

berá administrarse a mujeres embarazadas incluso si en estudios con animales la droga no resultó teratogénica.

Lactancia

Debido a falta de información, como medida de prevención, Tambux® no deberá administrarse a niños lactantes incluso si en estudios con animales la droga no resultó teratogénica

Empleo en pediatría

Por el momento no existe información adecuada para apoyar el uso de Rifabutina en niños.

Empleo en ancianos

No se dispone de información específica para recomendar modificaciones de dosis en pacientes ancianos.

Empleo en insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática leve no requerirá de modificaciones de dosis. Tambux® deberá ser utilizado con precaución en casos de insuficiencia hepática severa.

Empleo en insuficiencia renal

La insuficiencia renal leve a moderada no requiere de modificaciones de dosis. La insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min) requiere una reducción de dosis del 50%.

Efecto en la habilidad de conducir o utilizar maquinaria pesada

No ha habido reportes de eventos adversos respecto de la habilidad de conducir o manejar maquinaria pesada.

REACCIONES ADVERSAS

Se evaluó la tolerabilidad de Rifabutina en regímenes de múltiples drogas tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunocomprometidos, quienes presentaron micobacteriosis tuberculósicas y no tuberculósicas en estudios a largo plazo con dosis diarias de hasta 600 mg. Teniendo en cuenta que Rifabutina fue frecuentemente administrada en estos estudios como parte de un régimen multidroga, no siempre fue posible definir con certeza la relación droga-evento. En muy pocos casos se requirió la discontinuación del tratamiento. Las reacciones adversas identificadas en estudios clínicos o en la experiencia poscomercialización clasificadas según sistema de órganos/clase (SOC) se enumeran a continuación utilizando la siguiente frecuencia: Muy común $\geq 1/10$; común $\geq 1/100$, poco común $\geq 1/1.000$; raro $\geq 1/10.000$; muy raro $< 1/10.000$ y desconocido.

Tabla 2- Reacciones adversas

Clasificación MedDRA Sistema/órgano	Frecuencia	Efecto adverso	
Trastornos de la sangre y del tejido linfático	Muy común	Leucopenia	
	Común	Anemia	
	Poco común	Panцитopenia	
		Agranulocitosis	
Linfopenia			
Trastornos del sistema inmune	Común	Granulocitopenia	
		Neutropenia	
		Disminución en el recuento de glóbulos blancos	
		Disminución en el recuento de neutrófilos	
		Trombocitopenia	
		Disminución en el recuento de plaquetas	
		Poco común	Erupción
			Hipersensibilidad
			Broncoespasmo
		Trastornos oculares	Poco común
Uveítis			
Trastornos gastrointestinales	Común	Depósitos comeales	
		Náuseas	
		Vómitos	
Trastornos hepáticos	Poco común	Ictericia	
		Aumento de las enzimas hepáticas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco común	Decoloración de la piel	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común	Mialgia	
		Artralgia	
		Pirexia	
Trastornos generales y del sitio de administración	Común		

La colitis por *Clostridium difficile* es una reacción adversa ya establecida para la clase farmacológica; este evento no fue observado ni en los ensayos clínicos ni por reportes espontáneos para Rifabutina. Han ocurrido casos de reacciones anafilácticas por antibióticos de la misma clase. Se han reportado casos moderados a severos de uveítis menos frecuentemente cuando Rifabutina se utiliza a 300 mg en monoterapia en la profilaxis contra MAC, que cuando se utiliza Rifabutina en combinación con claritromicina (u otros macrólidos) para el tratamiento de MAC. Se han reportado casos de síndrome gripal, opresión torácica, y rara vez hepatitis y hemólisis.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se deberá realizar un lavado gástrico y tratamiento con diuréticos. Se deberán administrar medidas de soporte y tratamiento sintomático.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30, 60 y 100 cápsulas, siendo la última para uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACIÓN

Debe almacenarse a temperatura entre 15°C a 30°C. Proteger de la luz.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

-Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/2247
-Hospital Dr. A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 46.562

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.
DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 12/05/2022

TAMBUX® RIFABUTINA 150 mg Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:
Rifabutina..... 150 mg
Silicagel..... 0,6 mg
Lauril sulfato de sodio..... 12,0 mg
Celulosa microcristalina..... 72,4 mg
Estearato de magnesio..... 5,0 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antimicobacteriano.
Código ATC: J04AB04

INDICACIONES

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET - Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir Rifabutina para las siguientes indicaciones:

- Profilaxis de infecciones por *M. avium intracellulare complex* (MAC) en pacientes con VIH y recuento de células CD4 menores a 75 células/ml.
- Tratamiento de infecciones micobacterianas no tuberculósicas (como MAC y *M. xenopii*).
- Tratamiento de tuberculosis pulmonar.

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado.

Por lo tanto se recomienda verificar los **perfiles** de sensibilidad **local** y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antimicrobiano antes de prescribir Rifabutina.

El análisis de sensibilidad más pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción; o bien, como alternativa análisis locales, regionales o nacionales, tales como los obtenidos a través de la Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina.

Red WHONET: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet>

Las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano son habitualmente generadas por los servicios de Infectología, los Comités de Control de infecciones Institucionales o Sociedades Científicas reconocidas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Rifabutina inhibe a la ARN polimerasa dependiente de ADN en cepas de *Escherichia coli* y *Bacillus subtilis* susceptibles pero no en células de mamífero. Rifabutina, al igual que rifampicina, no inhibió a esta enzima en cepas resistentes de *E. coli*. Se desconoce si rifabutina inhibe la ARN polimerasa dependiente de ADN en *Mycobacterium avium* o en *M. intracellulare*, que constituyen el complejo *M. avium* (MAC).

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET - Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir Rifabutina para las indicaciones.

FARMACODINÁMICA

La actividad *in vitro* de Rifabutina contra cepas de laboratorio y aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* ha demostrado ser muy elevada. Los estudios *in vitro* realizados hasta ahora han demostrado que un tercio de las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a rifampicina son susceptibles a Rifabutina, lo cual indica que la resistencia cruzada entre ambos antibióticos es incompleta.

La actividad *in vivo* de Rifabutina en infecciones experimentales causadas por *M. tuberculosis* fue alrededor de 10 veces mayor que para rifampicina, lo cual coincide con los hallazgos *in vitro*.

Se ha visto que la Rifabutina es activa frente a infecciones micobacterianas no tuberculósicas (atípicas) concluyendo *M. avium-intracellulare* (MAC) *in vitro* y en infecciones experimentales causadas por estos patógenos en ratones con inmunodeficiencia inducida.

FARMACOCINÉTICA

-Absorción: En el humano, la Rifabutina se absorbe rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan alrededor de las 2-4 horas luego de la administración oral. La farmacocinética de Rifabutina es lineal luego de la administración única de 300, 450 y 600 mg a voluntarios sanos. Con estas dosis, C_{max} se encuentra en el rango de 0,4-0,7 µg/ml. Las concentraciones plasmáticas se mantienen por encima de los valores de CIM para *M. tuberculosis* por hasta 30 horas posteriores a la administración.

-Distribución: La Rifabutina se distribuye ampliamente a varios órganos animales con la excepción del cerebro. En especial, en el tejido pulmonar humano, las concentraciones medidas hasta 24 horas posteriores a la dosis fueron de 5-10 veces mayores a las plasmáticas. La penetración intracelular de Rifabutina es muy elevada, como se demuestra por la relación de con-



Este Medicamento es Libre de Gluten

centración intracelular/extracelular que varían de 9 en neutrófilos a 15 en monocitos, ambos humanos. Es probable que la elevada concentración intracelular juegue un papel crucial en el mantenimiento de la eficacia de Rifabutina contra patógenos intracelulares como micobacterias.

- **Excreción:** Rifabutina y sus metabolitos son principalmente eliminados vía eliminación renal. El t_{1/2} de Rifabutina en el humano es de aproximadamente 35-40 horas.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

TAMBUX® puede ser administrado en una dosis oral simple, diaria en cualquier horario independientemente de las comidas.

Adultos

· Profilaxis de infecciones por *M. avium intracellulare complex* (MAC) en pacientes con VIH y recuento de células CD4 menores a 75 células/ml: 300 mg (2 cápsulas) en monoterapia.
· Tratamiento de infecciones micobacterianas no tuberculosicas: 450-600 mg (3-4 cápsulas) en regímenes de combinación por hasta 6 meses después de que los cultivos den resultados negativos. Cuando se prescriba TAMBUX® junto con claritromicina (u otros macrólidos) y/o fluconazol (o compuestos relacionados), la dosis de TAMBUX® puede necesitar una reducción a 300 mg.
· Tratamiento de tuberculosis pulmonar: 150-450 mg (1-3 cápsulas) en regímenes de combinación por al menos 6 meses.
De acuerdo al criterio comúnmente aceptado para el tratamiento de infecciones micobacterianas, TAMBUX® debe ser siempre coadministrado con otras drogas antimicobacteriales que no pertenezcan a la familia de las rifamicinas.

Población pediátrica

No se dispone por el momento información adecuada para recomendar el uso pediátrico de TAMBUX®.

Ancianos

No se sugieren recomendaciones de modificaciones de dosis específicas en ancianos.

CONTRAINDICACIONES

Rifabutina está contraindicada en pacientes que mostraron hipersensibilidad a la sustancia activa, a otras rifamicinas (Ej. rifampicina) o bien cualquiera de los componentes de este producto. Por falta de experiencia clínica en mujeres embarazadas y madres lactantes y en niños, no se deberá administrar TAMBUX® a este tipo de pacientes.

ADVERTENCIAS

Previo a la terapia de profilaxis con Tambux®, los pacientes deberán ser asesorados para asegurar que no tengan una enfermedad activa causada por tuberculosis pulmonar u otra micobateria. Puede ser que la profilaxis contra la infección por MAC necesite ser continuada a lo largo de la vida del paciente.

Tambux® puede impartir una coloración rojiza-naranja a la orina y posiblemente a la piel y secreciones corporales. Las lentes de contacto, especialmente las blandas, pueden mancharse de forma permanente.

Se recomienda el monitoreo periódico durante el tratamiento de los glóbulos blancos, recuento de plaquetas y enzimas hepáticas.

Debido a la posible ocurrencia de uveítis, los pacientes deberán ser monitoreados cuidadosamente cuando se administre rifabutina en combinación con claritromicina (o otros macrólidos) y/o fluconazol (y compuestos relacionados). En caso de que ocurra este evento, el paciente deberá ser derivado a un oftalmólogo y, de ser considerado necesario, el tratamiento con Tambux® deberá suspenderse.

La uveítis asociada a Tambux® deberá ser distinguida de las complicaciones oculares del VIH.

Se han reportado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) con el uso de prácticamente todos los agentes antimicrobianos, incluyendo la rifabutina, y puede variar de severidad entre diarrea moderada a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, llevando al sobrecrecimiento de *C. difficile*.

C. difficile produce las toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la CDAD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxina causan elevada morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antibacteriana y pueden requerir colectomía. Se deberá considerar la posibilidad de CDAD en todo paciente que presente diarrea luego del uso de antibióticos. Se requiere de un historial médico detallado ya que se han reportado casos de CDAD incluso dos meses posteriores a la administración de agentes antibacterianos.

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET - Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir Rifabutina para las indicaciones.

PRECAUCIONES

Interacciones con drogas y otras formas de interacción

Se ha demostrado que la Rifabutina induce las enzimas de la subfamilia del citocromo P450 3A y, por lo tanto, puede afectar el comportamiento farmacocinético de las drogas metabolizadas por las enzimas pertenecientes a esta subfamilia. Se podrá requerir un incremento en la dosis de estas drogas al ser administradas junto con Tambux®.

Igualmente, Tambux® puede reducir la actividad de analgésicos, anticoagulantes, corticoesteroides, ciclosporina, digital (aunque no digoxina), hipoglucemiantes orales, narcóticos, fenitoína y quinidina. Se ha visto en ensayos clínicos que Rifabutina no afecta la farmacocinética de didanosina (DDI), e isoniacida (sin embargo, ver para esta última los efectos adversos). En base a las consideraciones metabólicas previas, no se esperarán interacciones significativas con etambutol, teofilina, sulfonamidas, pirazinamida y zalcitabina (DDC).

Como el ácido p-aminosalicílico ha demostrado impedir la absorción gastrointestinal de las rifamicinas, se recomienda que cuando se coadministre junto con Tambux®, que sea con un intervalo de 8-12 horas entre cada uno.

La siguiente tabla provee detalles de los posibles efectos de la coadministración, y un comentario del riesgo-beneficio.

Tabla 1 – Interacciones farmacocinéticas

Droga coadministrada	Efecto sobre la Rifabutina	Efecto sobre la droga coadministrada	Comentarios
ANTI/IRALES			
Amprenavir	AUC ↑ 2,9 veces <p>C_{min} ↑ 2,6 veces</p>	Sin cambios cinéticos significativos	Se recomienda una reducción del 50% de la dosis de Rifabutina cuando se combina con Amprenavir. Se requiere un monitoreo aumentado de las reacciones adversas.
Fosamprenavir/ritonavir	AUC ↑ 64%**	AUC ↑ 35% y C _{max} ↑ 36%, sin efecto en C _{min} (amprenavir)	Se recomienda una reducción del 75% de la dosis de Rifabutina (a 150 mg semana por medio o tres veces por semana) cuando se combina con Fosamprenavir.
Indinavir	AUC ↑ 173% <p>C_{min} ↑ 134%</p>	AUC ↓ 34% <p>C_{min} ↓ 25%</p>	Se recomienda una reducción de dosis de Rifabutina a la mitad de la dosis estándar e incremento del Indinavir a 1000 mg cada 8 horas cuando se coadministrn Rifabutina e Indinavir.
Lopinavir/ritonavir	AUC ↑ 5,7 veces <p>C_{min} ↑ 3,4 veces**</p>	Sin cambios cinéticos significativos de Lopinavir	Se recomienda la reducción de dosis de Rifabutina en al menos 75% de la dosis normal de 300 mg/día (Ej. 150 mg semana por medio o tres veces por semana). Se requiere un monitoreo aumentado de las reacciones adversas. Pueden requerirse mayores disminuciones en la dosis de Rifabutina.
Saquinavir	Sin datos	AUC ↓ 40%	
Ritonavir	AUC ↑ 4 veces <p>C_{min} ↑ 2,5 veces</p>	Sin datos	Debido al incremento en tantas veces de las concentraciones de Rifabutina y el subsecuente riesgo de efectos adversos, en pacientes que requieran tanto de Rifabutina como un inhibidor de proteasa, se deberán considerar otros inhibidores de la proteasa.
Tipranavir/ritonavir	AUC ↑ 2,9 veces <p>C_{min} ↑ 1,7 veces</p>	Sin cambios cinéticos significativos de Tipranavir	Se recomienda el monitoreo terapéutico de la droga Rifabutina. La coadministración de tipranavir con Rifabutina puede incrementar las concentraciones de Rifabutina y su metabolito. Se deberá reducir la dosis de Rifabutina en un 75% (Ej. 150 mg semana por medio o tres veces por semana) e incrementar el monitoreo.
Zidovudina	Sin cambios cinéticos significativos	Aproximadamente un 32% ↓ en C _{max} y AUC	Un estudio clínico a gran escala demostró que estos cambios no tienen relevancia clínica.
ANTI/FUNGICOS			
Fluconazol	AUC ↑ 82%	Sin cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de estado estacionario	
Itraconazol	Sin datos	Aproximadamente un 70-75% ↓ en C _{min} y AUC	Se ha reportado un caso de incremento en los niveles séricos de Rifabutina en presencia de itraconazol.
Posaconazol	C _{min} ↑ 31% <p>AUC ↑ 72%</p>	C _{min} ↓ 43% <p>AUC ↓ 49%</p>	La coadministración de posaconazol con Rifabutina incrementa las concentraciones plasmáticas de Rifabutina y disminuye las concentraciones plasmáticas de posaconazol. El uso concomitante de Rifabutina y posaconazol deberá ser evitado a menos que el beneficio para el paciente sea mayor que los riesgos.

			Sin embargo, en caso de requerirse la coadministración, se recomienda realizar un monitoreo cercano por posibles brotes de infecciones fúngicas tanto como el monitoreo frecuente por reacciones adversas debido a elevaciones en las concentraciones plasmáticas de Rifabutina (Ej. uveítis, leucopenia).
Voriconazol	C _{min} ↑ 195% <p>AUC ↑ 331%***</p>	Rifabutina (300 mg una vez al día) disminuye C _{min} y AUC de voriconazol a 200 mg dos veces al día en un 69% y 78%, respectivamente. Durante la coadministración con Rifabutina, C _{min} y AUC de voriconazol a 350 mg dos veces al día fueron de 96% y 68% de los niveles obtenidos al administrarlo solo a 200 mg dos veces al día. En dosis de voriconazol de 400 mg dos veces por día, C _{min} y AUC de voriconazol fueron 104% y 87% mayores, respectivamente, comparados con voriconazol solo a 200 mg dos veces al día.	En caso de que el beneficio sobrepare el riesgo, Rifabutina podrá ser coadministrado con voriconazol si la dosis de mantenimiento de voriconazol se incrementa a 5 mg/kg intravenoso cada 12 horas o de 200 mg a 350 mg orales, cada 12 horas (100 mg a 200 mg orales, cada 12 horas en pacientes menores a 40 kg). Se recomienda el monitoreo cuidadoso de los recuentos sanguíneos completos y de eventos adversos de Rifabutina (Ej. uveítis) cuando Rifabutina se coadministra con voriconazol.
Ketoconazol/miconazol	Sin datos	Sin datos	Las medicaciones coadministradas como ketoconazol, que inhiben de forma competitiva la actividad del Cit P450 IIIA pueden incrementar los niveles circulantes de la droga Rifabutina.
ANTI-PCP (Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>)			
Dapsona	Sin datos	Aproximadamente un 27-40% ↓ en AUC	Estudio hecho en pacientes infectados con VIH (acetiladores rápidos y lentos)
Sulfametoxazol-Trimetoprima	Sin cambios significativos en C _{min} y AUC	Aproximadamente un 15-20% ↓ en AUC	En otro estudio, solamente trimetoprima (no sulfametoxazol) tuvo una disminución del 14% en la AUC y del 6% en C _{min} , pero no fueron consideradas clínicamente significativas.
ANTI-MAC (<i>Mycobacterium avium intracellulare complex</i>)			
Azitromicina	Sin interacción farmacocinética	Sin interacción farmacocinética	
Claritromicina	Aproximadamente un 77% ↑ en AUC	Aproximadamente un 50% ↓ en AUC	Estudio realizado en pacientes infectados con VIH
OTROS			
Metadona	Sin datos	Sin efectos significativos	En base a AUC, no se observan efectos de la Rifabutina en los niveles plasmáticos pico o en la exposición sistémica a metadona. No se evaluó la farmacocinética de Rifabutina.
Anticonceptivos orales	Sin datos	Sin datos	La cobertura anticonceptiva podrá no ser adecuada durante la terapia concomitante con Rifabutina y por lo tanto se deberá aconsejar a los pacientes a utilizar otros métodos anticonceptivos.
Tacrolimus	Sin datos	Sin datos	Rifabutina disminuye los niveles sanguíneos de tacrolimus.

**- Droga y su metabolito

***- voriconazol dosificado a 400 mg dos veces por semana

Toxicidad, carcinógenes, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Estudios de seguridad preclínica con Rifabutina indican un buen margen de seguridad en roedores y monos.

En estudios a dosis repetidas, los órganos blanco fueron identificados a dosis que producen niveles sanguíneos superiores a los alcanzados con las dosis recomendadas para terapia en humanos. Los principales órganos blanco son el hígado, y en menor grado, los eritrocitos. Rifabutina no demostró potencial teratogénico, mutagénico ni carcinogénico.

Fertilidad: Tambux® puede interactuar con los anticonceptivos orales.

Embarazo

Categoría B.

Debido a falta de información en mujeres embarazadas, como medida de prevención, Tambux® no de-