

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrMYCOBUTIN<sup>MD</sup>**

Rifabutine

Capsules à 150 mg pour administration orale

USP

Antibiotique

Pfizer Canada SRI  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :  
24 septembre 2003

Date de révision :  
17 novembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 277546

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

|                    |         |
|--------------------|---------|
| CONTRE-INDICATIONS | 2023-07 |
|--------------------|---------|

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

|   |           |
|---|-----------|
| <b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>1. INDICATIONS.....</b>  | <b>4</b>  |
| 1.1 Enfants .....   | 4         |
| 1.2 Personnes âgées .....   | 4         |
| <b>2. CONTRE-INDICATIONS .....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>   | <b>4</b>  |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....   | 4         |
| 4.4 Administration .....  | 5         |
| 4.5 Dose omise.....   | 5         |
| <b>5. SURDOSAGE .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>6. FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>  | <b>6</b>  |
| 7.1 Populations particulières .....   | 10        |
| 7.1.1 Femmes enceintes .....  | 10        |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent .....  | 10        |
| 7.1.3 Enfants .....   | 10        |
| 7.1.4 Personnes âgées .....   | 10        |
| <b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>   | <b>11</b> |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables.....   | 11        |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....   | 11        |
| 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....   | 12        |
| 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....  | 13        |
| 8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives ..... | 13        |

|  |   |           |
|--|---|-----------|
| 8.5  | Effets indésirables observés après la commercialisation ..... | 13        |
| <b>9</b>   | <b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>                     | <b>14</b> |
| 9.2  | Aperçu des interactions médicamenteuses.....                  | 14        |
| 9.4  | Interactions médicament-médicament .....                      | 14        |
| 9.5  | Interactions médicament-aliment .....                         | 22        |
| 9.6  | Interactions médicament-plante médicinale .....               | 22        |
| 9.7  | Interactions médicaments-épreuves de laboratoire .....        | 22        |
| <b>10</b>  | <b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>                           | <b>22</b> |
| 10.1   | Mode d'action.....  | 22        |
| 10.2   | Pharmacodynamie .....   | 23        |
| 10.3   | Pharmacocinétique.....  | 23        |
| <b>11</b>  | <b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>         | <b>26</b> |
| <b>12</b>  | <b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>        | <b>27</b> |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b> |   | <b>28</b> |
| <b>13</b>  | <b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>                   | <b>28</b> |
| <b>14</b>  | <b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>                                 | <b>29</b> |
| <b>15</b>  | <b>MICROBIOLOGIE.....</b>                                     | <b>29</b> |
| <b>16</b>  | <b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>                         | <b>36</b> |
| <b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>    |   | <b>40</b> |

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1. INDICATIONS

MYCOBUTIN (rifabutine) est indiqué pour :

- la prévention des maladies disséminées du complexe *Mycobacterium avium* dans les cas avancés d'infection à VIH (numération CD4+  $\leq$  200/mm<sup>3</sup> et diagnostic relié au SIDA, ou numération CD4+  $\leq$  100/mm<sup>3</sup> sans diagnostic relié au SIDA).

Afin de réduire la résistance bactérienne aux médicaments et de maintenir l'efficacité de MYCOBUTIN et des autres antibactériens, il faut recourir à MYCOBUTIN seulement contre les infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des antibiogrammes ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou l'adaptation du traitement antibiotique. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de MYCOBUTIN n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (*voir [7.1.3 Enfants](#)*).

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées ( $\geq$  65 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (*voir [7.1.4 Personnes âgées](#)*).

### 2. CONTRE-INDICATIONS

L'administration concomitante de la rifabutine et de la rilpivirine en suspension injectable à libération prolongée est contre-indiquée (*voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)*).

MYCOBUTIN est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

### 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

On recommande d'administrer 300 mg de MYCOBUTIN (rifabutine) une fois par jour avec ou sans aliments. Aux patients qui ont une tendance à avoir des nausées, des vomissements ou d'autres dérangements gastro-intestinaux, on suggère de diviser la dose de MYCOBUTIN en deux doses, à savoir une capsule de 150 mg deux fois par jour avec des aliments.

Un nombre restreint de données pharmacocinétiques donnent à penser qu'une réduction de la dose peut s'avérer nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sévères, ainsi que chez les patients traités par d'autres médicaments concomitants (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)*).

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (*voir [1 INDICATIONS](#)*).

#### 4.4 Administration

Les capsules doivent être avalées entières avec de l'eau.

#### 4.5 Dose omise

Si le patient oublie une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. S'il est presque l'heure de la dose suivante, il doit sauter la dose omise et prendre la prochaine dose à l'heure habituelle. Il ne doit pas doubler la dose.

### 5. SURDOSAGE

#### Symptômes :

On ne dispose d'aucun renseignement sur les surdosages accidentels chez l'humain.

#### Traitement :

Bien que l'on n'ait pas d'expérience sur le traitement du surdosage avec MYCOBUTIN (rifabutine), l'expérience clinique avec les rifamycines laisse croire qu'un lavage gastrique pour en évacuer le contenu (moins de quelques heures après le surdosage), suivi de l'instillation d'un mélange de charbon activé dans l'estomac, peut aider à absorber tout résidu de médicament présent dans le tube digestif.

MYCOBUTIN se lie à 85 % aux protéines et est abondamment distribué dans les tissus ( $V_{ss}$  : 8 à 9 L/kg). Comme sous sa forme inchangée MYCOBUTIN n'est pas principalement excrété par les voies urinaires (moins de 10 %), on ne s'attend pas à ce que l'hémodialyse ou la diurèse forcée accentue l'élimination systémique de MYCOBUTIN inchangé de l'organisme dans un cas de surdosage par MYCOBUTIN.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

### 6. FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique/<br>teneur/composition | Ingrédients non médicinaux  |
|-----------------------|---|---|
| orale                 | capsule à 150 mg de rifabutine              | cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, oxyde de fer rouge, gel de |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | silice, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane et encre blanche comestible |
|--|--|--|

MYCOBUTIN (rifabutine) se présente en capsules de gélatine dure dont la coiffe et le corps sont rouge-brun et opaques, gravées PHARMACIA & UPJOHN/ MYCOBUTIN à l'encre blanche, chacune contenant 150 mg de rifabutine.

## 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

- On ne doit pas traiter en prophylaxie par MYCOBUTIN (rifabutine) les cas de tuberculose active. Chez les patients VIH-positifs, la tuberculose est courante et peut présenter des signes atypiques ou extrapulmonaires. Les patients sont sujets à avoir un dérivé de protéine purifiée (PPD) non réactif malgré une maladie active. En plus de la radiographie pulmonaire et de la culture des expectorations, les épreuves suivantes peuvent servir au diagnostic de la tuberculose chez le patient VIH-positif : hémoculture, uroculture ou biopsie d'un ganglion lymphatique douteux.
- On doit immédiatement évaluer les patients qui présentent des signes et symptômes reliés à une tuberculose active au cours d'une prophylaxie par MYCOBUTIN, afin que, dans les cas de maladie active, on puisse administrer une association efficace de médicaments anti-tuberculeux. L'administration de MYCOBUTIN seul aux patients souffrant de tuberculose active est sujette à mener à l'apparition d'une tuberculose résistante à la fois à MYCOBUTIN et à la rifampine.
- On ne dispose pas de preuves à l'effet que MYCOBUTIN procure une prophylaxie efficace contre les infections à *M. tuberculosis*. Aux patients qui ont besoin d'une prophylaxie contre à la fois *M. tuberculosis* et le complexe *Mycobacterium avium*, on peut donner conjointement de l'isoniazide et MYCOBUTIN.
- Il faut considérer soigneusement l'interaction médicamenteuse importante entre la rifabutine et de nombreux autres médicaments, notamment les inhibiteurs de la protéase, par une évaluation globale du patient et un examen de son profil médicamenteux, étant donné les répercussions possibles sur l'innocuité et l'efficacité de la rifabutine et des autres médicaments.
- Il faut surveiller les patients de près, afin de prévenir une uvéite. Si l'on soupçonne une uvéite, on doit adresser le patient à un ophtalmologue et, si on le juge nécessaire, interrompre le traitement par MYCOBUTIN ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle, 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- La rifabutine est un inducteur des enzymes 3A du cytochrome P450. Par conséquent, son administration concomitante avec des produits antirétroviraux, notamment le bictégravir, la rilpivirine orale, la doravirine et l'association elvitégravir/cobicistat, et des anti-VHC, dont le sofosbuvir (seul ou en association) est déconseillée en raison de la baisse anticipée de la concentration plasmatique des antirétroviraux et des anti-VHC

qui pourrait entraîner une perte de la réponse virologique et l'apparition d'une résistance (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).

- Pour d'autres recommandations, veuillez consulter la monographie la plus récente des antirétroviraux ou communiquer avec leur fabricant.
- Des cas de choc anaphylactique sont survenus durant la prise d'antibiotiques qui appartiennent à la même classe que MYCOBUTIN.

### **Appareil cardiovasculaire**

Chez le rat, des doses intraveineuses quotidiennes uniques allant jusqu'à 36 mg/kg ou des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg par jour pendant quatre jours n'ont pas affecté la tension artérielle, la fréquence cardiaque ou les réactions de ces paramètres à plusieurs auto-coïdes. Il y a eu une augmentation d'environ 50 % du rythme respiratoire commençant environ 100 minutes après une dose intraduodénale de 50 mg/kg administrée au chien anesthésié. Il n'y a eu, par contre, aucun autre changement significatif des paramètres cardiovasculaires ou respiratoires.

### **Appareil digestif**

Une modification du pH gastrique causée par une infection à VIH évolutive a été associée à la malabsorption de certains médicaments administrés aux patients VIH-positifs (p. ex., la rifampine et l'isoniazide). Des données sur les concentrations sériques de rifabutine chez des patients sidatiques à divers stades de la maladie (selon la numération des CD4+) donnent à penser que l'infection à VIH évolutive n'a pas d'effet sur l'absorption de ce médicament. Toutefois, l'administration concomitante d'un médicament ayant pour effet d'augmenter le pH gastrique peut nuire à l'absorption de la rifabutine.

Des doses orales allant jusqu'à 20 mg/kg de rifabutine n'ont pas affecté le temps d'évacuation gastrique chez le rat.

### **Maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD)**

Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'emploi de bon nombre d'antibactériens, y compris MYCOBUTIN (rifabutine). Les MACD sont de gravité variable, pouvant aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. C'est pourquoi il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de syndrome colectasique ou de perforation de côlon après avoir reçu un antibactérien. Des cas de MACD ont été signalés jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement antibactérien.

Les antibactériens peuvent altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, lesquelles contribuent à la survenue de MACD. Les MACD peuvent entraîner une morbidité importante ou la mort, et sont parfois réfractaires aux antibactériens.

En cas de MACD présumée ou confirmée, on doit instaurer les mesures thérapeutiques

appropriées. Les cas bénins de MACD répondent généralement bien à un simple arrêt du traitement antibactérien non dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou sévères, on doit envisager l'administration de liquides, d'électrolytes et d'un supplément protéique, ainsi qu'une antibiothérapie dont l'efficacité clinique contre *Clostridium difficile* est reconnue. Selon le tableau clinique, on doit procéder à une évaluation chirurgicale, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas sévères.

### **Appareil génito-urinaire**

La rifabutine, à des doses orales allant jusqu'à 100 mg/kg, n'a pas affecté le volume urinaire, le pH ou les électrolytes chez le rat.

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

On a étudié la pharmacocinétique de la rifabutine chez 40 patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (n = 30), modérée (n = 6) ou sévère (n = 4). Des variations importantes ont été observées. En conséquence, la prudence est de mise dans les cas d'affection hépatique sévère. Une réduction de la dose doit être envisagée dans les cas d'insuffisance hépatique sévère; elle n'est pas nécessaire dans les cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

En raison d'une augmentation des concentrations plasmatiques et d'autres considérations d'ordre pharmacocinétique, une réduction de la dose peut être envisagée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère ou les patients qui prennent d'autres médicaments en concomitance pouvant donner lieu à des interactions liées aux enzymes 3A du cytochrome P450 (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

### **Système nerveux**

Des doses orales de 200 mg/kg de rifabutine chez la souris et de 100 mg/kg chez le rat ont provoqué une dépression du SNC qui a duré jusqu'à six heures après la dose. La rifabutine (50 mg/kg) n'a pas antagonisé l'amphétamine, le pentylènetétrazol ou la réserpine chez la souris. La rifabutine n'a affecté ni la coordination neuromusculaire (rotorod) ni la réaction d'évitement conditionnée chez le rat, à raison de 50 mg/kg. Il n'y a pas eu d'effet constant sur la température corporelle de la souris, du rat ou du chien traités avec la rifabutine.

### **Fonction visuelle**

L'uvéite est rare lorsque MYCOBUTIN est administré seul, à raison de 300 mg/jour, en prophylaxie contre le MAC chez les personnes infectées par le VIH, et même lorsqu'il est associé au fluconazole ou à un antibiotique de la famille des macrolides. Toutefois, l'incidence d'uvéite augmente lorsque des doses plus élevées de MYCOBUTIN sont associées à ces médicaments.

Les patients qui ont eu une uvéite présentaient des symptômes allant de légers à sévères qui ont disparu après un traitement par des corticostéroïdes ou des gouttes mydriatiques; cependant, dans certains cas sévères, les symptômes ne sont disparus qu'au bout de plusieurs semaines.



En cas d'uvéïte, on recommande d'interrompre temporairement le traitement par MYCOBUTIN et de soumettre le patient à un examen ophtalmologique. On peut reprendre le traitement par MYCOBUTIN dans la plupart des cas légers; toutefois, une réapparition des signes ou des symptômes commande l'arrêt du traitement par MYCOBUTIN.

### **Fonction rénale**

On recommande la prudence chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère. On a étudié l'élimination de la rifabutine (300 mg) chez 18 patients présentant divers degrés de dysfonctionnement rénal. Comparativement aux patients ayant une  $Cl_{cr}$  (clairance de la créatinine) de 61 à 74 mL/min, l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps a augmenté d'environ 71 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ( $Cl_{cr}$  inférieure à 30 mL/min) et d'environ 41 % chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée ( $Cl_{cr}$  de 30 à 61 mL/min). On recommande de réduire d'environ 50 % la dose de rifabutine chez les patients dont la  $Cl_{cr}$  est inférieure à 30 mL/min.

Aucun ajustement posologique n'est recommandé dans les cas d'insuffisance rénale légère ou modérée ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

En raison d'une augmentation des concentrations plasmatiques et d'autres considérations d'ordre pharmacocinétique, une réduction de la dose peut être envisagée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou les patients qui prennent d'autres médicaments en concomitance pouvant donner lieu à des interactions liées aux enzymes 3A du cytochrome P450 ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

### **Appareil cutané**

Des réactions indésirables cutanées sévères (ou SCAR, pour *severe cutaneous adverse reactions*), comme le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, une toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (ou syndrome DRESS, pour *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée, ont été rapportées chez des patients recevant des antituberculeux ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut suivre de près les patients présentant des éruptions cutanées et interrompre l'administration du médicament soupçonné si les lésions s'aggravent. Comme plusieurs antituberculeux sont prescrits en association, il est difficile de déterminer précisément le médicament en cause. Dans les cas particuliers de syndrome DRESS, qui sont des SCAR multisystémiques et potentiellement mortelles, l'apparition des premiers symptômes est parfois retardée. Le diagnostic du syndrome DRESS est un diagnostic clinique et les décisions thérapeutiques se fondent encore sur le tableau clinique. Le retrait précoce du médicament soupçonné est essentiel en raison de l'atteinte viscérale (p. ex., hépatique, médullaire ou rénale) et de la mortalité liées à ce syndrome.

### **Sensibilité et résistance**

*Émergence de bactéries résistantes*

Prescrire MYCOBUTIN à un patient en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de lui être profitable et accroît le risque d'apparition de souches résistantes.

Comme MYCOBUTIN (rifabutine) peut entraîner une neutropénie, et plus rarement une thrombocytopénie, les médecins devraient envisager de faire passer périodiquement des épreuves hématologiques aux patients traités en prophylaxie par MYCOBUTIN.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose pas d'études adéquates et bien contrôlées sur MYCOBUTIN chez la femme enceinte. On n'a pas observé d'effet tératogène au cours d'études de reproduction effectuées chez le rat et le lapin. Comme on ne peut pas toujours extrapoler les résultats des études de reproduction animale chez l'humain, on ne devrait administrer MYCOBUTIN à des femmes enceintes que si les avantages possibles justifient le risque encouru par le fœtus.

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si MYCOBUTIN est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Comme beaucoup de médicaments le sont, des précautions s'imposent. En raison du potentiel d'effets indésirables graves chez le nourrisson, on devrait prendre la décision d'arrêter l'allaitement ou le traitement en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère allaitante.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de MYCOBUTIN n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population ([voir 1 INDICATIONS](#)). On dispose toutefois de données d'innocuité limitées provenant du traitement de 22 enfants VIH-positifs qui ont reçu MYCOBUTIN comme traitement de la maladie à MAC disséminée, en association avec au moins deux autres antimycobactériens pour des périodes allant de 1 à 183 semaines.

Les doses moyennes par jour (mg/kg) pour ces enfants ont été les suivantes : 18,5 (écart 15,0 à 25,0) pour les nourrissons d'un an; 8,6 (écart 4,4 à 18,8) pour les enfants de 2 à 10 ans; et 4,0 (écart 2,8 à 5,4) pour les adolescents de 14 à 16 ans. MYCOBUTIN a été généralement sûr dans ce groupe de traitement. Les événements indésirables ont été semblables à ceux observés dans la population adulte, et ont compris la leucopénie, la neutropénie et les éruptions cutanées. On peut administrer MYCOBUTIN avec des aliments comme de la compote de pommes.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** On a évalué l'administration d'une dose unique de MYCOBUTIN chez 24 volontaires âgés en santé (71 à 80 ans). Le profil pharmacocinétique de MYCOBUTIN n'est pas modifié par l'âge de façon significative, bien que la variabilité interpersonnelle soit

légèrement plus élevée dans ce groupe d'âge que chez des volontaires plus jeunes (25 à 37 ans).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

MYCOBUTIN (rifabutine) a été généralement bien toléré au cours des études cliniques contrôlées portant sur 566 patients traités par MYCOBUTIN et 580 patients traités par placebo. La neutropénie a été l'effet indésirable le plus grave de MYCOBUTIN.

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables les plus courants, signalés plus fréquemment par les patients traités par MYCOBUTIN que par les patients traités par placebo ont été les suivants : changement de couleur de l'urine, neutropénie, éruptions cutanées, nausées ou vomissements et douleurs abdominales (*voir tableaux*). L'incidence de changement de couleur de l'urine et de neutropénie chez les patients traités par MYCOBUTIN a été nettement plus élevée que chez les patients traités par placebo (test de Fisher,  $p < 0,01$  et  $p = 0,03$ , respectivement).

Chez 16 % des patients traités par MYCOBUTIN, la présence d'effets indésirables a entraîné l'arrêt du traitement, comparativement à 8 % des patients traités par placebo. Les principales raisons de l'arrêt de MYCOBUTIN ont été les suivantes : éruptions cutanées (4 %), intolérance gastro-intestinale (3 %) et neutropénie (2 %).

On trouvera au tableau suivant une liste des effets indésirables survenus à une fréquence de 1 % ou plus, chez les patients traités par MYCOBUTIN et par placebo, au cours des études cliniques de phase III.

| EFFETS CLINIQUES INDÉSIRABLES SIGNALÉS CHEZ ≥ 1 % DES PATIENTS TRAITÉS PAR MYCOBUTIN |                          |                        |
|--|--------------------------|------------------------|
| EFFET INDÉSIRABLE  | MYCOBUTIN<br>(n = 566) % | PLACEBO<br>(n = 580) % |
| ENSEMBLE DE L'ORGANISME  |                          |                        |
| Douleur abdominale   | 4                        | 3                      |
| Céphalées  | 3                        | 5                      |
| Fièvre   | 2                        | 1                      |
| Asthénie   | 1                        | 1                      |
| Douleur thoracique   | 1                        | 1                      |
| Douleur diffuse  | 1                        | 2                      |
| SYSTÈME DIGESTIF   |                          |                        |
| Nausées  | 6                        | 5                      |
| Nausées et vomissements  | 3                        | 2                      |
| Vomissements   | 1                        | 1                      |
| Diarrhée   | 3                        | 3                      |
| Dyspepsie  | 3                        | 1                      |

|                                  |    |   |
|----------------------------------|----|---|
| Éructation                       | 3  | 1 |
| Anorexie                         | 2  | 2 |
| Flatulences                      | 2  | 1 |
| SYSTÈME MUSCULO-SQUELETTIQUE     |    |   |
| Myalgie                          | 2  | 1 |
| SYSTÈME NERVEUX                  |    |   |
| Insomnie                         | 1  | 1 |
| PEAU ET ANNEXES CUTANÉES         |    |   |
| Éruption                         | 11 | 8 |
| Prurit                           | 1  | 1 |
| ORGANES SENSORIELS               |    |   |
| Altération du goût               | 3  | 1 |
| APPAREIL GÉNITO-URINAIRE         |    |   |
| Changement de couleur de l'urine | 30 | 6 |

Les effets indésirables suivants sont survenus chez plus d'un patient traité par MYCOBUTIN, sans que l'on ait pu établir le rôle de cet agent : aphasie, confusion, modifications non spécifiques de l'onde T à l'électrocardiogramme et convulsions. L'effet indésirable suivant est survenu chez un patient traité par MYCOBUTIN, sans que l'on ait pu établir le rôle de cet agent : colite pseudomembraneuse.

À l'administration de MYCOBUTIN à des doses allant de 1 050 à 2 400 mg/par jour, on a signalé de l'arthralgie généralisée et des uvéites. Ces effets indésirables sont disparus à l'arrêt du traitement par MYCOBUTIN.

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques –Enfants

On n'a pas encore établi l'innocuité et l'efficacité de MYCOBUTIN en prophylaxie contre le MAC chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. On dispose toutefois de données d'innocuité limitées provenant du traitement de 22 enfants VIH-positifs qui ont reçu MYCOBUTIN comme traitement de la maladie à MAC disséminée, en association avec au moins deux autres antimycobactériens pour des périodes allant de 1 à 183 semaines.

Les doses moyennes par jour (mg/kg) pour ces enfants ont été les suivantes : 18,5 (écart 15,0 à 25,0) pour les nourrissons d'un an; 8,6 (écart 4,4 à 18,8) pour les enfants de 2 à 10 ans; et 4,0 (écart 2,8 à 5,4) pour les adolescents de 14 à 16 ans. MYCOBUTIN a été généralement sûr dans ce groupe de traitement. Les événements indésirables ont été semblables à ceux observés dans la population adulte, et ont compris la leucopénie, la neutropénie et les éruptions cutanées. On peut administrer MYCOBUTIN avec des aliments comme de la compote de pommes.

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Selon les données des études cliniques de phase III, ainsi que d'autres études cliniques, MYCOBUTIN semble être une cause probable des effets indésirables suivants qui sont survenus chez moins de 1 % des patients traités : arthralgie, oppression thoracique ou douleur accompagné de dyspnée, hémolyse, hépatite, myosite et coloration de la peau.

### 8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

On trouvera au tableau suivant une liste de modifications des constantes biologiques qui ont été considérées comme des anomalies des épreuves de laboratoire au cours des études cliniques de phase III.

| POURCENTAGE DE PATIENTS PRÉSENTANT DES ANOMALIES AUX ÉPREUVES DE LABORATOIRE |                          |                        |
|--|--------------------------|------------------------|
| Anomalies des épreuves de laboratoire  | MYCOBUTIN<br>(n = 566) % | PLACEBO<br>(n = 580) % |
| Chimiques :  |                          |                        |
| Augmentation de l'ALT (> 150 U/L)  | 9                        | 11                     |
| Augmentation de l'AST (> 150 U/L)  | 7                        | 12                     |
| Augmentation de la phosphatase alcaline (> 450 U/L)                          | < 1                      | 3                      |
| Hématologiques :   |                          |                        |
| Neutropénie (neutrophiles absolus < 750/mm <sup>3</sup> )                    | 25                       | 20                     |
| Leucopénie (globules blancs < 1 500/mm <sup>3</sup> )                        | 17                       | 16                     |
| Anémie (hémoglobine < 8,0 g/dL)  | 6                        | 7                      |
| Thrombocytopénie (plaquettes < 50 000/mm <sup>3</sup> )                      | 5                        | 4                      |
| Éosinophilie   | 1                        | 1                      |

L'incidence de neutropénie chez les patients traités par MYCOBUTIN a été nettement plus élevée que chez les patients traités par placebo ( $p = 0,03$ ). Bien que la thrombocytopénie n'ait pas été nettement plus courante chez les patients traités par MYCOBUTIN au cours de ces études, MYCOBUTIN a été clairement relié à une thrombocytopénie dans quelques rares cas. Un patient a fait un purpura thrombocytopénique thrombotique que l'on a attribué à MYCOBUTIN.

### 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables relevés dans des rapports de pharmacovigilance sont classés ci-dessous par appareil, système ou organe :

**Troubles du système sanguin et lymphatique :** pancytopénie, troubles leucocytaires (p. ex., agranulocytose, lymphopénie, granulocytopénie).

**Troubles du système immunitaire** : hypersensibilité, bronchospasme.

**Troubles oculaires** : Des dépôts cornéens ont été observés lors des examens ophtalmologiques effectués régulièrement chez des enfants VIH-positifs recevant MYCOBUTIN dans le cadre d'un traitement prophylactique contre le MAC associant plusieurs médicaments. Il s'agissait de dépôts périphériques et centraux asymptomatiques, minuscules, presque transparents et n'altérant pas la vue.

**Troubles hépatobiliaires** : jaunisse, hausse des taux d'enzymes hépatiques.

**Troubles cutanés** : L'emploi d'un antituberculeux peut provoquer l'apparition d'une toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS) de même que d'autres réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), comme le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et la pustulose exanthématique aiguë généralisée ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané](#)).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'administration répétée de rifabutine a été associée à une induction des enzymes hépatiques de la sous-famille 3A du cytochrome P450. Le principal métabolite de la rifabutine (25-désacétyl rifabutine; LM 565) pourrait également contribuer à cet effet. Cette induction enzymatique est susceptible de faire diminuer les taux circulants des médicaments administrés en concomitance (surtout ceux qui sont métabolisés par les enzymes 3A du cytochrome P450). Selon des données de cinétique, l'induction enzymatique causée par la rifabutine prend fin après 5 jours et n'est pas dépendante de la dose lorsque celle-ci se situe entre 300 et 600 mg. Par contre, les médicaments concomitants qui inhibent de manière compétitive l'activité des enzymes 3A du cytochrome P450 pourraient faire augmenter les taux circulants de rifabutine.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

La rifabutine entraîne une induction des enzymes 3A du cytochrome P450, ce qui peut réduire les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par ces enzymes et, par conséquent, diminuer l'efficacité de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés aux doses habituelles (*voir ci-dessous*).

Certains médicaments qui inhibent les enzymes 3A du cytochrome P450 peuvent faire significativement augmenter la concentration plasmatique de rifabutine. Étant donné que des concentrations plasmatiques élevées de rifabutine peuvent accroître le risque d'effets indésirables, il faut surveiller attentivement les patients qui prennent ces médicaments en concomitance. Dans certains cas, il faudra peut-être réduire les doses de MYCOBUTIN (*voir ci-dessous*).

Le tableau suivant résume les résultats et l'ampleur des interactions significatives entre la rifabutine et d'autres médicaments, qui ont été relevées dans des publications scientifiques

non exhaustives sélectionnées. On devra juger de l'importance clinique de ces interactions et de la pertinence des ajustements posologiques recommandés, lesquels sont fondés en grande partie sur l'extrapolation de données pharmacocinétiques, en tenant compte de la population étudiée, de la gravité de la maladie, du profil médicamenteux du patient et de l'impact probable sur le rapport risque/avantages.

#### Études sur l'interaction entre la rifabutine et d'autres médicaments

| Médicaments concomitants | Effet sur la rifabutine  | Effet sur le médicament concomitant  | Commentaires  |
|--------------------------|--|--|---|
| <b>ANTIRÉTROVIRAUX</b>   |  |  |   |
| Amprénavir               | ASC : ↑ 2,9 fois<br>C <sub>max</sub> : ↑ 2,2 fois  | Aucune variation significative du profil cinétique.  | On recommande de réduire de 50 % la dose de rifabutine lorsqu'elle est associée à l'amprénavir. Une surveillance plus étroite des effets indésirables est conseillée.   |
| Atazanavir/ritonavir     | Rifabutine :<br>ASC : ↑ 48 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 149 %<br><br>25-O-désacétyl-rifabutine :<br>ASC : ↑ 990 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 677 %           | Aucune variation significative du profil cinétique.  | On recommande de réduire de 75 % la dose de rifabutine (à 150 mg par jour). Une surveillance plus étroite des effets indésirables s'impose.   |
| Bictégravir              | N/É  | ASC : ↓ 38 %<br>C <sub>min</sub> : ↓ 56 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 20 %   | Bien qu'elle n'ait fait l'objet d'aucune étude, l'administration concomitante de la rifabutine et de Biktarvy (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) n'est pas recommandée en raison d'une baisse anticipée de la concentration du ténofovir alafénamide et de la baisse rapportée de la concentration du bictégravir. |
| Darunavir/ritonavir      | Aucune variation significative du profil cinétique de la rifabutine.<br><br>25-O-désacétyl-rifabutine :<br>ASC : ↑ 881 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 377 % | Darunavir :<br>ASC : ↑ 57 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 42 %<br><br>Ritonavir :<br>ASC : ↑ 66 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 68 % | On recommande de réduire de 75 % la dose de rifabutine (à 150 mg par jour). Une surveillance plus étroite des effets indésirables s'impose.   |

| Médicaments concomitants    | Effet sur la rifabutine  | Effet sur le médicament concomitant  | Commentaires  |
|-----------------------------|--|--|---|
| Délavirdine                 | N/É  | Clairance : ↑ 5 fois après administration orale entraînant une diminution significative de la concentration plasmatique minimale moyenne ( $18 \pm 15$ à $1,0 \pm 0,7 \mu\text{M}$ ) | Étude menée auprès de patients infectés par le VIH-1. La rifabutine n'est pas recommandée chez les patients recevant 400 mg de mésylate de délavirdine toutes les 8 h.  |
| Didanosine                  | Aucune variation significative du profil cinétique.  | Aucune variation significative du profil cinétique à l'équilibre dynamique.  | L'administration de didanosine avec des agents tampons élevant le pH peut réduire l'absorption de la rifabutine.  |
| Dolutégravir                | N/É  | Aucune variation significative du profil cinétique à l'état d'équilibre.   |   |
| Doravirine                  | N/É  | ASC : ↓ 50 %<br>C <sub>24</sub> : ↓ 68 %<br>C <sub>max</sub> : ↔   | Si l'emploi concomitant de rifabutine et de doravirine est nécessaire, augmenter la posologie de doravirine conformément aux instructions fournies dans les renseignements thérapeutiques du produit contenant la doravirine.         |
| Elvitégravir/<br>cobicistat | Aucune variation significative du profil cinétique de la rifabutine.<br><br>25-O-désacétyl-rifabutine :<br>ASC : ↑ 6,3 fois<br>C <sub>max</sub> : ↑ 4,8 fois | Elvitégravir :<br>C <sub>min</sub> : ↓ 67 %<br><br>Aucune variation de l'exposition au cobicistat.   | L'administration concomitante de rifabutine et d'elvitégravir/de cobicistat est déconseillée en raison d'une baisse anticipée de l'exposition à l'elvitégravir ( <a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités</a> ). |
| Étravirine                  | Aucune variation significative du profil cinétique de la rifabutine.   | ASC : ↓ 37 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 37 %<br>C <sub>min</sub> : ↓ 35 %   | Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de rifabutine si l'étravirine n'est pas administrée en association avec le ritonavir.   |



| Médicaments concomitants     | Effet sur la rifabutine                             | Effet sur le médicament concomitant   | Commentaires  |
|------------------------------|---|---|---|
| Fosamprénavir/<br>ritonavir* | ASC : ↑ 64 %**                                      | ASC : ↑ 35 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 36 %<br>C <sub>min</sub> : aucun effet<br>(amprénavir) | On recommande de réduire d'au moins 75 % la posologie de rifabutine (à 150 mg, tous les 2 jours, ou 3 fois par semaine) lorsqu'elle est administrée en association avec du fosamprénavir.   |
| Indinavir                    | ASC : ↑ 173 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 134 %         | ASC : ↓ 34 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 25 %   | On recommande de réduire de moitié la dose usuelle de rifabutine et de porter la posologie de l'indinavir à 1000 mg toutes les 8 heures en cas d'administration concomitante de ces deux médicaments.   |
| Lopinavir/ritonavir*         | ASC : ↑ 5,7 fois<br>C <sub>max</sub> : ↑ 3,4 fois** | Aucune variation significative du profil cinétique du lopinavir.                            | On recommande de réduire d'au moins 75 % la posologie habituelle de 300 mg/jour de rifabutine (c.-à-d. une dose maximale de 150 mg tous les 2 jours ou 3 fois par semaine). Une surveillance plus étroite des effets indésirables est conseillée. Il pourrait s'avérer nécessaire de réduire encore davantage la posologie.   |
| Saquinavir                   | N/É   | ASC : ↓ 40 %  |   |
| Rilpivirine                  | N/É   | ASC : ↓ 42 %<br>C <sub>min</sub> : ↓ 48 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 31 %                      | <p>Bien qu'elle n'ait fait l'objet d'aucune étude, l'administration concomitante de la rifabutine et de l'association rilpivirine/ténofovir alafénamide/emtricitabine n'est pas recommandée en raison d'une baisse anticipée de la concentration du ténofovir alafénamide et de la baisse rapportée de la concentration de la rilpivirine (<i>voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités</a></i>).</p> <p>L'administration concomitante de rifabutine et de l'association cabotégravir/rilpivirine en suspension injectable à libération prolongée est contre-indiquée (<i>voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a></i>).</p> |

| Médicaments concomitants | Effet sur la rifabutine                             | Effet sur le médicament concomitant   | Commentaires  |
|--------------------------|---|---|---|
| Ritonavir*               | ASC : ↑ 4 fois<br>C <sub>max</sub> : ↑ 2,5 fois     | N/É   | L'administration de ritonavir peut faire augmenter le risque d'effets indésirables, y compris l'uvéite. Si un patient sous rifabutine doit prendre un inhibiteur de la protéase, on devrait envisager de lui administrer un autre agent que le ritonavir ( <a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités</a> ). |
| Tipranavir/ritonavir*    | ASC : ↑ 2,9 fois<br>C <sub>max</sub> : ↑ 1,7 fois   | Aucune variation significative du profil cinétique du tipranavir.                       | On recommande de surveiller l'effet thérapeutique de la rifabutine.   |
| Zidovudine               | Aucune variation significative du profil cinétique. | C <sub>max</sub> et ASC :<br>↓ d'environ 32 %   | Une vaste étude clinique comparative a montré que ces changements n'étaient pas cliniquement importants.  |
| <b>ANTI-VHC</b>          |   |   |   |
| Sofosbuvir               | N/É   | C <sub>max</sub> : ↓ 36 %<br>ASC : ↓ 24 %   | L'administration concomitante de rifabutine et de sofosbuvir (seul ou en association) est déconseillée ( <a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités</a> ).   |
| <b>ANTIFONGIQUES</b>     |   |   |   |
| Fluconazole              | ASC : ↑ 82 %  | Aucune variation significative de la concentration plasmatique à l'équilibre dynamique. | Les patients qui reçoivent la rifabutine et le fluconazole en concomitance doivent être surveillés de près ( <a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle</a> )  |
| Itraconazole             | N/É   | C <sub>max</sub> et ASC :<br>↓ de 70 à 75 %   | Un exposé de cas donne à penser que l'administration concomitante d'itraconazole entraîne une interaction cinétique haussant la concentration sérique de rifabutine et faisant augmenter le risque d'uvéite.  |
| Posaconazole             | C <sub>max</sub> : ↑ 31 %;<br>ASC : ↑ 72 %          | C <sub>max</sub> : ↓ 43 %<br>ASC : ↓ 49 %   | On devrait surveiller les patients qui prennent ce médicament en concomitance avec la rifabutine, afin de déceler tout effet indésirable associé à la rifabutine.   |

|  |  |   |   |
|--|--|---|---|
| Voriconazole   | C <sub>max</sub> : ↑ 195 %<br>ASC : ↑ 331 %*** | La rifabutine (300 mg, 1 fois par jour) a réduit la C <sub>max</sub> du voriconazole (200 mg, 2 fois par jour) de 69 % et son ASC, de 78 %. Lors de l'administration concomitante de rifabutine et de 350 mg de voriconazole, 2 fois par jour, la C <sub>max</sub> et l'ASC du voriconazole ont atteint, respectivement, 96 % et 68 % des valeurs observées lorsque le voriconazole est administré seul, à raison de 200 mg, 2 fois par jour. Lorsque la dose de voriconazole a été portée à 400 mg, 2 fois par jour, la C <sub>max</sub> et l'ASC ont atteint, respectivement, 104 % et 87 % des valeurs observées lorsque le voriconazole est administré seul, à raison de 200 mg, 2 fois par jour. | On ne recommande pas d'administrer le voriconazole en association avec la rifabutine. |
| <b>TRAITEMENTS ANTI-PPC (pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i>†)</b> |  |   |   |

| Médicaments concomitants   | Effet sur la rifabutine                                      | Effet sur le médicament concomitant                          | Commentaires   |
|--|--|--|--|
| Dapsone  | N/É  | ASC : ↓ de 27 à 40 %   | Étude menée auprès de patients infectés par le VIH (acétylateurs rapides et lents).  |
| Sulfaméthoxazole/ triméthoprime  | Aucune variation significative de la $C_{max}$ et de l'ASC   | ASC : ↓ de 15 à 20 %   | Dans une autre étude, seul le triméthoprime (pas le sulfaméthoxazole) a subi une diminution de son ASC et de sa $C_{max}$ (de 14 % et de 6 %, respectivement). Toutefois, ces réductions n'ont pas été jugées cliniquement significatives. |
| <b>TRAITEMENTS ANTI-MAC (complexe <i>Mycobacterium avium intracellulare</i>)</b> |  |  |  |
| Azithromycine  | Aucune interaction pharmacocinétique                         | Aucune interaction pharmacocinétique                         |  |
| Clarithromycine  | ASC : ↑ d'environ 77 %                                       | ASC : ↓ d'environ 50 %                                       | Étude menée auprès de patients infectés par le VIH. On doit ajuster la dose de rifabutine lorsqu'elle est associée à la clarithromycine ( <a href="#">voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).         |
| <b>ANTITUBERCULEUX (tuberculose)</b>   |  |  |  |
| Éthambutol   | N/É  | Aucune variation significative de l'ASC et de la $C_{max}$ . |  |
| Isoniazide   | N/É  | Aucun effet sur le profil pharmacocinétique.                 |  |
| Pyrazinamide   | Aucune variation significative de l'ASC et de la $C_{max}$ . | Aucune variation significative de l'ASC et de la $C_{max}$ . | Aucun ajustement posologique n'est requis.   |

| Médicaments concomitants           | Effet sur la rifabutine | Effet sur le médicament concomitant   | Commentaires   |
|------------------------------------|-------------------------|---|--|
| Bédaquiline                        | N/É                     | Aucune variation du profil cinétique de la bédaquiline.<br><br>Hausse de l'exposition aux métabolites de la bédaquiline :<br>M2 : ↑ 1,4 fois<br>M3 : ↑ ≈ 3 fois | Chez les patients qui reçoivent la rifabutine en concomitance avec la bédaquiline, il faut surveiller l'apparition d'effets indésirables associés à la bédaquiline.                                  |
| <b>CONTRACEPTIFS ORAUX</b>         |                         |   |  |
| Éthinylestradiol/<br>noréthindrone | N/É                     | Éthinylestradiol :<br>C <sub>max</sub> : ↓ 20 %<br>ASC : ↓ 35 %<br><br>Noréthindrone :<br>C <sub>max</sub> : ↓ 32 %<br>ASC : ↓ 46 %                             | On doit conseiller aux patientes d'utiliser également une méthode contraceptive non hormonale.   |
| <b>AUTRES</b>                      |                         |   |  |
| Méthadone                          | N/É                     | Aucun effet significatif  | La rifabutine n'a aucun effet manifeste sur le pic plasmatique de la méthadone ni sur l'exposition générale à ce médicament, d'après l'ASC. Le profil cinétique de la rifabutine n'a pas été évalué. |
| Éthinylœstradiol                   | N/É                     | ASC : ↓ 35 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 20 %   | On doit conseiller aux patientes d'utiliser une autre méthode contraceptive.   |
| Noréthindrone                      | N/É                     | ASC : ↓ 46 %  | On doit conseiller aux patientes d'utiliser une autre méthode contraceptive.   |
| Tacrolimus                         | N/É                     | N/É   | Les auteurs de l'étude ont indiqué que la rifabutine diminue la concentration sanguine minimale de tacrolimus.   |
| Théophylline                       | N/É                     | Aucune variation significative de l'ASC et de la C <sub>max</sub> par rapport au départ.  |  |

N/É : non évalué; ASC : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps; C<sub>max</sub> : concentration sérique maximale; C<sub>min</sub> : concentration sérique minimale.

\*La dose de ritonavir associée au fosamprénavir, au lopinavir ou au tipranavir était plus faible que la dose de ritonavir administrée seule; les effets pharmacocinétiques du ritonavir administré seul et en association avec ces antiviraux n'ont pas été étudiés.

\*\*Le médicament plus son métabolite actif.

\*\*\*Dose de 400 mg de voriconazole, 2 fois par jour.

†Appelée autrefois « pneumonie à *Pneumocystis carinii* ».

MYCOBUTIN a des propriétés d'induction des enzymes hépatiques. On sait que le composé apparenté rifampine diminue l'activité de plusieurs médicaments, dont les suivants : dapsone, narcotiques (y compris la méthadone), anticoagulants, corticostéroïdes, cyclosporine, glucosides cardiotoniques, quinidine, contraceptifs oraux, hypoglycémisants oraux (sulfonilurées) et analgésiques. On a aussi signalé que la rifampine diminuait les effets de l'administration concomitante des agents suivants : kétoconazole, barbituriques, diazépam, vérapamil, bêta-bloquants, clofibrate, progestatifs, disopyramide, mexilétine, théophylline, chloramphénicol et anticonvulsivants. En raison de la similitude de structure de la rifabutine et de la rifampine, on peut s'attendre à ce que MYCOBUTIN exerce aussi certains effets sur ces agents. Toutefois, contrairement à la rifampine, MYCOBUTIN ne semble pas affecter l'acétylation de l'isoniazide. Au cours d'une comparaison des effets de la rifabutine et de la rifampine sur l'activité microsomique des enzymes hépatiques, dans une étude portant sur 8 volontaires en santé, la rifabutine a semblé être un inducteur enzymatique moins puissant que la rifampine. L'importance de ce fait en ce qui a trait aux interactions médicamenteuses cliniques n'est pas connue. On peut avoir à ajuster la posologie des médicaments ci-dessus si on les donne en même temps que MYCOBUTIN.

Les patientes qui prennent des contraceptifs oraux devraient envisager de passer à des méthodes non hormonales de contraception.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

### **9.7 Interactions médicaments-épreuves de laboratoire**

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

MYCOBUTIN (rifabutine) est un dérivé de la rifamycine-S qui fait partie de la classe des ansamycines. Les rifamycines doivent leur efficacité antimycobactérienne à leur pouvoir de pénétrer la paroi cellulaire, de s'unir à l'ARN-polymérase dépendante de l'ADN et de l'inhiber.

On a découvert que la rifabutine exerçait une action sur les couches extérieures de l'enveloppe mycobactérienne et y pénétrait.

La rifabutine inhibe l'ARN-polymérase dépendante de l'ADN dans les souches sensibles de *Escherichia coli* et *Bacillus subtilis*, mais non dans les cellules de mammifères. Dans les souches résistantes de *E. coli*, la rifabutine, tout comme la rifampine, n'a pas inhibé cette enzyme.

On ne sait pas si la rifabutine inhibe l'ARN-polymérase dépendante de l'ADN de *Mycobacterium avium* ou *M. intracellulare* qui constituent le complexe *M. avium* (MAC). La rifabutine a inhibé l'incorporation de la thymidine à l'ADN de *M. tuberculosis* résistant à la rifampine, ce qui laisse croire que la rifabutine peut aussi inhiber la synthèse de l'ADN; ceci expliquerait son activité contre les microorganismes résistants à la rifampine.

## 10.2 Pharmacodynamie

Avec un éventail posologique de 300 à 900 mg/jour, l'administration de doses quotidiennes multiples de rifabutine n'a entraîné aucun effet indésirable grave ou inattendu chez 34 patients VIH-positifs. Des doses supérieures à 900 mg/jour ont provoqué les effets suivants : malaise thoracique, syndrome pseudo-grippal, lombalgie, coloration de la peau et symptômes gastro-intestinaux. Toutefois, on a observé une augmentation abrupte de l'incidence d'arthralgie, de 0 % à 900 mg/jour à 100 % à 1 200 mg/jour, et la survenue d'uvéite à des doses supérieures à 1 800 mg/jour. On n'a observé aucun effet apparent sur les paramètres hématologiques ou hépatiques à des doses allant jusqu'à 1 200 mg/jour, sauf une légère leucopénie. La rifabutine a été bien tolérée par les patients VIH-positifs à des doses allant jusqu'à 900 mg/jour. La dose efficace minimale et la dose optimale de la rifabutine en prophylaxie sont inconnues.

## 10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la rifabutine a été étudiée à des doses allant de 150 mg à 1 200 mg (600 mg 2 fois par jour) au cours d'études pivotales de pharmacocinétique et de doses de tolérance, menées sur des volontaires en santé ainsi que sur des patients VIH-positifs, pour des périodes allant jusqu'à 28 jours.

Le profil pharmacocinétique de la rifabutine n'est pas modifié de façon significative par l'âge ou la dysfonction hépatique, même si la variabilité entre patients âgés (71 à 80 ans) a été légèrement supérieure. On a pu établir une corrélation entre l'insuffisance rénale et une diminution de l'excrétion urinaire de rifabutine; l'augmentation de l'ASC et de la  $C_{max}$  était plus marquée dans les cas sévères. La prudence, de même qu'un ajustement posologique, pourraient être de mise dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévères.

Chez les patients VIH-positifs symptomatiques précoces, la pharmacocinétique de la rifabutine à l'équilibre dynamique est semblable à celle de volontaires en santé, mais la variabilité entre les patients est supérieure chez les patients VIH-positifs. On ne dispose pas actuellement de

renseignements sur l'élimination de la rifabutine chez l'enfant ou chez l'adolescent de moins de 18 ans.

### **Absorption**

Absorption : Chez le volontaire normal, une dose thérapeutique nominale de 300 mg entraîne une  $C_{max}$  moyenne de 375 ng/mL, qui est atteinte environ 3 heures après la dose. Au moins 53 % de la dose orale est absorbée.

Biodisponibilité absolue : La biodisponibilité absolue (F) moyenne ( $\pm$ ET) de la rifabutine en capsule chez 15 patients VIH-positifs symptomatiques précoces a été de 20 % ( $\pm$  16 %, n = 5) à la suite d'une dose unique (premier jour), et de 12 % ( $\pm$  5 %, n = 7), après une administration quotidienne pendant 4 semaines. Ce changement n'a pas été statistiquement significatif. La baisse possible de la biodisponibilité absolue au jour 28 peut être due à l'auto-induction du métabolisme de la rifabutine.

Effet des aliments sur l'absorption orale : Une étude unique a examiné simultanément l'absorption de la rifabutine en capsule par rapport à la rifabutine en solution et a aussi évalué l'effet des aliments. On a administré une dose unique de 150 mg à 12 volontaires de sexe masculin, avec permutations. L'administration de rifabutine avec un repas riche en lipides a diminué la  $C_{max}$  moyenne de 17 % (156,2 vs 187,9 ng/mL), a augmenté le  $T_{max}$  de 3,0 à 5,4 heures et a augmenté le pourcentage moyen de la dose excrétée inchangée dans l'urine de 26 % (11,4 % vs 9,1 %). Seuls les changements du  $T_{max}$  moyen et le pourcentage de la dose excrétée inchangée dans l'urine ont été statistiquement significatifs. Les données indiquent qu'un repas riche en lipides diminue le taux d'absorption et augmente l'excrétion urinaire de la rifabutine sans changer l'importance de l'absorption. On a estimé à 85 % la biodisponibilité relative de la capsule par rapport à la solution.

### **Distribution**

La rifabutine semble se distribuer largement dans tout l'organisme et on l'a décelée dans tous les tissus et liquides corporels examinés. On a observé dans le parenchyme pulmonaire, la vésicule biliaire et la paroi de l'intestin grêle, des concentrations plusieurs fois supérieures à celles que l'on voit dans le plasma. Le volume de distribution apparent à l'équilibre dynamique ( $V_{ss}$ ), estimé chez des patients de sexe masculin VIH-positifs symptomatiques précoces à la suite d'une dose intraveineuse, était important (8 à 9 litres/kg), ce qui suggère une vaste distribution tissulaire de rifabutine. Environ 85 % du médicament est lié aux protéines plasmatiques à un éventail de concentrations allant de 50 à 1 000 ng/mL. La liaison, surtout à l'albumine sérique humaine, est indépendante de la concentration et ne semble pas influencée par une dysfonction rénale ou hépatique.

Au cours d'une étude sur la rifabutine inchangée par traceur radioactif intraveineux, on a observé un profil triexponentiel de la concentration par rapport au temps d'élimination. La phase de distribution la plus rapide ( $\lambda_1$ ) a une demi-vie de 9 à 15 minutes. Les demi-vies associées à la phase de distribution lente ( $\lambda_2$ ) et à l'élimination terminale ( $\lambda_z$ ) semblent comparables à celles qui suivent l'administration orale, après laquelle on peut clairement



observer les phases d'absorption, de distribution et d'élimination. On a estimé que la demi-vie de la phase de distribution lente ( $t_{1/2}$ ,  $\lambda_2$ ) varie entre 3,5 et 4,5 heures chez les patients de sexe masculin en santé, et à 1,7 à 3,3 heures chez les patients VIH-positifs symptomatiques précoces, ce qui suggère une absence d'effets de la maladie sur la phase de distribution lente. On a déterminé que le volume de distribution à l'équilibre dynamique ( $V_{ss}$ ) se situe entre 8 et 9 L/kg chez les patients VIH-positifs symptomatiques précoces. Cet estimé est environ de 13 à 15 fois supérieur à l'eau corporelle totale ( $ECT = 0,6$  L/kg).

**Distribution tissulaire** : Une étude portant sur 4 patients chirurgicaux a fourni des renseignements limités mais utiles sur la captation tissulaire. On a retrouvé la rifabutine (mesurée en activité antimicrobienne totale) dans tous les tissus étudiés, à savoir poumon, vésicule biliaire, iléon, jéjunum et muscle. Les concentrations tissulaires ont été plusieurs fois supérieures à celles du plasma. Environ six heures après une dose orale, le rapport poumon/plasma se situait entre 1,4 et 8,6; 12 heures après, il variait de 5,6 à 6,8. Même lorsque les niveaux plasmatiques étaient indécélables, des niveaux mesurables de rifabutine ont persisté dans les poumons jusqu'à 48 heures. Le partage de la rifabutine entre l'iléon, le jéjunum et la bile est apparu plus élevé que dans les poumons; ceci confirme que l'excrétion biliaire est une voie d'élimination importante. La distribution de la rifabutine a été la plus basse dans le muscle, avec un rapport muscle/plasma  $< 1$ .

**Liaison aux protéines plasmatiques** : L'importance de la liaison in vitro aux protéines de la  $^{14}C$ -rifabutine dans le plasma humain frais a été évaluée par dialyse à équilibre. Environ 90 % de la rifabutine était liée aux protéines plasmatiques sur un éventail de concentrations allant de 0,1 à 10,0  $\mu\text{g/mL}$ . La liaison a diminué à environ 85 % à des concentrations plus élevées, soit 20 à 100  $\mu\text{g/mL}$ . À une concentration de 100  $\text{ng/mL}$ , la rifabutine était liée à  $68,3 \pm 1,9$  % à la sérualbumine humaine et à  $19,6 \pm 3,1$  % à l' $\alpha$ -glycoprotéine acide. Ces résultats suggèrent que la rifabutine se lie principalement à la sérualbumine humaine. La fraction plasmatique libre ( $f_u$ ) est d'environ 0,15 (95 % IC : 0,138 à 0,158) et est indépendante de la concentration du médicament dans la gamme de concentrations observées à la suite d'une dose standard de 300 mg. On a évalué la liaison aux protéines à 20  $\mu\text{g/mL}$  par dialyse à équilibre chez des sujets en santé, des personnes âgées, des patients souffrant de maladie hépatique alcoolique et d'insuffisance rénale. Le pourcentage moyen de liaison a été de 95 % chez les sujets en santé, de 91 % chez les personnes âgées, de 90 % chez les patients souffrant de maladie hépatique alcoolique et de 92 à 94 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La liaison aux protéines a donc été supérieure à 90 % dans tous les cas.

### **Métabolisme**

La rifabutine subit un métabolisme oxydatif important. Sur les cinq métabolites identifiés, le 25-O-déacétyl et le 31-hydroxy sont les plus courants, leur rapport d'aire sous la courbe du métabolite:parent étant de 0,10 pour le métabolite 25-O-déacétyl et de 0,07 pour le 31-hydroxy. Le métabolite 25-O-déacétyl possède une activité anti-mycobactérienne égale au médicament apparenté et contribue jusqu'à 10 % de l'activité antimicrobienne totale. Le métabolite 31-hydroxy a une certaine activité antimicrobienne (1/16 de celle de la molécule-

mère), mais, vu sa concentration plasmatique, il ne contribue probablement pas beaucoup à l'activité thérapeutique de la rifabutine. La rifabutine peut induire son propre métabolisme à doses multiples. L'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique dans le temps, à la suite de doses multiples a diminué de 38 %, mais sa demi-vie terminale est demeurée inchangée.

Les recherches sur le profil métabolique de la rifabutine suggèrent une biotransformation importante. Les études du métabolisme urinaire par spectrométrie de masse, spectrométrie  $^1\text{H-NMR}$  et chromatographie liquide à haute pression (CLHP), ont montré que la rifabutine est métabolisée en plus de 20 différents métabolites. On en a identifié cinq : le 25-O-désacétyl-rifabutine (M1), le 31-OH-rifabutine (M2), le 32-OH-rifabutine, le 32-OH-25-O-désacétyl-rifabutine et le 25-O-désacétyl-rifabutine-N-oxyde. On a déterminé que le dérivé M1 est aussi actif que la rifabutine sur le plan microbiologique. Le dérivé M2 semble posséder environ le seizième de l'activité de la rifabutine.

La preuve d'une auto-induction de la rifabutine provient d'estimés de  $\text{CL}_T$  chez des patients VIH-positifs symptomatiques précoces à qui on a administré des doses intraveineuses traceuses de  $^{14}\text{C}$ -rifabutine. On a estimé la  $\text{CL}_T$  moyenne à 10,2 L/h au jour 1 et à 18,5 L/h au jour 28, après 4 semaines d'administration quotidienne, ce qui constitue une augmentation de 80 %. Cet estimé de  $\text{CL}_T$  n'a pas été démenti par la biodisponibilité absolue (F).

### **Élimination**

L'élimination plasmatique de la rifabutine se fait en deux étapes avec une demi-vie initiale d'environ 4 heures suivie d'une demi-vie terminale de 45 ( $\pm$  17) heures (éventail : 16 à 69 heures). La clairance systémique moyenne chez des volontaires adultes en santé, à la suite d'une dose orale unique, a été 0,69 ( $\pm$  0,32) L/h/kg (éventail : 0,46 à 1,34 L/h/kg). La rifabutine est principalement excrétée dans l'urine, surtout sous forme de métabolites et, à un degré moindre, dans les selles. On a retrouvé 53 % de la dose orale de médicament marqué au  $^{14}\text{C}$  dans l'urine dans les cinq jours qui ont suivi la dose, et 30 % dans les selles au cours de la même période. L'excrétion rénale et biliaire du médicament inchangé contribuent chacune pour environ 5 % de la clairance systémique.

L'excrétion urinaire et fécale sont les deux principales voies d'élimination de la rifabutine. Les caractéristiques de l'excrétion de la rifabutine et de ses métabolites ont été évaluées au cours d'une étude par marquage radioactif. Après une dose orale (270 mg) de solution de  $^{14}\text{C}$ -rifabutine (100  $\mu\text{Ci}$ ) administrée à 3 volontaires en santé, on a récupéré 53 % de la dose dans l'urine sur une période de 120 heures et 30 % dans les selles. On a récupéré environ 8 % de la dose radioactive administrée dans l'urine sous forme de molécule-mère inchangée. Après l'administration de rifabutine sous forme de capsules, 5,17 % de la dose ont été éliminés dans la bile et 5,8 % ont été éliminés inchangés dans l'urine.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver à température ambiante contrôlée, entre 15 et 30 °C. Garder le contenant bien fermé.

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ce produit.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

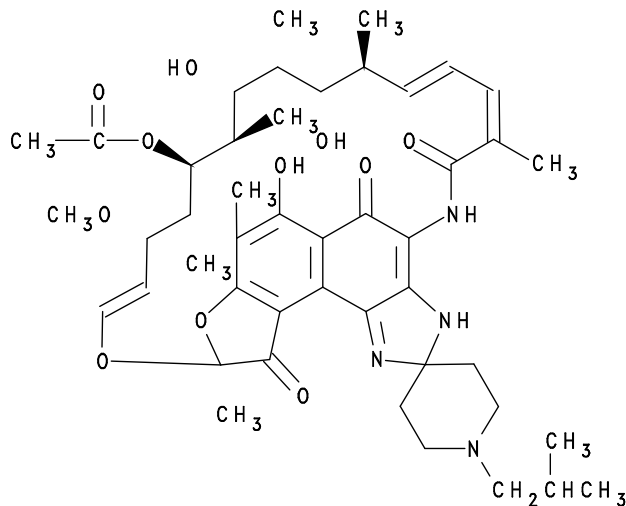
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : capsules de rifabutine, USP

Nom chimique : (9S,12E,14S,15R,16S,17R,18R,19R,20S,21S,22E,24Z)-6,16,18,20-tétrahydroxy - 1'-isobutyl -14-méthoxy-7,9,15,17,19,21,25-heptaméthyl-spiro[9,4-(époxy-pentadéca[1,11,13]triéminino)-2H-furo[2',3':7,8]naphth[1,2-d]imidazole -2,4'-pipéridine]-5,10,26-(3H,9H)-trione-16-acétate.

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>46</sub>H<sub>62</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub> ; 847,02 g/mol

Formule développée :



#### Caractéristiques du produit :

##### Description :

La rifabutine est une poudre rouge-violette soluble dans le chloroforme et le méthanol, peu soluble dans l'éthanol et très légèrement soluble dans l'eau (0,19 mg/mL).

|                        |   |
|------------------------|---|
| Point de fusion        | = entre 148 et 156 °C (avec décomposition)  |
| Valeur pKa             | = 6,9 dans le méthanol/eau (L/L, v/v)   |
| Coefficient de partage | = On a établi que le coefficient de partage de la rifabutine entre le n-octanol et un tampon à pH de 6,8 était > 100. |

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

Les données issues des études cliniques ayant donné lieu à l'indication originale du produit ne sont pas disponibles.

## 15 MICROBIOLOGIE

### Action

MYCOBUTIN (rifabutine) inhibe l'activité de l'ARN-polymérase dépendante de l'ADN dans les souches sensibles de *Escherichia coli* et de *Bacillus subtilis*, mais non dans les cellules de mammifères. Dans les souches résistantes de *E. coli*, la rifabutine, tout comme la rifampine, n'a pas inhibé cette enzyme. On ne sait pas si la rifabutine inhibe l'ARN-polymérase dépendante de l'ADN de *Mycobacterium avium* ou de *M. intracellulare* qui constituent le complexe *M. avium* (MAC). La rifabutine a inhibé l'incorporation de la thymidine à *M. tuberculosis* résistant à la rifampine, ce qui laisse croire que la rifabutine peut aussi inhiber la synthèse de l'ADN; ceci expliquerait son activité contre les microorganismes résistants à la rifampine.

### Épreuves de sensibilité in vitro

Il n'existe pas de méthode normalisée d'identification ni d'épreuves de sensibilité pour le complexe *M. avium*. Les diverses techniques in vitro recourent au bouillon radiométrique (7H12) ou à un milieu solide. En général, toutefois, la méthode de bouillon radiométrique (7H12) a servi à l'isolation des mycobactéries avec une identification spécifique par sondes d'AND. On effectue souvent des tests de sensibilité par la méthode du bouillon radiométrique. Aucune de ces méthodes n'a toutefois été optimisée pour le complexe *M. avium*.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la rifabutine contre *M. avium* dans un bouillon de culture ont été de 2 à 4 fois plus faibles en présence de polysorbate 80 (Tween 80). On a attribué cet effet à une augmentation de la perméabilité de l'enveloppe cellulaire causée par Tween 80. On recommande d'effectuer des tests de sensibilité de la rifabutine contre *M. avium* en l'absence de Tween 80 ou d'autres détergents.

### Complexe *Mycobacterium avium* (MAC)

La rifabutine s'est révélée active in vitro contre des souches du complexe *M. avium* (MAC) isolées de personnes VIH-positives et VIH-négatives. Ces études ont précédé l'usage répandu des techniques de sonde génétique pour distinguer les deux microorganismes, même si on sait maintenant que la vaste majorité des isolats de patients VIH-positifs infectés à MAC sont *M. avium*, alors que chez les personnes séro-négatives, environ 40 % des isolats sont *M. intracellulare*.

Le tableau ci-dessous résume une étude portant sur 100 isolats MAC de patients VIH-positifs : 83 % avaient une CMI<sub>99</sub>, valeurs ≤ 0,25 µg/mL, et 96 % avaient une CMI<sub>99</sub>, valeurs ≤ 0,5 µg/mL, selon une évaluation par méthode du bouillon radiométrique 7H12. En comparaison, on a observé des CMI supérieures lorsque les mêmes isolats ont été testés dans le 7H11 par la

méthode proportionnelle en gélose. Vingt-trois pour cent (23 %) et 46 % des isolats avaient  $CMI_{99} \leq 0,25$  et  $\leq 0,5$ , respectivement.

**Concentrations minimales inhibitrices in vitro de rifabutine contre des isolats de *Mycobacterium avium-intracellulare* de patients sidatiques**

| Nombre d'isolats testés (méthode) | Nombre d'isolats (% cumulatif)  |         |         |          |
|-----------------------------------|---------------------------------|---------|---------|----------|
|                                   | CMI ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) |         |         |          |
|                                   | $\leq 0,25$                     | 0,5     | 1,0     | 2,0      |
| 100 (gélose)                      | 23 (23)                         | 23 (46) | 25 (71) | 29 (100) |
| 100 (bouillon)                    | 83 (83)                         | 13 (96) | 2 (98)  | 2 (100)  |

D'autres études menées auprès de patients sidatiques pour déterminer la sensibilité des isolats MAC ont fourni des résultats semblables.

Voir ci-dessous la sensibilité à la rifabutine des premiers isolats MAC positifs de patients sidatiques qui ont fait une bactériémie à MAC au cours de deux vastes études multicentriques contrôlées par placebo portant sur la rifabutine dans la prévention des MAC.

**Sensibilité à la rifabutine des premiers isolats sanguins de MAC recueillis chez des patients traités en prophylaxie à la rifabutine ou au placebo**

| Prophylaxie | Nombre d'isolats testés | Nombre d'isolats (% cumulatif)  |             |              |              |              |            |
|-------------|-------------------------|---------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|------------|
|             |                         | CMI ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) |             |              |              |              |            |
|             |                         | $\leq 0,12$                     | 0,25        | 0,5          | 1,0          | 2,0          | $> 2,0$    |
| Placebo     | 59                      | 4<br>(6,8)                      | 8<br>(20,3) | 20<br>(54,2) | 15<br>(79,7) | 11<br>(98,3) | 1<br>(100) |
| Rifabutine  | 29                      | 3<br>(10,3)                     | 3<br>(20,7) | 16<br>(75,9) | 4<br>(89,7)  | 3<br>(100)   | 0<br>(100) |

Chez les personnes qui ont reçu un placebo ou la rifabutine en prophylaxie, 20,3 % et 20,7 % des isolats MAC ont été sensibles à la rifabutine à une  $CMI_{99} \leq 0,25 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 54,2 % et 75,9 % ont été sensibles à une  $CMI_{99} \leq 0,5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ; enfin 79,7 % et 89,7 % respectivement, ont été sensibles à une  $CMI_{99} \leq 1,0 \mu\text{g}/\text{mL}$ , au cours d'une évaluation par la méthode radiométrique en bouillon 7H12. La distribution des CMI dans les deux groupes n'a pas différé de façon significative (valeur  $p$  Kruskal-Wallis = 0,143).

Dans ces études, il n'y a pas eu de différence significative entre les résultats obtenus par des méthodes par bouillon et par gélose; les moyennes géométriques des  $CMI_{99}$  pour tous les isolats ont été de 0,64 et de 0,78  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectivement.

***Mycobacterium tuberculosis***

La rifabutine est active in vitro contre plusieurs souches de *M. tuberculosis*, notamment certaines souches résistantes à la rifampine. Par la méthode de dilution en bouillon 7H12,

chacun des 20 isolats cliniques naïfs recueillis à Taiwan avait une  $CMI_{99} \leq 0,125 \mu\text{g/mL}$ . Le tableau ci-dessous illustre les sensibilités de 122 souches d'isolats de *M. tuberculosis* de patients traités à la rifampine et la rifabutine dans une autre étude.

**Sensibilité à la rifampine de souches de *M. tuberculosis* résistant à la rifabutine+**

| N <sup>bre</sup> de souches | RIFAMPINE<br>CMI ( $\mu\text{g/mL}$ ) |      |      | RIFABUTINE<br>CMI ( $\mu\text{g/mL}$ ) |      |      |
|-----------------------------|---------------------------------------|------|------|--|------|------|
|                             | 1,0                                   | 5,0  | 10,0 | 0,5                                    | 1,0  | 2,0  |
| 122                         | 0                                     | 12,3 | 24,6 | 27,0                                   | 41,8 | 63,9 |

+ Les valeurs sont des pourcentages cumulatifs

**Autres espèces mycobactériennes**

La rifabutine s'est révélée active contre d'autres espèces mycobactériennes. La plupart des souches des microorganismes suivants ont été sensibles à des concentrations de rifabutine de  $0,5 \mu\text{g/mL}$  en se servant de la méthode de dilution en gélose :

| Nombre d'isolats testés       | Nombre d'isolats (% cumulatif)         |     |     |
|-------------------------------|--|-----|-----|
|                               | CMI <sub>99</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ ) |     |     |
|                               | 0,5                                    | 1,0 | 2,0 |
| <i>Mycobacterium gordonae</i> | 100                                    | 100 | 100 |
| <i>Mycobacterium kansasii</i> | 100                                    | 100 | 100 |
| <i>Mycobacterium marinum</i>  | 100                                    | 100 | 100 |
| <i>Mycobacterium terrae</i>   | 71,4                                   | 100 | 100 |
| <i>Mycobacterium xenopi</i>   | 100                                    | 100 | 100 |

La rifabutine a été active contre *Mycobacterium leprae* avec des  $CMI_{99}$  de 3,1 à  $12,5 \text{ ng/mL}$  au cours d'un test par méthode de dilution en bouillon (BACTEC 460). Elle a eu une  $CMI_{99}$  variant de  $0,016$  à  $2 \mu\text{g/mL}$  contre *Mycobacterium phlei* au cours d'un test par méthode de dilution en bouillon.

La rifabutine est rapidement captée par les macrophages et les monocytes et elle s'est montrée active contre *M. avium intracellulare* et *M. tuberculosis* phagocytés.

## Résistance

### Complexe *Mycobacterium avium*

Le lien de résistance croisée entre la rifampine et la rifabutine semble partiel. Les CMI<sub>99</sub> de la rifampine et de la rifabutine contre 523 isolats du complexe *M. avium* ont été déterminées par la méthode de dilution en gélose.

| SENSIBILITÉ DES SOUCHES DU COMPLEXE <i>M. AVIUM</i> À LA RIFABUTINE |                   |  |                            |                  |                  |
|---|-------------------|--|----------------------------|------------------|------------------|
|   |                   | % des souches sensibles / résistantes à différentes concentrations de rifabutine (µg/mL) |                            |                  |                  |
| Sensibilité à la rifampine (µg/mL)                                  | Nombre de souches | Sensibilité à 0,5  | Résistance à 0,5 seulement | Résistance à 1,0 | Résistance à 2,0 |
| Sensibilité à 1,0   | 30                | 100,0  | 0,0                        | 0,0              | 0,0              |
| Résistance à 1,0 seulement  | 163               | 88,3   | 11,7                       | 0,0              | 0,0              |
| Résistance à 5,0  | 105               | 38,0   | 57,1                       | 2,9              | 2,0              |
| Résistance à 10,0   | 225               | 20,0   | 50,2                       | 19,6             | 10,2             |
| TOTAL   | 523               | 49,5   | 36,7                       | 9,0              | 4,8              |

La plupart des souches (94 %) sont « naturellement » résistantes à la rifampine (1,0 µg/mL ou plus). Environ 13 % de ces souches résistantes l'étaient à la rifabutine à une concentration  $\geq 1,0$  µg/mL.

### *Mycobacterium tuberculosis*

On observe souvent une résistance croisée entre la rifampine et la rifabutine en présence d'isolats de *M. tuberculosis*, mais cette résistance est incomplète. Une analyse de la résistance croisée entre la rifampine et la rifabutine sur 302 souches de *M. tuberculosis* indique que toutes les souches sensibles à 1,0 µg/mL de rifampine étaient aussi sensibles à 0,5 µg/mL de rifabutine. 46,7 % des souches résistantes à 5,0 µg/mL de rifampine étaient sensibles à rifabutine à une concentration de 0,5 µg/mL.

| SENSIBILITÉ DES SOUCHES DE <i>M. TUBERCULOSIS</i> À LA RIFAMPINE ET À LA RIFABUTINE |                   |  |                            |                  |                  |
|---|-------------------|--|----------------------------|------------------|------------------|
|   |                   | % des souches sensibles / résistantes à différentes concentrations de rifabutine (µg/mL) |                            |                  |                  |
| Sensibilité à la rifampine (µg/mL)  | Nombre de souches | Sensibilité à 0,5  | Résistance à 0,5 seulement | Résistance à 1,0 | Résistance à 2,0 |
| Sensibilité à 1,0   | 180               | 100,0  | 0,0                        | 0,0              | 0,0              |
| Résistance à 1,0 seulement  | 15                | 100,0  | 0,0                        | 0,0              | 0,0              |
| Résistance à 5,0  | 15                | 46,7   | 33,3                       | 13,3             | 6,7              |
| Résistance à 10,0   | 92                | 12,0   | 14,1                       | 27,2             | 45,7             |



|       |     |      |     |     |      |
|-------|-----|------|-----|-----|------|
| TOTAL | 302 | 70,5 | 6,0 | 8,9 | 14,6 |
|-------|-----|------|-----|-----|------|

## Études in vivo

### Complexe *Mycobacterium avium*

La rifabutine et la rifampine, chacune à des doses orales de 6,25, 12,5 et 25 mg/kg, administrées six jours par semaine pendant 12 semaines en commençant immédiatement dès l'infection, ont été efficaces chez la souris ddY infectée par voie IV avec *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI ou MAC). La rifabutine a été plus efficace que la rifampine. Chez les souris témoins, 96 % ont fait des lésions pulmonaires macroscopiques. Parmi les souris traitées à la rifampine, 79 % ont affiché des lésions pulmonaires; parmi les souris traitées à la rifabutine, 70 % ont affiché des lésions pulmonaires. Une maladie avancée s'est manifestée chez 67 % des souris témoins, 42 % des souris traitées à la rifampine et 31 % des souris traitées à la rifabutine.

Dans une autre étude, la rifabutine et la rifampine à des doses orales de 20 et 80 mg/kg, administrées six jours par semaine pendant quatre semaines, ont affiché une efficacité semblable chez la souris ddY infectée par deux souches différentes de MAI (N-260 et N-276).

Le traitement, administré dans l'eau potable, a commencé 24 heures après l'infection. L'efficacité a été déterminée en comptant le nombre d'unités formant colonies (UFC) dans les homogénats de poumon et de rate sur plaque de gélose.

À des doses de 20 mg/kg trois fois par semaine, la rifabutine a empêché l'infection par *M. avium* chez des rats traités à la cyclosporine. Dans une étude de traitement, à des doses de 20 mg/kg, cinq fois par semaine, la rifabutine a diminué de 200 fois le nombre de mycobactéries dans la rate et le foie de rats infectés par *M. avium* et traités à la cyclosporine.

La rifabutine a aussi réussi à diminuer le nombre de mycobactéries dans les tissus de souris thymectomisées déficientes en cellules T et infectées par *M. avium*. On a observé une augmentation d'activité dans ce modèle animal lorsque la rifabutine a été associée avec soit l'éthambutol, soit une association d'éthambutol, de clofazimine, d'amikacine et de ciprofloxacine.

La rifabutine a aussi été efficace chez la souris déficiente en cellules T et infectée par diverses souches de *M. intracellulare* ou de *M. tuberculosis*, mais non par les souches très virulentes de *M. avium* 724. Dans cette étude, on a administré la rifabutine dans l'eau potable à raison de 40 mg/kg pendant 2 mois, en commençant de 20 à 40 jours après l'infection.

On a aussi comparé la rifabutine et la rifampine administrées à une dose de 40 mg/kg par jour pendant 120 jours, seules ou en association avec d'autres antibiotiques dotés d'activité antimycobactérienne (tous administrés dans l'eau potable) à des souris déficientes en cellules T et infectées par des souches reliées au SIDA de *M. avium*.

La rifabutine a été plus active que les autres agents contre la plupart des souches, et les associations contenant de la rifabutine ont affiché une plus grande activité que celles qui contenaient de la rifampine.

Lorsqu'on a ajouté la rifabutine à une dose de 10 mg/kg à une association d'amikacine (50 mg/kg par voie IM) et de clofazimine (20 mg/kg par voie orale) et administrée par gavage à des souris beiges infectées à MAI, on n'a observé aucune amélioration supplémentaire d'efficacité.

On a étudié l'activité de la rifabutine seule ou en association avec soit la clofazimine, soit l'éthambutol, soit les deux, contre les infections à MAI expérimentales aiguës et chroniques. On a infecté des groupes de souris beiges mâles par voie IV avec des isolats de Souches 571-8 (sérotypage 8) de *M. intracellulare* provenant d'un patient hospitalisé. Le traitement médicamenteux par gavage oral a consisté en rifabutine, administrée à raison de 5, 10, ou 20 mg/kg/jour seule, ou à raison de 10 mg/kg/jour en association avec la clofazimine (20 mg/kg/jour) ou l'éthambutol (125 mg/kg/jour). L'administration des médicaments a commencé trois semaines avant l'infection, immédiatement après l'infection, ou trois semaines après l'infection, pour se poursuivre sept jours par semaine, de 4 à 8 semaines après l'infection.

Administrée immédiatement après l'infection, la rifabutine, à raison de 5 mg/kg/jour, n'a pas exercé d'activité antibactérienne. À 10 mg/kg/jour, le tissu pulmonaire affichait une diminution significative ( $p < 0,5$ ) des UFC. À 20 mg/kg/jour, les tissus pulmonaire et splénique affichaient tous deux une diminution significative des UFC. Administrée trois semaines après l'infection, une dose de 5 mg/kg/jour de rifabutine n'a pas assuré de protection significative. À 10 mg/kg/jour, on a observé une diminution significative des UFC dans la rate et une élimination complète des UFC dans les poumons.

Lorsque le traitement à raison de 10 mg/kg/jour a été mis en route trois semaines avant l'infection les UFC ont été éliminés dans la rate à la 8<sup>e</sup> semaine et dans les poumons à la 4<sup>e</sup> semaine. Les poumons des animaux non traités étaient guéris spontanément 8 semaines après l'infection. Ainsi, l'efficacité de la rifabutine a été spécialement prononcée lorsque le médicament a été administré en prophylaxie, trois semaines avant l'infection.

Lorsque le traitement en association avec la rifabutine et la clofazimine a été instauré immédiatement après l'infection, on a obtenu une stérilisation complète des tissus en moins de 6 à 8 heures. L'addition d'éthambutol n'a pas amélioré l'efficacité. Les mêmes associations données 3 semaines après l'infection ont été moins efficaces.

Chez des souris (C57BL/6) infectées par une souche de *M. intracellulare*, l'association de rifabutine (10 mg/kg p.o.) avec soit la clofazimine (20 mg/kg p.o.), soit la kanamycine (20 mg/kg s.c.) ou les deux, a été plus efficace que n'importe quel autre de ces médicaments administré seul six jours par semaine pendant 12 semaines, en commençant 24 heures après l'infection. L'association de rifabutine, de clofazimine et de kanamycine a été le plus efficace

des traitements testés, donnant une protection complète contre les lésions pulmonaires et des diminutions importantes de numération bactérienne dans les poumons, le foie et la rate.

La rifabutine en association avec la clarithromycine a été nettement plus efficace que la clarithromycine seule chez la souris beige infectée par le complexe *M. avium*.

#### *Mycobacterium tuberculosis*

L'efficacité de la rifabutine (jusqu'à 10 mg/kg/jour pendant trois jours) et de la rifampine (jusqu'à 25 mg/kg/jour pendant 10 jours) a été évaluée chez des souris CD1 (COBS) infectées par voie intraveineuse par *M. tuberculosis* H37 Rv. Le traitement médicamenteux a commencé soit trois jours, soit 10 jours après l'infection. La rifabutine a été plus efficace que la rifampine, même si les niveaux plasmatiques du médicament ont été beaucoup plus élevés chez les souris traitées à la rifampine. Chez les rats COBS, les niveaux plasmatiques de rifampine ont été plus élevés que ceux de rifabutine mais, sauf dans le foie, les niveaux tissulaires de rifabutine ont été beaucoup plus élevés que ceux observés avec la rifampine, particulièrement dans les poumons.

#### *Mycobacterium fortuitum*

Chez les souris CD1 infectées par voie intraveineuse par *M. fortuitum*, la rifampine a été marginalement active à 30 mg/kg/jour, 5 jours par semaine pendant 6 semaines, en commençant 24 heures après l'infection. La rifabutine a fait preuve d'une activité significative à des doses de 4 et de 10 mg/kg/jour.

#### *Mycobacterium leprae*

Dans une étude au cours de laquelle on a ajouté pendant environ 6 mois de la rifabutine (0,00003 à 0,001 %) ou de la rifampine (0,01 %) au régime alimentaire de souris BALB/C infectées par *M. leprae* résistant à la rifampine, on a trouvé que la rifabutine était hautement efficace même à la dose la plus faible, alors que la rifampine n'a eu aucun effet.

#### Antibactérien

On a testé la sensibilité in vivo à la rifabutine de plusieurs microorganismes non mycobactériens. Chez des souris CD1 (COBS) infectées par *Staphylococcus aureus*, une dose orale unique de rifabutine, administrée entre 1 et 4 heures après l'infection, a affiché une bonne activité antibiotique. La valeur DE<sub>50</sub> (selon la mortalité) de la rifabutine administrée à des souris deux heures après infection par la souche PV-1 de *S. aureus* a été de 0,4 mg/kg. Les infections bactériennes à Gram-négatif ont été plus sensibles à la rifampine qu'à la rifabutine, alors que les infections à *Streptococci* et à *Diplococci* ont été plus sensibles à la rifabutine.

Dans la plupart des études in vivo ci-dessus, au cours desquelles on a administré des doses équivalentes à des doses humaines, la rifabutine s'est montrée bactériostatique, non bactéricide. On a obtenu une activité bactéricide lorsqu'on a ajouté d'autres médicaments.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

La toxicité orale aiguë de la rifabutine chez les rats, qui ont reçu des doses orales uniques de 5 g/kg, ou chez les chiens beagles et les singes *Cynomolgus*, qui ont reçu 2 à 4 g/kg de rifabutine, est faible; la mortalité est nulle. La DL<sub>50</sub> orale chez la souris a été de 4,8 g/kg pour le mâle et de 3,3 g/kg pour la femelle. Les effets pharmacotoxiques observés ont été relativement mineurs et ont consisté en une diminution de l'activité spontanée chez la souris et le rat et en troubles digestifs, c.-à-d. vomissements ou diarrhée, chez le chien et le singe. Ces résultats concordent avec les propriétés antimicrobiennes du médicament.

Des études sous-chroniques de 13 semaines ont été menées chez la souris (0, 12,5, 25, 50 et 100 mg/kg/jour; 0, 50, 100 et 200 mg/kg/jour), chez le rat (0, 25, 50, 100 et 200 mg/kg/jour; 0, 25, 50 et 100 mg/kg/jour aux deux jours, 0, 50, 100 et 200 mg/kg/jour), chez le singe *Cynomolgus* (0, 10, 20, 40 et 80 mg/kg/jour) et chez le babouin (0, 10, 40, et 80 mg/kg/jour). Aucun décès relié au médicament n'est survenu chez aucune espèce.

Chez la souris, on n'a observé que de légers changements de la fonction hépatique. Le poids corporel a diminué à toutes les doses chez la souris mâle, dans une étude, et le poids relatif de la rate a augmenté chez les deux sexes à toutes les doses, dans une autre étude sur la souris. On a observé une certaine inflammation hépatique à des doses élevées chez la souris femelle.

Chez le rat, on a observé des hépatocytes multinucléaires après l'administration quotidienne ou après l'administration aux deux jours de rifabutine. Sur le plan ultrastructural, les noyaux et les nucléoles multiples ressemblent à ceux des cellules mononucléaires. On n'a observé cela chez aucune autre espèce. La rifabutine a entraîné de légères baisses reliées à la dose de globules rouges et des paramètres connexes, une hyperplasie de la muqueuse gastrique, une augmentation des poids de la rate et du foie, une baisse de gain pondéral chez le rat à la dose élevée, une diminution de la spermatogenèse chez le rat, et une hyperplasie utérine chez la rate.

Chez le singe *Cynomolgus*, l'administration quotidienne orale de rifabutine à des doses allant jusqu'à 80 mg/kg/jour pendant 13 semaines a exercé des effets minimes, le plus important étant une hausse de la bilirubine et une baisse de la PAL à la dose de 80 mg/kg/jour. À toutes les doses, on a observé de légères infiltrations graisseuses dans le foie chez le singe *Cynomolgus* et le babouin. On a aussi noté une diminution du poids testiculaire à partir d'une dose de 10 mg/kg/jour chez le babouin.

On a effectué des études de toxicité de 12 mois chez la souris (0, 8, 32 et 128 mg/kg/jour), chez le rat (0, 10, 28 et 80 mg/kg/jour) et le singe *Cynomolgus* (0, 8, 24 et 72 mg/kg/jour). Ces résultats ont corroboré ceux des études antérieures de 13 semaines. On n'a noté aucun décès relié au médicament dans aucune des espèces. Chez la souris, le poids a augmenté chez la femelle à la dose élevée. Chez le mâle, il y a eu une augmentation reliée à la dose du

cholestérol plasmatique; la bilirubine ainsi que les réticulocytes ont augmenté à la dose élevée. L'ALT a augmenté chez la femelle à la dose élevée. À 128 mg/kg/jour chez le mâle, le poids testiculaire a baissé alors que le poids du foie et du poumon a augmenté. Chez la femelle à la dose élevée, le poids des surrénales, des poumons, du foie et de la rate a augmenté.

Il y a eu une augmentation reliée à la dose de l'incidence de corps de Heinz dans les réticulocytes aux doses de 32 et de 128 mg/kg/jour.

Il y a eu augmentation de la bilirubine plasmatique chez les rats mâle et femelle à la dose élevée, et il y a eu augmentation de l'ALT et de l'AST chez le mâle, à la dose élevée. On a observé des hépatocytes multinucléaires chez le mâle à toutes les doses et chez la femelle aux doses de 28 et de 80 mg/kg/jour. Le poids du foie et de la rate a augmenté chez le mâle à la dose moyenne, et chez les deux sexes à la dose élevée. Chez le mâle, à la dose élevée, il y a eu baisse du poids testiculaire ainsi qu'une atrophie des tubes séminifères. L'hyperplasie de la muqueuse gastrique est survenue chez les deux sexes à une dose de 80 mg/kg/jour.

Les singes mâles ont subi des épisodes occasionnels de vomissements aux doses de 24 et 72 mg/kg/jour. À la dose élevée, les animaux ont eu une augmentation de bilirubine plasmatique et de triglycérides accompagnée de dépôt graisseux dans les hépatocytes et d'une augmentation de la masse hépatique.

On n'a observé des hépatocytes multinucléaires que chez le rat; on a observé, chez toutes les espèces, une hypertrophie hépatique accompagnée d'effets fonctionnels (augmentation de l'ALT ou de l'AST, du cholestérol, des triglycérides et de la bilirubine). Les changements mineurs comprenaient une baisse des globules rouges et des paramètres connexes, une sclérose ou une hyperplasie de la muqueuse glandulaire de l'estomac, et une atrophie des testicules chez le rat.

L'importance des hépatocytes multinucléaires décelés chez le rat en traitement chronique par la rifabutine n'est pas claire. On les a signalés en association avec divers états physiologiques, nutritionnels et morbides, ainsi qu'avec l'administration de nombreuses substances chimiques et médicamenteuses de structures diverse. Dans tous les cas, on doit considérer la présence d'hépatocytes multinucléaires comme spécifique au rat, car on ne la retrouve pas dans les autres espèces.

Il n'y a pas eu d'augmentation des hépatocytes multinucléaires avec le temps, et il n'y a pas eu d'effet sur la longévité. Comme prévu, ce résultat n'est pas prénéoplasique, comme l'ont confirmé les études d'oncogénicité chez le rat.

### **Cancérogénicité :**

On a effectué des études de carcinogénicité à long terme avec la rifabutine chez la souris (0, 20, 60 et 180/100 mg/kg/jour) et le rat (0, 15, 30, et 60 mg/kg/jour). La rifabutine n'a pas été carcinogène chez la souris à des doses allant jusqu'à 180 mg/kg/jour, soit environ 36 fois la

dose quotidienne recommandée chez l'humain. La dose élevée a été réduite de 180 mg/kg/jour à 100 mg/kg/jour au jour 561, en raison d'une mortalité excessive chez les mâles.

Le traitement de ce groupe à dose élevée s'est terminé après 21 mois de traitement. La nécropsie et les résultats histopathologiques indiquent que les décès ont été causés par vacuolation et fibrose cardiaque. La rifabutine n'a pas été carcinogène chez le rat à des doses allant jusqu'à 60 mg/kg/jour, soit environ 12 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain. Il y a eu une augmentation significative de l'incidence de tumeurs hépatiques chez la femelle à dose élevée, mais la plupart de ces tumeurs étaient des adénomes. En résumé, la rifabutine n'a pas été carcinogène chez la souris ou le rat lorsqu'elle a été administrée dans l'alimentation pendant jusqu'à deux ans au MTD.

### **Génotoxicité :**

La rifabutine (0,125 à 1 000 µg/mL) n'a pas été mutagène dans le test de mutation bactérienne (test Ames) portant sur des souches sensibles et résistantes à la rifabutine de *Salmonella typhimurium*. La rifabutine n'a pas été mutagène chez *Schizosaccharomyces pombe P<sub>1</sub>* et n'a pas été génotoxique dans les cellules du hamster chinois V-79, les lymphocytes humains in vitro, ou les cellules de moelle osseuse de souris in vivo.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

Des études de fécondité ont été effectuées chez le rat mâle et femelle par l'administration de rifabutine par voie orale à raison de 0, 10, 40 et 160 mg/kg/jour. La fécondité a été affectée chez le rat mâle recevant 160 mg/kg/jour (32 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain). La dose de 160 mg/kg/jour a entraîné une diminution du nombre d'implantations et de petits. Chez les femelles recevant 160 mg/kg/jour, il y a eu une baisse de 18 % du nombre de fœtus par portée associée à cinq fois plus de pertes après implantations. À une dose de 40 mg/kg/jour (8 fois la dose chez l'humain), la rifabutine a entraîné une augmentation des mutations squelettiques. On a effectué des études péri- et post-natales chez le rat recevant la rifabutine oralement à raison de 0, 12,5, 50 et 200 mg/kg/jour. À 200 mg/kg/jour (40 fois la dose chez l'humain), il y a eu diminution de la viabilité fœtale.

### Tératogénicité

On a fait des études d'embryotoxicité chez le rat et le lapin recevant de la rifabutine orale à raison de 0, 20, 40 et 80 mg/kg/jour. À toutes les doses et chez les deux espèces, on n'a observé aucun effet tératogène. Chez le rat, à raison de 40 et 80 mg/kg/jour, et chez le lapin, à raison de 80 mg/kg/jour (16 fois la dose chez l'humain), la rifabutine a entraîné une maternotoxicité et une augmentation des anomalies squelettiques fœtales mineures.

### **Immunopharmacologie**

On a déterminé les effets de la rifabutine et de la rifampine sur l'immunité humorale ou à médiation cellulaire chez la souris et le cobaye. Ni la rifabutine, ni la rifampine n'ont affecté la réaction des anticorps humoraux aux globules rouges de mouton (SRBC) chez la souris, à des

doses intrapéritonéales allant jusqu'à 300 mg/kg et 150 mg/kg, respectivement. Bien qu'il n'y ait pas eu d'effet sur l'hypersensibilité différée (HD) à des doses orales de 50 mg/kg chez la souris, les deux agents ont diminué l'HD à des doses intrapéritonéales de 150 mg/kg. De plus, les deux agents ont diminué l'HD à la tuberculine chez la souris, mais chez le cobaye, la rifampine a diminué l'HD à la tuberculine alors que la rifabutine n'a eu aucun effet. Ces études, toutefois, n'étaient pas poussées et il est difficile d'en évaluer la pertinence.

Une étude a aussi été effectuée pour déterminer l'effet de la rifabutine sur l'activité phagocytaire et bactéricide des macrophages spléniques chez la souris. On a donné 300 mg/kg par jour de rifabutine pendant 30 jours à des souris, et on a déterminé la fonction des macrophages jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement.

Les résultats ont indiqué que la rifabutine ou ses métabolites actifs persistent dans les poumons, le foie et la rate à des concentrations mesurables jusqu'à 15 jours après le traitement et que l'activité phagocytaire et bactéricide des macrophages spléniques telle que mesurée par *L. monocytogenes* comme cible n'a pas été affectée en dépit de l'effet lipidotique que la rifabutine exerce sur les macrophages.

On a trouvé que la rifabutine et la rifampine inhibent la migration aléatoire mais non la chimiotaxie du PMNL humain. Dans une étude comparant les effets de la rifabutine et la rifampine sur le PMNL du lapin, on a trouvé que la rifabutine diminuait la respiration cellulaire à des concentrations de 50 à 100 µg/mL mais n'avait pas d'effet sur leur fonction phagocytaire ou bactéricide. La rifampine a inhibé la fonction phagocytaire à 100 µg/mL. Comme les concentrations de rifabutine utilisées dans cette étude étaient beaucoup plus élevées que celles que l'on retrouve dans le plasma des patients traités à la rifabutine, il est peu probable que la rifabutine affecte le PMNL sur le plan clinique.

De plus, la rifabutine n'a pas affecté la capacité du PMNL humain à phagocyter *S. aureus* in vitro et n'a pas gêné la formation de superoxyde par des neutrophiles humains in vitro.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### PrMYCOBUTIN<sup>MD</sup>

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **MYCOBUTIN** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **MYCOBUTIN** sont disponibles.

#### Pourquoi utilise-t-on MYCOBUTIN?

- MYCOBUTIN est prescrit aux patients atteints d'une infection avancée à VIH.
- Il est utilisé pour la prévention de maladies graves causées par un groupe de germes (bactéries) appelé complexe *Mycobacterium avium* (MAC).
- Le MAC peut causer des maladies pulmonaires comme la tuberculose.

Les antibiotiques comme MYCOBUTIN sont utilisés pour traiter les infections bactériennes seulement. Ils ne sont pas efficaces contre les infections virales comme le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux dès les premiers jours du traitement, il est important de continuer à prendre MYCOBUTIN en suivant les instructions à la lettre. L'utilisation abusive ou excessive de MYCOBUTIN peut provoquer le développement de bactéries qui ne seront pas détruites par MYCOBUTIN (résistance). Cela signifie que MYCOBUTIN pourrait ne plus être efficace pour vous à l'avenir. Ne partagez jamais vos médicaments avec qui que ce soit.

#### Comment MYCOBUTIN agit-il?

- MYCOBUTIN est un antibiotique utilisé pour traiter des infections causées par des germes (bactéries) appelés mycobactéries.
- Les mycobactéries sont des germes (bactéries) qui ne peuvent être éliminés par d'autres antibiotiques.

#### Quels sont les ingrédients de MYCOBUTIN?

Ingrédient médicinal : rifabutine

Ingrédients non médicinaux : encre blanche comestible, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, oxyde de fer rouge, gel de silice, laurylsulfate de sodium et dioxyde de titane.

#### MYCOBUTIN se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

MYCOBUTIN est présenté sous forme de capsule de 150 mg. Cette dernière est de couleur rouge foncé et porte l'inscription « PHARMACIA & UPJOHN/ MYCOBUTIN » en caractères blancs.



**N'utilisez pas MYCOBUTIN dans les cas suivants :**

- si vous êtes allergique (hypersensible) à ce médicament;
- si vous êtes allergique à tout autre ingrédient de MYCOBUTIN (lire aussi « Quels sont les ingrédients de MYCOBUTIN? » ci-dessus);
- si vous êtes allergique à n'importe quel médicament contenant de la rifamycine.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir MYCOBUTIN, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :**

- Vous avez des problèmes sévères au foie ou aux reins (vous devrez peut-être prendre une dose plus faible).
- Vous avez des épisodes de diarrhée modérée ou sévère (il pourrait s'agir d'une infection grave à *Clostridium difficile*).
- Vous avez des troubles oculaires, tels que :
  - de la douleur,
  - une vision trouble,
  - des corps flottants sombres dans votre champ de vision,
  - de la rougeur,
  - de la sensibilité à la lumière.

Il pourrait s'agir de signes évocateurs d'une affection appelée uvéite (inflammation à l'intérieur de l'œil).

- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- Vous allaitez ou prévoyez le faire.
- Vous avez déjà fait une réaction allergique à des médicaments.

Votre professionnel de la santé vous fera passer des tests afin de s'assurer que vous n'avez pas de tuberculose active ou une autre infection.

Si vous prenez MYCOBUTIN et d'autres médicaments pour traiter une infection, il se peut aussi qu'on vous demande de faire examiner vos yeux régulièrement.

**Autres mises en garde**

L'utilisation de MYCOBUTIN avec un traitement antituberculeux peut accroître le risque d'effets secondaires cutanés. Vous pourriez présenter des troubles cutanés graves appelés réactions indésirables cutanées sévères (SCAR). **Consultez votre médecin immédiatement** si vous remarquez une éruption cutanée, quelle qu'elle soit. Les problèmes de peau suivants peuvent survenir :

- Syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, des éruptions cutanées sévères. Les symptômes courants comprennent une peau qui pèle, de la fièvre, des courbatures, la formation de cloques ou de plaies, et une éruption cutanée rouge et plate.
- Toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS), une réaction cutanée grave pouvant toucher un ou plusieurs organes. Les symptômes courants

comprennent de la fièvre, une éruption cutanée sévère, une peau qui pèle, des symptômes pseudogrippaux, le jaunissement de la peau ou des yeux et l'essoufflement.

- Pustulose exanthématique aiguë généralisée, une réaction cutanée grave qui se manifeste soudainement. Les symptômes courants comprennent une éruption cutanée sous forme de petites bosses rouges et blanches, et de la fièvre.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec MYCOBUTIN :**

- médicaments contre le diabète;
- médicaments contre la douleur, comme l'acide acétylsalicylique (AAS) ou autres;
- narcotiques, y compris la méthadone;
- médicaments qui éclaircissent le sang (anticoagulants), comme la warfarine;
- stéroïdes (contre l'inflammation ou les allergies), comme la prednisolone;
- médicaments utilisés pour affaiblir le système immunitaire, comme la cyclosporine (ou ciclosporine) et le tacrolimus;
- médicaments servant à traiter les maladies cardiaques, comme la quinidine et les glucosides digitaliques (la digoxine ne pose pas de problème);
- médicaments servant à traiter des infections de la peau ou la pneumonie, comme le dapson;
- médicaments servant à traiter l'épilepsie ou les crises convulsives, comme la phénytoïne (Dilantin);
- médicaments utilisés pour traiter des infections fongiques, comme le fluconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole, le kétoconazole et le miconazole;
- médicaments servant à traiter des infections virales, comme l'indinavir, le saquinavir, le ritonavir, l'amprénavir, le bictégravir, la doravirine, le dolutégravir, l'étravirine et la rilpivirine, ainsi que les associations atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprénavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir et elvitégravir/cobicistat;
- médicament anti-VIH appelé délavirdine;
- antibiotique appelé clarithromycine;
- pilules anticonceptionnelles qui contiennent de l'éthinylestradiol et/ou de la noréthindrone. (Ces médicaments pourraient perdre de leur efficacité si vous les prenez en même temps que MYCOBUTIN; votre professionnel de la santé vous recommandera peut-être un autre type de contraceptif ou encore une méthode de contraception supplémentaire.)

**Comment MYCOBUTIN s'administre-t-il?**

- Il est très important de prendre MYCOBUTIN en suivant à la lettre les directives de votre professionnel de la santé. Ne modifiez jamais la dose vous-même. N'arrêtez pas

de prendre MYCOBUTIN, à moins que votre professionnel de la santé vous dise de le faire, car votre infection pourrait revenir.

- Prenez le médicament à la même heure tous les jours.
- Avalez les capsules MYCOBUTIN entières avec un verre d'eau.

### **Dose habituelle**

- Prendre deux capsules MYCOBUTIN par voie orale une fois par jour.
- Si vous avez des nausées (mal de cœur) ou si vous vomissez, vous pouvez prendre une capsule par voie orale deux fois par jour. Dans ce cas, prenez-la avec de la nourriture.

### **Surdose**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de **MYCOBUTIN**, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose omise**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la le plus rapidement possible, à moins qu'il ne soit presque temps de prendre la dose suivante. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MYCOBUTIN?**

Une liste des effets secondaires possibles de MYCOBUTIN est présentée ci-dessous, mais elle n'est pas complète. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas énumérés ici pendant votre traitement, communiquez avec votre professionnel de la santé.

L'effet secondaire le plus courant de MYCOBUTIN est une coloration brun-orange de l'urine. Cette coloration peut aussi se voir dans les selles, la salive, la sueur, les larmes et sur la peau. Si vous portez des verres de contact, ils pourraient être tachés de façon permanente.

Autres effets secondaires possibles :

- diminution du nombre de globules blancs (ceux-ci luttent contre les infections);
- éruptions cutanées;
- problèmes d'estomac : malaises, rots, gaz, nausées (mal de cœur), vomissements, douleur au ventre.
- Demandez à votre professionnel de la santé comment savoir si vous avez une maladie causée par le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) ou la tuberculose.
- Informez votre professionnel de la santé si vous éprouvez un de ces effets secondaires ou symptômes.

Lorsque vous prenez MYCOBUTIN, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Si vous présentez une diarrhée sévère (selles très liquides ou qui contiennent du sang), accompagnée ou non de fièvre ou de douleur ou sensibilité abdominales (au ventre), il se peut que vous souffriez d'une colite à *Clostridioides difficile* (inflammation de l'intestin). Si cela vous arrive, cessez de prendre MYCOBUTIN et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

| <b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>  |   |                          |   |
|--|---|--------------------------|---|
| <b>Symptôme ou effet</b>   | <b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>   |                          | <b>Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux</b> |
|  | <b>Dans les cas sévères seulement</b>   | <b>Dans tous les cas</b> |   |
| <b>FRÉQUENT</b>  |   |                          |   |
| Diarrhée   | Vos selles sont très liquides ou contiennent du sang, ou encore la diarrhée dure depuis un certain temps. Vous pourriez ou non faire de la fièvre ou avoir mal au ventre. |                          | ✓   |
| <b>PEU FRÉQUENT</b>  |   |                          |   |
| • Respiration sifflante d'apparition soudaine ou difficulté à respirer   |   |                          | ✓   |
| • Douleur à la poitrine  |   |                          | ✓   |
| • Enflure du visage, des lèvres ou des paupières   |   |                          | ✓   |
| • Éruption ou démangeaisons cutanées (surtout si tout votre corps est touché)  |   |                          | ✓   |
| <b>RARE</b>  |   |                          |   |
| • Douleurs musculaires   |   |                          | ✓   |
| • Uvéite : les symptômes peuvent comprendre une douleur oculaire, une vision trouble, des corps flottants sombres dans votre champ de vision, de la rougeur oculaire et une sensibilité à la lumière |   |                          | ✓   |
| • Douleur à plusieurs articulations  |   |                          | ✓   |

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) (réactions cutanées sévères qui peuvent aussi toucher d'autres organes) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- desquamation (peau qui pèle), écailles ou formation de cloques (contenant ou non du pus) pouvant aussi toucher les yeux, la bouche, le nez ou les parties génitales; démangeaisons, éruption cutanée sévère, bosses sous la peau, douleur cutanée, coloration rouge, jaune ou violacée de la peau;</li> <li>- enflure et rougeur des yeux ou du visage;</li> <li>- symptômes ressemblant à ceux de la grippe, fièvre, frissons, courbatures, gonflement des glandes, toux;</li> <li>- essoufflement, douleur ou inconfort dans la poitrine.</li> </ul> </li> </ul> |  |  | ✓ |
|---|--|--|---|

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **Conservation**

Conserver votre flacon de capsules à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Gardez le contenant bien fermé.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir plus sur MYCOBUTIN :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et le site Web du fabricant (<http://www.pfizer.ca>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 17 novembre 2023.