y conejos a los que se había administrado rifabutina a dosis de hasta 200 mg/kg (40 veces la dosis diaria recomendada en humanos). Aunque en estudios en animales la rifabutina no fue teratogénica en ninguna de las especies, en ratas a las que se administró 200 mg/kg/día hubo una disminución en la viabilidad fetal. En ratas, tras la administración de 40 mg/kg/día (8 veces la dosis diaria recomendada en humanos) rifabutina causó un incremento en las variantes del esqueleto fetal. En conejos, con dosis de 80 mg/kg/día (16 veces la dosis diaria recomendada en humanos) rifabutina causó maternotoxicidad y un aumento de las anomalías del esqueleto fetal.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Contenido de la cápsula:

- Celulosa microcristalina (E460i)
- Laurilsulfato de sodio (E487)
- Estearato de magnesio (E470b)
- Sílice coloidal

Composición de la cápsula:

- Gelatina
- Óxido de hierro rojo (E172)
- Dióxido de titanio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede

### **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 envase**

Blíster transparente PVC/Aluminio acondicionado en caja de cartón conteniendo 30 cápsulas.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

No se necesitan instrucciones especiales para su manipulación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

60.228.

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización 23/diciembre/1994.

Fecha de la última renovación 31/agosto/2008.

## **10.- FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**