

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

ANSATIPINE 150 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

RIFABUTINE	150 mg
Cellulose microcristalline	72,4mg
Sodium lauryl sulfate.....	12,0 mg
Stéarate de magnésium.....	5,0 mg
Silice gel	0,6 mg

Pour une gélule (calibrage n°0 de 240 mg)

Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- 1) Traitement préventif des infections à mycobactéries dues à M.avium complex (MAC) chez les sujets infectés par le virus VIH et présentant un taux de CD4 inférieur à 100/mm³.
- 2) Traitement curatif des infections à mycobactéries dues à M.avium complex (MAC) chez les sujets infectés par le virus VIH dans le cadre d'une polychimiothérapie.
- 3) Traitement de la tuberculose multirésistante en particulier à la rifampicine.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Administration par voie orale en prise unique.

Il n'est pas nécessaire de tenir compte de l'horaire de la prise d'aliments.

Adultes

Les doses recommandées chez l'adulte sont :

Traitement préventif

- 1) Traitement préventif des infections à mycobactéries dues à M.avium complex chez les sujets infectés par le virus VIH :
2 gélules à 150 mg, soit 300 mg de rifabutine par jour en une prise.
Ce traitement doit être continu. Mais, en cas de survenue d'une mycobactériose, un traitement curatif est nécessaire.

La posologie de la rifabutine doit être réduite à 150 mg/j, lorsqu'elle est donnée en prophylaxie, et en association avec l'indinavir.

La posologie de la rifabutine doit être réduite à 150 mg/j, lorsqu'elle est donnée en prophylaxie, et en association avec le nelfinavir.

Traitement curatif

Dans tous les cas, Ansatipine sera prescrite dans le cadre d'une polythérapie antimycobactérienne.

- 2) Traitement curatif des infections à mycobactéries dues à M.avium complex chez les sujets infectés par le virus VIH :
4 gélules, soit 600 mg de rifabutine par jour pour les sujets pesant plus de 50 kg et 3 gélules, soit 450 mg de rifabutine par jour pour les sujets pesant moins de 50 kg au moins pendant 6 mois après négativation des dernières cultures.
En cas d'association avec la clarithromycine, se reporter au chapitre " Mise en garde et Précautions particulières d'emploi " .
- 3) Traitement de la tuberculose multi-résistante :
la posologie optimale n'est pas définitivement établie. Elle semble être au moins de 450 mg/24 heures et probablement de 600 mg/24 heures.

Sujets âgés

Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Enfants

L'utilisation de la rifabutine n'est pas recommandée étant donné l'absence d'études réalisées chez l'enfant.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux rifamycines
- Insuffisance rénale
- Utilisation concomitante de saquinavir (cf. interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

Il est recommandé avant la mise sous traitement prophylactique des infections à M.A.C. par la rifabutine de s'assurer que le patient ne relève pas d'un traitement curatif d'une

mycobactériose atypique ou d'une tuberculose et avant la mise sous traitement curatif des infections à M.A.C. par la rifabutine que le patient ne relève pas d'un traitement curatif d'une tuberculose. En effet, il n'a pas été démontré que l'utilisation de la rifabutine apporte un bénéfice par rapport à la rifampicine dans la tuberculose commune en première intention.

Précautions d'emploi

Une surveillance régulière de la numération des plaquettes, de l'hémogramme, et des fonctions hépatiques est nécessaire au cours du traitement.

Insuffisance hépatique :

Une insuffisance hépatique modérée ne justifie pas une réduction de la dose administrée. Par contre, une diminution de la dose de rifabutine devra être réalisée en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Associations médicamenteuses :

Etant donné la possibilité d'apparition d'uvéïte, les patients doivent être suivis régulièrement lorsque la rifabutine est administrée en association avec la clarithromycine (ou avec d'autres macrolides), le fluconazole (ou médicaments apparentés), l'indinavir ou le nelfmavir.

Lorsque la rifabutine est donnée en association avec la clarithromycine, sa posologie doit être réduite à 300 mg/jour.

En cas d'apparition d'uvéïte, le patient doit être adressé à un ophtalmologiste et, si nécessaire, le traitement par la rifabutine interrompu (voir chapitres effets indésirables et interactions médicamenteuses).

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

De par un effet inducteur enzymatique, la rifabutine peut accélérer le métabolisme des médicaments, principalement ceux dont le métabolisme implique la sous-famille du cytochrome P450 3A.

Association contre-indiquée :

+ Saquinavir : risque de baisse de l'efficacité du saquinavir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Associations déconseillées :

+ Estroprogestatifs et progestatifs (utilisés comme contraceptifs) : une autre méthode de contraception doit être envisagée.

+ Ritonavir : risque de baisse de l'efficacité de l'antiprotéase d'une part, et risque d'augmentation des effets indésirables (uvéïtes) de la rifabutine d'autre part.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

+ Indinavir : risque de baisse de l'efficacité de l'antiprotéase d'une part, et risque d'augmentation des effets indésirables (uvéïtes) de la rifabutine d'autre part. Durant l'association, diminuer la posologie de la rifabutine lorsqu'elle est administrée à titre prophylactique.

+ Nelfinavir : risque de baisse de l'efficacité de l'antiprotéase d'une part, et risque d'augmentation des effets indésirables (uvéïtes) de la rifabutine d'autre part. Durant l'association, diminuer la posologie de la rifabutine lorsqu'elle est administrée à titre prophylactique.

- + Clarithromycine: risque d'augmentation des effets indésirables de la rifabutine (uvéites) par augmentation de ses concentrations et de celles de son métabolite actif.
- + Méthadone : diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage par augmentation de son métabolisme hépatique.

Interactions peu probables :

Ethambutol, théophylline, sulfamides, pyrazinamide : le métabolisme de chacun de ces produits ne faisant pas, ou peu, intervenir le cytochrome P 450, notamment la sous-famille 3A, une interaction avec la rifabutine est peu probable.

Zalcitabine (d.d.C) : éliminée en grande partie dans l'urine sous forme inchangée, il est probable que la rifabutine ne donne pas d'interaction pharmacocinétique avec la d.d.C.

Zidovudine, didanosine (d.d.I) , isoniazide, fluconazole :

Bien que des études pharmacocinétiques aient montré que la rifabutine réduisait les concentrations plasmatiques de la zidovudine (AZT) lorsque les deux produits étaient associés, une importante étude clinique contrôlée a montré que cet effet n'avait pas d'implication sur le plan clinique. Des études cliniques ont également montré qu'Ansapine n'affecte pas les paramètres pharmacocinétiques de la didanosine (d.d.I), de l'isoniazide et du fluconazole.

Cependant, le fluconazole augmente les taux plasmatiques de la rifabutine. Les conséquences cliniques de cette augmentation n'étant pas évaluées, cette association doit faire l'objet d'une précaution d'emploi.

La zidovudine et la didanosine n'ont, quant à elles, pas montré d'influence sur les paramètres pharmacocinétiques de la rifabutine.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans certaines circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune information n'est actuellement disponible concernant le passage de la rifabutine à travers la barrière placentaire ou dans le lait maternel. Des travaux expérimentaux chez le rat ont montré qu'il n'y avait aucun taux décelable de la rifabutine dans le liquide amniotique et seulement des traces chez le fœtus.

Par mesure de prudence, il est recommandé de ne pas prescrire Ansapine chez la femme enceinte et chez la femme allaitante à moins que le bénéfice thérapeutique apparaisse supérieur au risque encouru.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Remarque

Ansatispine peut colorer en rouge-orange les urines, les selles, la peau et les sécrétions (dont les larmes avec un risque de coloration définitive des lentilles de contact souples).

Effets indésirables les plus fréquents

- myalgies / arthralgies
- rash
- modification du goût
- neutropénie ayant nécessité l'arrêt du traitement chez 2 % des patients traités.

Autres effets indésirables

Des uvéites réversibles d'intensité modérée à sévère, ont été rapportées. Leur risque d'apparition est très faible lorsque la rifabutine est utilisée à la dose de 300 mg/j, en monothérapie, pour la prévention des infections à MAC, mais il augmente lorsque la rifabutine est administrée à dose plus élevée en association avec la clarithromycine (ou d'autres macrolides). Le rôle éventuel du fluconazole (ou des médicaments apparentés) dans l'augmentation de ce risque n'a pas encore été établi. Aucun cas n'a été rapporté chez les patients traités par Ansatispine (150 à 600 mg/j) en association avec d'autres médicaments utilisés dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Autres effets indésirables observés lors de l'association à d'autres antituberculeux

- troubles digestifs (nausées, vomissements)
 - troubles hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques, ictère)
 - thrombocytopénie, anémie (4 à 9 %)
 - fièvre (2 à 4 %).
- } 8 à 12%

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, on procédera aux mesures habituelles d'élimination des produits ingérés associées à un traitement symptomatique et à une surveillance en service spécialisé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Antibiotique de la famille des rifamycines. La rifabutine est active sur les bacilles acido-alcoolo résistants y compris les mycobactéries multirésistantes ainsi que les mycobactéries atypiques. Aux doses thérapeutiques recommandées, la rifabutine a un effet bactériostatique. La rifabutine agit en inhibant l'ARN-polymérase ADN-dépendante, elle aurait également une action inhibitrice sur la synthèse de l'ADN bactérien.

In vitro: les valeurs de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la rifabutine sur M.tuberculosis sont :

- pour les souches sensibles à la rifampicine comprises entre 0,03 et 0,06 µg/ml en milieu 7H11
- pour les souches résistantes à la rifampicine comprises entre 0,25 et 16 µg/ml.

La concentration minimale bactéricide (CMB) est 4 fois plus élevée que la CMI. La résistance croisée avec la rifampicine est incomplète, au moins 1/3 des souches de M.tuberculosis résistantes à la rifampicine étant sensibles à la rifabutine.

La rifabutine est active sur les mycobactéries atypiques telles que M.fortuitum, M.xenopi, M.kansasii, M.avium-intracellulare (MAI), avec notamment pour MAI des valeurs de CMI comprises entre 1 et 2 µg/ml.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Chez l'homme, après administration orale, la rifabutine est rapidement absorbée et la concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 4 heures. La pharmacocinétique de la rifabutine est linéaire après prise unique de 300 mg, 450 mg ou 600 mg chez des volontaires sains. La concentration maximale est de 0,375 µg/ml, 0,568 µg/ml et 0,724 µg/ml respectivement pour les doses 300 mg, 450 mg et 600 mg.

Les taux plasmatiques de rifabutine se maintiennent au-dessus des CMI pour M.tuberculosis pendant environ 30 heures.

La prise simultanée de nourriture diminue plus la vitesse que la valeur totale de l'absorption de la rifabutine.

Liaison aux protéines

La rifabutine est très liée aux protéines plasmatiques : aux concentrations de 0,1 à 10 µg/ml, le pourcentage de rifabutine liée in vitro est de 91 à 94 %.

Distribution

Chez l'animal, la rifabutine diffuse bien dans tous les organes à l'exception du cerveau.

Chez l'homme, les concentrations pulmonaires sont 5 à 10 fois supérieures aux taux plasmatiques et ce jusqu'à 24 heures au moins après administration. La pénétration intracellulaire de la rifabutine est très importante : le rapport concentration intracellulaire/extra-cellulaire varie d'un facteur 9 dans les neutrophiles, à 15 dans les monocytes.

Élimination

Chez l'homme, la rifabutine et ses métabolites sont éliminés majoritairement par voie urinaire. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2 \beta}$) de la rifabutine est de 35 à 40 heures.

Les paramètres pharmacocinétiques de la rifabutine ne sont pas modifiés de façon significative chez les sujets âgés et chez les sujets atteints de troubles hépatiques modérés.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

Sans objet.

6.2 Durée de conservation

2 ans.

6.3 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C.

6.4 Nature et contenance du récipient

Sans objet.

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Sans objet.

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

336 069-6 : 30 gélules sous plaquette thermoformées (PVC/aluminium).

558 008-3 : 90 gélules sous plaquette thermoformées (PVC/aluminium).

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Laboratoires SERB
53 rue Villiers de L'Isle-Adam
75020 PARIS

10. DATE D'APPROBATION / DE REVISION

26 Février 1993 / 27 Novembre 2007