

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MYCOBUTIN 150 mg capsule rigide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene:

Principio attivo: rifabutina 150 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

MYCOBUTIN è indicato per il trattamento di infezioni causate da micobatteri, quali *M.tuberculosis*, *M.avium-intracellulare complex* (MAC) e altri micobatteri atipici. MYCOBUTIN è anche indicato per la profilassi delle infezioni da *M.avium intracellulare complex* (MAC) in pazienti immunodepressi con conta dei CD4 inferiore o uguale a 200/mcl.

Nelle infezioni causate da MAC e da altri micobatteri atipici, quali *M.xenopi*, MYCOBUTIN si è dimostrato efficace nel trattamento sia delle forme localizzate che di quelle disseminate anche in pazienti immunocompromessi.

Nel trattamento della malattia tubercolare, MYCOBUTIN ha dimostrato di essere efficace sia nella tubercolosi polmonare di nuova diagnosi, sia nelle forme croniche multifarmaco resistenti in presenza di ceppi di *Micobacterium tuberculosis* rifampicina resistenti.

In accordo con i criteri comunemente accettati per il trattamento delle infezioni micobatteriche, la terapia con MYCOBUTIN deve essere sempre condotta in associazione con altri farmaci antimicobatterici non appartenenti alla famiglia delle rifamicine.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

MYCOBUTIN può essere somministrato in dose singola, giornaliera, oralmente, in qualunque momento della giornata, indipendentemente dai pasti.

##### *Adulti*

MYCOBUTIN come singolo agente:

- profilassi della infezione da MAC in pazienti immunodepressi: 300 mg (2 capsule).

MYCOBUTIN in regimi combinati:

- in malattie da micobatteri non-tubercolari: 450-600 mg (3-4 capsule) fino a 6 mesi dopo l'ottenimento di colture negative.

- Nelle tubercolosi polmonari croniche, multiresistenti: 300-450 mg (2-3 capsule) fino a 6 mesi dopo l'ottenimento di colture negative.

- In tubercolosi polmonari di nuova diagnosi: 150 mg (1 capsula) per 6 mesi.

##### *Popolazione pediatrica*

Non ci sono attualmente dati adeguati per appoggiare l'uso di MYCOBUTIN nei bambini.

#### *Anziani*

Non esistono particolari raccomandazioni riguardo a modifiche posologiche da seguire in questo gruppo di pazienti.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad altre rifamicine (rifampicina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

MYCOBUTIN non deve essere somministrato a donne in gravidanza o che allattano e in bambini poiché non esiste una sufficiente esperienza clinica.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Prima di iniziare la profilassi con rifabutina della infezione da MAC i pazienti dovrebbero essere valutati per verificare che essi non siano affetti da patologia attiva causata da tubercolosi polmonare o da altri micobatteri.

MYCOBUTIN può provocare una colorazione rosso-arancio alle urine, alla pelle e alle secrezioni corporee. Va evitato l'uso di lenti a contatto morbide.

Lievi alterazioni della funzionalità epatica e renale non richiedono aggiustamento della dose. MYCOBUTIN dovrebbe essere usato con cautela in casi di grave insufficienza epatica.

Da lievi a moderati danni renali non richiedono un aggiustamento della dose. Una grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) richiede una riduzione del dosaggio del 50%. Si raccomanda il monitoraggio dei globuli bianchi, della conta delle piastrine e degli enzimi epatici, durante il trattamento.

Come per la maggior parte dei farmaci, ogni significativa alterazione osservata nella funzionalità epatica e nei valori dei globuli bianchi deve essere attentamente valutata e, nel caso di alterazioni significative e permanenti, considerata la possibilità di sospendere il trattamento.

Quando Mycobutin viene somministrato in associazione con claritromicina nel trattamento dell'infezione da MAC, la dose di Mycobutin deve essere ridotta a 300 mg (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere attentamente monitorati per la possibilità che nel corso della terapia insorga una uveite, quando la rifabutina viene somministrata in combinazione con claritromicina (o altri macrolidi) e/o fluconazolo (e composti correlati). Se si presentano sintomi che fanno pensare ad una uveite, richiedere la consulenza di uno specialista oculista. Se necessario interrompere la terapia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). L'uveite associata alla terapia con rifabutina deve essere distinta da altre complicanze oculari da HIV.

Gli inibitori della proteasi HIV agiscono come substrati o inibitori del metabolismo mediato dagli enzimi del sottogruppo 3A4 del citocromo CYP 450. Pertanto, a causa delle significative interazioni farmacologiche tra gli inibitori della proteasi e la rifabutina, l'uso concomitante deve essere fondato sulla valutazione generale del paziente e sul suo profilo farmacologico specifico (vedere paragrafo 4.5).

La rifabutina è un induttore del CYP450 3A. Pertanto, la co-somministrazione con prodotti antiretrovirali inclusi ma non limitati a bictegavir, rilpivirina o doravirina non è raccomandata a causa della prevista diminuzione delle concentrazioni plasmatiche degli antiretrovirali che può portare alla perdita della risposta virologica e al possibile sviluppo di resistenza (vedere paragrafo 4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione).

Per ulteriori raccomandazioni, fare riferimento alle informazioni più recenti sulla prescrizione degli antiretrovirali o contattare il produttore specifico.

Con l'uso di quasi tutti gli antibiotici, tra cui la rifabutina, sono stati segnalati casi di diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD), la cui gravità può variare da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con gli antibiotici altera la normale flora del colon e porta a una crescita eccessiva di *C. difficile*.

Il *C. difficile* produce le tossine A e B che contribuiscono allo sviluppo della diarrea. I ceppi di *C. difficile* che producono tossine in eccesso causano un aumento dei tassi di morbilità e mortalità, poiché queste infezioni sono in genere refrattarie alla terapia antibatterica e richiedono spesso una colectomia. Bisogna considerare la possibilità di diarrea associata a *C. difficile* in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico. È inoltre necessaria un'attenta anamnesi poiché i casi di diarrea associata a *C. difficile* sono stati segnalati anche oltre due mesi dopo la somministrazione di antibiotici.

Sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), come sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) con farmaci anti-tubercolosi (vedere Sezione 4.8 Effetti indesiderati). Se i pazienti sviluppano un'eruzione cutanea, devono essere monitorati attentamente e devono essere sospesi i farmaci sospetti se le lesioni progrediscono. L'identificazione del farmaco specifico è difficile, poiché più farmaci anti-tubercolosi vengono prescritti in associazione contemporaneamente. In particolare, per DRESS, una SCAR multi-sistemica potenzialmente pericolosa per la vita, il tempo di insorgenza dei primi sintomi può essere prolungato. DRESS è una diagnosi clinica e la sua presentazione clinica rimane la base per il processo decisionale. Una sospensione anticipata del farmaco sospetto è essenziale a causa della mortalità e del coinvolgimento viscerale della sindrome (ad esempio, fegato, midollo osseo o reni).

Informazioni relative agli eccipienti

Mycobutin contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ciascuna capsula rigida, cioè è essenzialmente "senza sodio".

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione di rifabutina in dosi multiple è stata correlata all'induzione degli enzimi metabolici epatici del sottogruppo 3A del citocromo CYP 450. Anche il principale metabolita della rifabutina (25-desacetil rifabutina, LM 565) può contribuire a questo effetto. L'induzione metabolica dovuta alla rifabutina provoca probabilmente una diminuzione dei livelli in circolo dei farmaci somministrati in concomitanza (specialmente quelli metabolizzati dal percorso CYP 450 3A). Dai dati farmacocinetici si evince che l'induzione enzimatica da parte della rifabutina è completa entro 5 giorni ed è dose-dipendente per quanto riguarda i dosaggi da 300 mg a 600 mg. Analogamente, i farmaci concomitanti che inibiscono competitivamente l'attività del CYP 450 3A possono aumentare i livelli di rifabutina in circolo.

La Tabella 1 riassume i risultati e l'entità delle interazioni farmacologiche osservate con la rifabutina. La rilevanza clinica di queste interazioni e le successive variazioni posologiche devono essere considerate alla luce della popolazione in studio, della gravità della patologia, del profilo farmacologico del paziente e del probabile impatto sul rapporto rischio/beneficio.

Anche se la rifabutina e la rifampicina hanno strutture simili, le rispettive proprietà fisico-chimiche (es. ionizzazione e coefficienti di partizione) inducono a ritenere che esistano notevoli differenze tra loro per quanto riguarda la biodistribuzione e il potenziale d'induzione dell'enzima CYP 450. Le proprietà di induzione enzimatica della rifabutina sono meno pronunciate di quelle della rifampicina. I dati mostrano che la rifabutina è un induttore da 2 a 3 volte più debole della rifampicina. Pertanto, se le variazioni dei livelli di farmaco in circolo influiscono sulla risposta del paziente, l'impatto clinico di potenziali interazioni con altri medicinali sarà probabilmente minore con la rifabutina rispetto alla rifampicina.

#### Malassorbimento.

L'alterazione del pH gastrico dovuta all'infezione da HIV in progressione è stata collegata con il malassorbimento di alcuni farmaci usati nei pazienti positivi all'HIV (p. es. rifampicina, isoniazide). I dati sulle concentrazioni sieriche dei pazienti affetti da AIDS a diversi livelli di gravità (sulla base delle conte del CD4+) evidenziano che l'assorbimento della rifabutina non è influenzato dalla progressione dell'infezione da HIV.

Tabella 1. Studi di interazione con la Rifabutina

Farmaci concomitanti	Effetto sulla Rifabutina	Effetto sul farmaco concomitante	Commenti
<b>ANTIRETROVIRALI</b>			
Amprenavir	↑ 2.9 AUC, ↑ 2.2 Cmax	Nessun cambiamento significativo della cinetica.	In somministrazione concomitante con amprenavir, si raccomanda una riduzione del 50% della dose di rifabutina. È richiesto un monitoraggio più intenso delle reazioni avverse.
Bictegravir	ND*	<u>AUC ↓38%</u> <u>Cmin ↓56%</u> <u>Cmax ↓20%</u>	Sebbene non studiata, la somministrazione concomitante di rifabutina con Biktarvy (bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide) non è raccomandata a causa di una attesa diminuzione di tenofovir alafenamide in aggiunta alla riduzione riportata di bictegravir.
Delavirdina	ND*	↑ 5 volte la clearance orale, che determina una media significativamente inferiore delle concentrazioni plasmatiche minime (da 18±15 a 1.0±0.7 μM)	Studio condotto su pazienti affetti da HIV-1. La rifabutina non è raccomandata per i pazienti in terapia con delavirdina mesilato 400 mg ogni 8 ore.
Didanosina	Nessun cambiamento significativo della cinetica.	Nessun cambiamento significativo della cinetica allo <i>steady state</i> .	
Doravirina	ND*	<u>50% ↓ in AUC</u> <u>68% ↓ in C24</u> <u>↔ in Cmax</u>	Se è necessario l'uso concomitante, aumentare la dose di doravirina come riportato nelle informazioni sulla prescrizione del prodotto contenente doravirina.
Fosamprenavir/ritonavir	↑ 64% AUC **	↑ 35% AUC e ↑ 36% Cmax, nessun effetto Cmin (amprenavir)	In co-somministrazione con fosamprenavir, si raccomanda una riduzione della dose di rifabutina di almeno il 75% (fino a 150 mg a giorni alterni o tre volte a settimana).
Indinavir	↑ 173% AUC, ↑ 134% Cmax	↓ 34% AUC, ↓ 25% Cmax	Si raccomanda una riduzione di rifabutina del 50% della dose abituale ed un aumento dell'indinavir a 1000 mg ogni 8 ore, quando la rifabutina è somministrata in concomitanza con l'indinavir.
Lopinavir/ritonavir	↑ 5.7 AUC, ↑ 3.4 Cmax**	Nessun cambiamento significativo della cinetica del lopinavir.	Si raccomanda una riduzione di rifabutina di almeno il 75% della dose abituale di 300 mg/die (p. es. una dose massima di 150 mg a giorni alterni o tre volte a settimana). È richiesto un monitoraggio più intenso delle reazioni avverse. Potrebbe essere necessaria una ulteriore riduzione del dosaggio di rifabutina.
Saquinavir	ND*	↓ 40% AUC	
Rilpivirina	ND*	<u>42% ↓ in AUC</u> <u>48% ↓ in Cmin</u> <u>31% ↓ in Cmax</u>	Sebbene non studiata, la somministrazione concomitante di rifabutina con Odefsey (rilpivirina/tenofovir alafenamide/emtricitabina) non è raccomandata a causa di una attesa diminuzione di tenofovir alafenamide in aggiunta alla riduzione riportata di rilpivirina.
Ritonavir	Aumento di 4 volte della AUC, aumento di 2.5 volte della Cmax	ND	In presenza di ritonavir, può aumentare il conseguente rischio di effetti indesiderati, compresa l'uveite. Se è necessario un inibitore della proteasi in pazienti trattati con rifabutina, bisogna prendere in considerazione farmaci diversi dal ritonavir (vedere anche paragrafo 4.4).
Tipranavir/ritonavir	↑ 2.9 AUC, ↑ 1.7 Cmax	Nessun cambiamento significativo della cinetica del tipranavir.	Si raccomanda il monitoraggio farmacoterapeutico della rifabutina.
Zidovudina	Nessun cambiamento significativo della cinetica.	↓ 32% circa della Cmax e della AUC	Uno studio clinico controllato di grandi dimensioni ha mostrato che questi cambiamenti non hanno rilevanza clinica.
<b>ANTIMICOTICI</b>			

Farmaci concomitanti	Effetto sulla Rifabutina	Effetto sul farmaco concomitante	Commenti
Fluconazolo	↑ 82% AUC	Nessun cambiamento significativo delle concentrazioni plasmatiche allo steady state.	
Itraconazolo	ND	↓ da 70% a 75% della Cmax e della AUC	Da una segnalazione si evince un'interazione cinetica che determina un aumento dei livelli sierici di rifabutina e il rischio di sviluppare uveite, in presenza di itraconazolo.
Posaconazolo	↑ 31% Cmax, ↑ 72% AUC	↓43% Cmax, ↓49% AUC	Se i farmaci sono somministrati in concomitanza, bisogna monitorare i pazienti per gli eventi avversi correlati alla somministrazione di rifabutina.
Voriconazolo	↑ 195% Cmax, ↑ 331% AUC ***	Rifabutina (300 mg una volta al giorno) ha diminuito la Cmax e l'AUC di voriconazolo a 200 mg due volte al giorno, rispettivamente del 69% e del 78%. Durante la co-somministrazione con rifabutina, la Cmax e l'AUC di voriconazolo a 350 mg due volte al giorno erano pari al 96% e al 68% dei livelli raggiunti quando somministrato da solo a 200 mg due volte al giorno. Con un dosaggio di voriconazolo pari a 400 mg due volte al giorno, la Cmax e l'AUC erano più alte rispettivamente del 104% e del 87%, rispetto al voriconazolo da solo a 200 mg due volte al giorno.	Se il beneficio supera il rischio, la rifabutina può essere somministrata in concomitanza con il voriconazolo, se la dose di mantenimento di voriconazolo viene aumentata a 5 mg/kg per via endovenosa ogni 12 ore, o da 200 mg a 350 mg per via orale ogni 12 ore (da 100 mg a 200 mg per via orale, ogni 12 ore nei pazienti di peso inferiore a 40 kg). Si raccomanda un attento monitoraggio della conta ematica completa e degli eventi avversi di rifabutina (p.es. uveite), quando la rifabutina è somministrata in concomitanza con il voriconazolo.
<b>ANTI-PJP (Polmonite da Pneumocystis jiroveci)</b>			
Dapsone	ND	↓ da 27% a 40% circa dell'AUC	Studio condotto su pazienti affetti da HIV (acetilatori rapidi e lenti).
Sulfametossazolo-Trimetoprim	Nessun cambiamento significativo di Cmax e AUC	↓ da 15% a 20% circa dell'AUC	In un altro studio, soltanto il trimetoprim (non il sulfametossazolo) ha avuto ↓ 14% dell'AUC e ↓ 6% della Cmax, ma queste diminuzioni non sono state considerate clinicamente significative.
<b>ANTI-MAC (Mycobacterium avium intracellulare complex)</b>			
Azitromicina	Nessuna interazione farmacocinetica	Nessuna interazione farmacocinetica	
Claritromicina	↑ 77% circa dell'AUC	↓ 50% circa dell'AUC	Studio condotto su pazienti affetti da HIV. La dose di rifabutina deve essere aggiustata in presenza di claritromicina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
<b>ANTI-TB (Tubercolosi)</b>			
Etambutolo	ND	Nessun cambiamento significativo di AUC o Cmax	
Isoniazide	ND	Farmacocinetica non impattata.	
Pirazinamide	ND	ND	Dati di studio in corso di valutazione.

Farmaci concomitanti	Effetto sulla Rifabutina	Effetto sul farmaco concomitante	Commenti
<b>VARIE</b>			
Metadone	ND	Nessun effetto significativo	Nessun effetto apparente della rifabutina né sui livelli di picco del metadone né sull'esposizione sistemica basata sull'AUC. Cinetica della rifabutina non valutata.
Contraccettivi orali	ND	ND	Dati di studio in corso di valutazione. Si deve consigliare alle pazienti l'impiego di altri metodi contraccettivi.
Tacrolimus	ND	ND	Gli autori segnalano che la rifabutina diminuisce i livelli ematici minimi del tacrolimus.
Teofillina	ND	Nessuna modifica significativa di AUC o Cmax rispetto al basale.	

\*ND – Nessun dato

AUC – Area sotto la curva concentrazione/tempo

Cmax – Concentrazione sierica massima

\*\* Farmaco più metabolita attivo

\*\*\* Voriconazolo somministrato a 400 mg due volte al giorno

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non ci sono studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza o in allattamento.

Sono stati condotti studi di riproduzione su ratti e conigli, ai quali sono state somministrate dosi di rifabutina fino a 200 mg/kg (40 volte la dose giornaliera raccomandata nell'uomo). Non è stata osservata nessuna teratogenicità in entrambe le specie. Nei ratti che avevano ricevuto dosi di 200 mg/kg/die si è verificata una diminuzione della sopravvivenza fetale. Nei ratti che avevano ricevuto dosi di 40 mg/kg/die (8 volte la dose giornaliera raccomandata nell'uomo), la rifabutina ha provocato un aumento di varianti dello scheletro del feto. Nei conigli, a dosi di 80 mg/kg/die (16 volte la dose giornaliera raccomandata nell'uomo), la rifabutina ha causato tossicità materna e aumento delle malformazioni dello scheletro fetale. Poiché gli studi sulla riproduzione animale non sono sempre predittivi della risposta umana, la rifabutina non deve essere somministrata a donne in gravidanza o in allattamento.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono pervenute segnalazioni di effetti collaterali relativi all'influenza della rifabutina sulla guida o sull'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La tollerabilità di MYCOBUTIN nei regimi di associazione è stata valutata sia in pazienti immunocompetenti sia in pazienti immunocompromessi, affetti da micobatteriosi tubercolari e non-tubercolari in studi a lungo termine con dosaggi giornalieri fino a 600 mg. Il periodo di trattamento era di 6-12 mesi e più ed il range di dosi pari a 150-600 mg.

Non è sempre possibile definire un chiaro rapporto di correlazione tra effetto indesiderato e somministrazione di MYCOBUTIN, essendo questo comunemente utilizzato in regimi di associazione. L'interruzione del trattamento è stata necessaria solo in pochi casi.

La seguente tabella presenta le reazioni avverse individuate attraverso gli studi clinici e la sorveglianza post-marketing, ordinate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. I gruppi di frequenza sono definiti in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione MedDRA per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati	Commenti
---	-----------	----------------------	----------

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Leucopenia (tasso d'incidenza = 10.2%)	(Comune con placebo; tasso d'incidenza = 7.4%)
	<i>Comune</i>	Anemia (tasso d'incidenza = 1.3%)	(Comune con placebo; tasso d'incidenza = 2.2%)
	<i>Non comune</i>	Pancitopenia (tasso d'incidenza = 0.5%)  Agranulocitosi* Linfopenia* Granulocitopenia* Neutropenia* Diminuzione della conta dei globuli bianchi* Diminuzione della conta degli eosinofili* Trombocitopenia (tasso d'incidenza = 0.5%) Diminuzione della conta piastrinica*	(Non comune con placebo; tasso d'incidenza = 0.2%)  - - - - - - (Comune con placebo; tasso d'incidenza = 1.3%) -
<b>immunitario</b>	<i>Comune</i>		(Comune con placebo; tasso d'incidenza = 3.4%)
	<i>Non comune</i>		- - -
<b>dell'occhio</b>	<i>Non comune</i>		- -
<b>gastrointestinali</b>	<i>Comune</i>	Nausea (tasso d'incidenza = 6.2%)	(Comune con placebo; tasso di incidenza = 3.6%)
	<i>Non comune</i>	Vomito (tasso d'incidenza = 0.9%)	(Non comune con placebo; tasso di incidenza = 0.9%)
<b>Patologie epatobiliari</b>	<i>Non comune</i>		-
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	<i>Non comune</i>		-
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	<i>Comune</i>		(Non comune con placebo; tasso di incidenza = 0.4%)
	<i>Non comune</i>	Artralgia (tasso d'incidenza = 0.9%)	(Non comune con placebo; tasso di incidenza = 0.5%)
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	<i>Comune</i>	Piressia (tasso d'incidenza = 2.0%)	(Comune con placebo; tasso di incidenza = 1.3%)

\* La frequenza è stata calcolata sulla base delle informazioni contenute nel database di farmacovigilanza post-marketing.

N.B. La colite da *Clostridium difficile* è una reazione avversa da riportare obbligatoriamente per la classe farmacologica di appartenenza; nessun evento è stato osservato negli studi clinici né nelle segnalazioni spontanee per la rifabutina.

Lo shock anafilattico è una reazione avversa da riportare obbligatoriamente per la classe farmacologica di appartenenza; è stato segnalato shock anafilattico durante la somministrazione di altri antibiotici della stessa classe farmacologica di appartenenza.

SCAR farmaci anti-tubercolosi

L'uso di farmaci anti-tubercolosi può portare al verificarsi di una reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) così come altri SCAR quali SJS, TEN e AGEP (vedere Sezione 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse)

### 4.9 Sovradosaggio

Vanno eseguiti lavanda gastrica e un trattamento con diuretici. Si rendono necessari anche terapia di supporto e trattamento sintomatico.

Dosi superiori ai 1.000 mg/die per periodi prolungati possono anche provocare uveiti.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibiotico: Antimicobatterico.

Codice ATC: J04AB04.

Rifabutinina ha mostrato di inibire la RNA polimerasi DNA-dipendente in ceppi sensibili di organismi procarioti (*Escherichia Coli* e *Bacillus subtilis*) ma non in cellule di mammiferi.

Essa inibisce l'incorporazione della timidina nel DNA del *M. tuberculosis* rifampicina-resistente suggerendo che la rifabutinina possa anche inibire la sintesi del DNA, cosa che spiegherebbe l'attività contro gli organismi rifampicina-resistenti.

La rifabutinina si è rivelata molto attiva *in vitro* verso *M.tuberculosis* appartenente sia a ceppi di laboratorio che a ceppi isolati. Nelle prove *in vitro* portate avanti fino ad ora, da un terzo alla metà dei ceppi di *M.tuberculosis* resistenti alla rifampicina si è rivelata sensibile alla rifabutinina, dimostrando quindi che la resistenza crociata tra i due antibiotici è incompleta.

In infezioni sperimentali causate da *M.tuberculosis* l'attività di rifabutinina *in vivo* si è rivelata circa dieci volte superiore a quella della rifampicina in accordo con le evidenze *in vitro*.

Rifabutinina ha anche mostrato di essere attiva contro micobatteri non tubercolari (atipici) incluso *M.avium-intracellulare complex* (MAC), sia *in vitro* che *in vivo* su infezioni sperimentali causate da questi agenti patogeni in topi con immunodeficienza indotta.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nell'uomo, la rifabutinina viene rapidamente assorbita ed il picco delle concentrazioni plasmatiche viene raggiunto in 2-4 ore dopo somministrazione orale. I livelli plasmatici si mantengono al di sopra dei valori MIC per il *M.tuberculosis* fino a circa 30 ore dopo la somministrazione.

Dopo somministrazione singola di dosi pari a 300, 450 e 600 mg nei volontari sani, la farmacocinetica della rifabutinina è lineare. Con queste dosi,  $C_{max}$  è nella gamma di 0,4-0,7 µg/ml. Le concentrazioni del plasma sono mantenute al di sopra dei valori MIC per la *M.tuberculosis* fino a circa 30 ore dopo la somministrazione.

La rifabutinina è ampiamente distribuita in vari organi di animali ad eccezione del cervello. In particolare, dopo 24 ore dalla somministrazione, i livelli di farmaco nel tessuto polmonare umano sono 5-10 volte più elevati dei livelli plasmatici.

La penetrazione intracellulare della rifabutinina è molto alta come dimostrato dai rapporti di concentrazione intracellulare/extracellulare che oscillano, nell'uomo, tra 9 nei neutrofili a 15 nei monociti. È probabile che l'elevata concentrazione intracellulare giochi un ruolo determinante nel sostenere l'efficacia della rifabutinina contro patogeni intracellulari quali i micobatteri.

La rifabutinina e i suoi metaboliti sono escreti principalmente per via urinaria. Dei 5 metaboliti identificati, i predominanti sono il 25-O-deacetil derivato e il 13-idrossi derivato. Il  $T_{1/2}$  di MYCOBUTIN nell'uomo è di circa 35-40 ore.



### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi preclinici di sicurezza sulla rifabutina indicano un buon margine di sicurezza nei roditori e nelle scimmie.

La tossicità acuta di rifabutina nel ratto dopo somministrazione orale di dosi fino a 5 g/kg, nel cane (beagle) e nella scimmia dopo somministrazione orale di dosi comprese tra 2 e 4 g/kg è risultata bassa, senza mortalità.

La DL<sub>50</sub> nel topo dopo somministrazione orale è stata di 4,8 g/kg per i maschi e 3,3 g/kg per le femmine. In studi condotti a somministrazioni ripetute, gli organi bersaglio sono stati identificati solo alle dosi che producono livelli ematici più alti di quelli raggiunti alle dosi raccomandate per la terapia nell'uomo. I principali organi bersaglio nel topo, nel ratto e nella scimmia sono il fegato, stomaco, gonadi e, in minor grado, gli eritrociti.

Negli studi condotti *in vitro* e *in vivo* la rifabutina non si è dimostrata genotossica.

In tutti gli studi sulla riproduzione, il livello al quale non si sono verificati effetti su di essa è stato 40-50 mg/kg.

A tutte le dosi non si sono osservati effetti teratogeni. Le modifiche nella fertilità o nello sviluppo fetale riportate ad alte dosi sono correlate alle lesioni degli organi riproduttivi e all'effetto tossico che il composto ha sulla madre.

In ratti e topi trattati per più di due anni alla massima dose tollerata non è stato rilevato alcun effetto carcinogenico.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, sodio laurilsolfato, magnesio stearato, gel di silice, gelatina, titanio diossido, ossido di ferro rosso.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/Al o flaconcini di vetro ambrato.  
30 capsule da 150 mg

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71-04100 Latina (LT)

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

028426017 "MYCOBUTIN 150 mg capsule rigide" 30 capsule

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19 ottobre 1992

Data del rinnovo più recente: 19 ottobre 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco