

**RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES
INCLUANT LE RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

PrROFACT^{MD}
Gélules de rifampine, USP
150 et 300 mg

Agent antituberculeux

Bausch Health, Canada Inc.
2150 boulevard St-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8
Canada

Date de préparation :
2 juillet 2019

No de contrôle : 228050

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

PrROFACT^{MD}

Gélules de rifampine, USP
150 et 300 mg

Agent antituberculeux

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La rifampine peut avoir une action bactériostatique ou bactéricide selon la concentration du médicament obtenue au foyer d'infection et la sensibilité du micro-organisme infectieux. Habituellement, son action bactéricide *in vivo* contre *Mycobacterium lepræ* est rapide.

La rifampine empêche la formation de chaînes destinées à la synthèse de l'ARN chez les bactéries sensibles en inhibant l'activité de l'ARN polymérase ADN-dépendante. La sous-unité β de l'enzyme semble être le lieu d'action. La rifampine agit plus contre les bactéries sensibles en division cellulaire ; toutefois, ce médicament agit lorsque les bactéries se trouvent en repos métabolique.

Pharmacocinétique

Absorption

La rifampine est facilement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal.

Distribution

La rifampine se diffuse bien dans la plupart des liquides et tissus de l'organisme, dont le liquide céphalo-rachidien où les concentrations augmentent en présence de méningite; les concentrations dans le foie, la vésicule biliaire, la bile et l'urine sont supérieures aux concentrations sanguines; les concentrations thérapeutiques sont atteintes dans la salive et représentent 20 % de la concentration sérique; la rifampine traverse la barrière placentaire et la concentration sérique du médicament chez le fœtus à la naissance représente environ 33 % de la concentration sérique chez la mère; la rifampine pénètre dans l'humeur aqueuse; elle est excrétée dans le lait maternel. Étant liposoluble, la rifampine peut atteindre et éliminer les bactéries intracellulaires en plus des bactéries extracellulaires, ainsi que certaines mycobactéries.

Volume de distribution : 1,6 L par kg

Fixation aux protéines : élevée à très élevée (89 %)

Biotransformation : hépatique

Métabolisme

La rifampine est éliminée principalement par le foie dans la bile, mais le pouvoir d'excrétion maximal du foie est dépassé aux doses supérieures à 5 mg/kg de poids corporel. La concentration de rifampine dans le sang est liée à la dose. Le métabolisme de la rifampine se fait par désacétylation à la position 25 de la molécule, résultant en rifampine désacétylée comme principal métabolite chez l'Homme. La rifampine désacétylée conserve les propriétés antimycobactériennes de la rifampine et on peut déceler celles-ci dans le sang, la bile et l'urine après son administration par voie orale. Six heures après l'administration de rifampine, la proportion de rifampine désacétylée par rapport à la rifampine atteint jusqu'à 50 % dans le sérum, 30 à 60 % dans l'urine et 100 % dans la bile.

Demi-vie

Demi-vie d'absorption environ 0,6 heure. Demi-vie d'élimination initialement 3 à 5 heures ; avec une administration répétée la demi-vie est réduite à 2 à 3 heures

Temps écoulé jusqu'à la concentration plasmatique maximale

1,5 à 4 heures après l'administration par voie orale ; la concentration maximale peut être réduite et retardée par l'ingestion d'aliments

Concentrations plasmatiques maximales

- Adultes : 7 à 9 mcg/mL après une dose de 600 mg
- Enfants (6 mois à 5 ans) : environ 11 mcg/mL après une dose de 10 mg par kg de poids corporel (mg/kg), mélangée à de la compote de pommes ou du simple sirop

Élimination

Biliaire/fécale ; recirculation entérohépatique de la rifampine, mais pas de son métabolite actif désacétylé ; on retrouve 60 à 65 % de la dose dans les fèces ; 6 à 15 % sont excrétés inchangés par les reins, et 15 % en tant que métabolite actif dans les urines ; 7 % sous forme du dérivé 3-formyl inactif.

La rifampine ne s'accumule pas chez les patients en insuffisance rénale ; sa vitesse d'excrétion est accrue durant les 6 à 10 premiers jours de traitement, probablement en raison de l'auto-induction des enzymes oxydatives microsomaux hépatiques ; après des doses élevées, l'excrétion peut être plus lente en raison de la saturation de son mécanisme d'excrétion biliaire. Dans la dialyse : La rifampine n'est pas éliminée par l'hémodialyse ni par la dialyse péritonéale.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ROFACT (rifampine) est indiqué dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Afin d'éviter l'apparition d'une résistance au médicament, ROFACT doit s'employer en association à au moins un autre médicament antituberculeux efficace. Pour déterminer les associations médicamenteuses les plus appropriées on se rapportera aux épreuves de sensibilité *in vitro*, aux études comparatives de l'innocuité ainsi qu'aux antécédents cliniques du patient.

Les schémas posologiques suivants sont les plus fréquemment utilisés chez les patients n'ayant pas eu de traitement antérieur :

- ROFACT avec isoniazide
- ROFACT avec éthambutol
- ROFACT avec isoniazide et éthambutol

Il faut tenir compte de la possibilité d'interaction médicamenteuse ainsi que des propriétés individuelles et des précautions particulières associées aux médicaments utilisés dans le traitement concomitant ; par ex., on sait que l'acide para-amino-salicylique retarde l'absorption de la rifampine. Si on emploie ces agents en concomitance, il est recommandé d'observer un intervalle de 8 à 12 heures entre l'administration de chaque médicament.

De manière à réduire l'apparition de bactéries résistantes aux médicaments et à maintenir l'efficacité du ROFACT et d'autres médicaments antibactériens, le ROFACT devrait servir uniquement à traiter les infections confirmées ou qui sont fortement soupçonnées d'être causées par une bactérie sensible. Si l'on dispose de renseignements sur la culture et la sensibilité, ils doivent être pris en compte pour la sélection ou la modification du traitement antibactérien. En l'absence de telles données, les tendances locales sur le plan épidémiologique et de la sensibilité peuvent contribuer à la sélection empirique de la thérapie.

CONTRE-INDICATIONS

ROFACT (rifampine) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de sensibilité ou d'hypersensibilité à l'un ou l'autre de ses composés. ROFACT est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance hépatique étant donné que la rifampine est métabolisée dans le foie et peut être hépatotoxique. ROFACT est contre-indiqué chez les enfants prématurés et les nouveau-nés, parce que leur fonction hépatique n'a pas encore atteint sa capacité normale. La rifampine est absorbée dans le lait maternel et on ne doit donc pas l'administrer durant la période d'allaitement.

MISES EN GARDE

La rifampine ne doit pas être administrée aux patients recevant le saquinavir en association avec le ritonavir dans le cadre d'un traitement antirétroviral (TAR) pour traiter une infection au VIH.
--

La rifampine a entraîné dans certains cas un dysfonctionnement hépatique. Chez les patients en insuffisance hépatique, la fréquence des réactions hépatiques indésirables cliniquement manifestes est notablement accrue. La fréquence des réactions hépatiques indésirables et des issues fatales est bien plus élevée chez les patients recevant le traitement d'association que chez ceux traités par une monothérapie. Des facteurs tels que l'alcoolisme, la cirrhose du foie, la tuberculose étendue du foie, l'adénocarcinome du foie et le néoplasme des voies biliaires prédisposent le patient à un risque de trouble hépatique accru. Chez ces patients, il convient de peser soigneusement les avantages en regard du risque. Il est essentiel de procéder régulièrement à une évaluation de la fonction hépatique. Il convient également d'effectuer régulièrement des numérations globulaires chez les patients recevant un traitement prolongé.

Peau

Des cas de réactions graves pouvant être attribuées à un phénomène d'hypersensibilité, par exemple de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, tel que des cas de toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS) sont survenus chez des patients qui prenaient de la rifampin. Le syndrome DRESS consiste en une combinaison d'au moins trois des manifestations suivantes : réaction cutanée (comme une éruption ou une dermatite exfoliatrice), éosinophilie, fièvre, lymphadénopathie et au moins une complication systémique.

Action tumorigène

Les études chez des souris femelles appartenant à une souche connue pour être particulièrement sujette à la formation spontanée d'hépatomes ont indiqué que la rifampine, administrée durant un an à des doses de deux à dix fois supérieures à la dose maximale chez l'Homme, stimule considérablement la formation d'hépatomes. Toutefois, les études chez des souris mâles de la même souche et d'autres souches de souris mâles ou femelles, ou de rats, n'ont pas démontré l'action tumorigène de la rifampine.

Grossesse et reproduction

La rifampine traverse la barrière placentaire. On recommande que les femmes enceintes tuberculeuses soient traitées par une polychimiothérapie comprenant la rifampine, pendant une période d'au moins neuf mois. La rifampine a rarement provoqué d'hémorragies postnatales chez la mère et le nourrisson lorsqu'elle est administrée durant les dernières semaines de la grossesse ; la vitamine K peut être indiquée. Il convient d'observer attentivement les nouveau-nés pour déceler les réactions indésirables.

Gastro-intestinale

Maladie associée au Clostridium difficile

La maladie associée au Clostridium difficile (MACD) a été signalée avec l'emploi de nombreux agents antibactériens, y compris la rifampine. La gravité de la MACD peut aller d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Il importe d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, une colite pseudomembraneuse, un mégacôlon toxique ou une

perforation du côlon par suite de l'administration d'un agent antibactérien, quel qu'il soit. On a signalé des cas de MACD jusqu'à 2 mois après l'administration d'agents antibactériens.

Le traitement par des agents antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et peut favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit des toxines A et B, qui contribuent au développement de la MACD. La MACD peut être la cause d'une morbidité et d'une mortalité importantes. Elle peut également être réfractaire au traitement antimicrobien.

Si le diagnostic de MACD est présumé ou confirmé, les mesures thérapeutiques appropriées doivent être prises. Les cas légers de MACD répondent habituellement à l'arrêt du traitement par des antibactériens non dirigés vers *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, on doit envisager une prise en charge à l'aide de liquides et d'électrolytes, de suppléments de protéines et d'un traitement par un agent antibactérien dont l'efficacité clinique est éprouvée contre *Clostridium difficile*. La chirurgie peut être envisagée selon le jugement du clinicien, étant donné qu'une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves (*voir EFFETS ADVERSE*).

Susceptibilité/résistance

Développement de bactéries résistantes aux médicaments

La prescription du ROFACT en l'absence d'une infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée ne fournira probablement aucun avantage pour le patient et peut entraîner le développement de bactéries résistantes aux médicaments.

PRÉCAUTIONS

Le traitement à la rifampine est souvent mieux toléré en administration quotidienne qu'en administration intermittente puisque, dans ce dernier cas, il peut donner lieu exceptionnellement à des réactions d'hypersensibilité. Par conséquent, lorsque l'on reprend le traitement par ROFACT après des interruptions brèves ou prolongées, il convient d'administrer ce médicament en petites doses croissantes. Durant la période de transition, la fonction rénale doit être attentivement surveillée.

Si, dans des cas exceptionnels, la rifampine induit une thrombocytopénie, un purpura, une anémie hémolytique ou une insuffisance rénale, le traitement par ROFACT doit être interrompu immédiatement et ne doit pas être réinstauré à une date ultérieure.

Comme la rifampine augmente le besoin d'anticoagulants du genre coumarine, on peut s'attendre à la même chose de ROFACT. Cet effet n'a pas été observé avant le cinquième jour après le début du traitement. La réduction du temps de prothrombine dure 5 à 7 jours en moyenne. Nous ne connaissons pas la cause de ce phénomène. Chez les patients recevant des anticoagulants, on recommande de faire des vérifications quotidiennes du temps de prothrombine jusqu'à ce que l'on ait déterminé la dose d'anticoagulant nécessaire.

Les conditions relatives à l'innocuité de l'utilisation d'éthambutol seul ou en association avec ROFACT n'ont pas encore été déterminées pour les enfants de moins de treize ans. Bien que l'insuffisance rénale ne modifie pas les concentrations sériques de ROFACT, on observe une augmentation prononcée des concentrations d'éthambutol dans des conditions similaires ; il convient d'en tenir compte chez les patients recevant ROFACT et de l'éthambutol en concomitance. Selon les médecins, si l'on utilise l'éthambutol en association à ROFACT, il faut envisager sérieusement la possibilité de détérioration visuelle associée à l'éthambutol.

On recommande la prudence lorsque l'on administre ROFACT et de l'isoniazide en concomitance à des malades âgés, sous-alimentés ou en insuffisance hépatique.

On a signalé l'élévation de la bromsulfaléine (BSP) après l'administration de rifampine. Des études expérimentales portent à croire que la rifampine et la BSP entrent en compétition à la frontière entre la cellule hépatique et le canalicule biliaire. Il convient donc d'effectuer l'épreuve BSP avant d'administrer la dose quotidienne de rifampine pour éviter d'obtenir des résultats faussement positifs.

Lorsque ROFACT est utilisé en concomitance avec d'autres agents antituberculeux, il faut tenir compte des réactions indésirables possibles de chaque médicament ainsi que des interactions médicamenteuses.

Afin d'éviter aux patients toute crainte inutile, il faut les informer que ROFACT et ses métabolites peuvent donner une coloration rouge orange à l'urine, aux fèces, à la salive, aux crachats, à la sueur et aux larmes. Il faut aviser les patients que ce médicament peut tacher les lentilles de contact souples de manière permanente.

L'usage concomitant de rifampine et de contraceptifs à base d'œstrogènes peut réduire l'efficacité du contraceptif en raison de la stimulation du métabolisme de l'œstrogène ou de la réduction de la circulation entérohépatique des œstrogènes, donnant lieu à des irrégularités du cycle menstruel, des hémorragies intermenstruelles et des grossesses imprévues. Il convient d'aviser les patientes qui prennent de la rifampine et des contraceptifs à base d'œstrogènes d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire durant toute la durée de leur cycle.

L'administration de rifampine a été associée à l'induction des systèmes enzymatiques métabolisant le médicament autant chez l'animal de laboratoire que chez l'Homme. Il en résulte donc que la vitesse du métabolisme des composés qui sont des substrats de telles enzymes peut être modifiée et, dans certains cas, accélérée, un phénomène qui peut entraîner une diminution des effets pharmacologiques du médicament. On a signalé des changements pouvant avoir une signification clinique avec les médicaments suivants : *anticoagulants oraux, hypoglycémifiants, diphénazone, préparations de digitaline et corticostéroïdes ainsi que contraceptifs oraux et éthambutol*. Par conséquent, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie de ces médicaments et de surveiller leurs effets lorsqu'on les utilise en concomitance avec ROFACT, en particulier lorsque l'on instaure ou cesse l'administration de ROFACT.

L'utilisation de techniques microbiologiques pour mesurer les concentrations sériques d'acide folique et de vitamine B₁₂ n'est pas recommandée durant le traitement par ROFACT.

À la fin du traitement par ROFACT, on devrait faire une nouvelle évaluation et réajuster la posologie des autres médicaments administrés en association.

EFFETS ADVERSES

On a signalé des cas de troubles gastro-intestinaux, dont la dyspepsie, des malaises épigastriques, de l'anorexie, des nausées, des vomissements, des flatulences, des crampes et de la diarrhée. On a également signalé des cas de céphalée, de somnolence, de fatigue, d'ataxie, d'étourdissements, d'incapacité de concentration, de confusion mentale, de troubles visuels, de faiblesse musculaire, de fièvre, de douleurs dans les extrémités et d'engourdissement généralisé. À l'occasion, du prurit, de l'urticaire, des éruptions cutanées, de l'éosinophilie, des algies orales et linguales, de la dyspnée et une insuffisance rénale aiguë se sont manifestés. On a signalé de la thrombocytopénie, du purpura, une leucopénie passagère, une anémie hémolytique et une diminution de l'hémoglobine. La thrombocytopénie s'est manifestée quand la rifampine et l'éthambutol étaient administrés en concomitance selon un horaire posologique intermittent de deux fois par semaine et à fortes doses. On a également fait mention d'une élévation de la concentration d'azote uréique du sang et de l'acide urique sérique. Des cas de réactions graves pouvant être attribuées à un phénomène d'hypersensibilité, par exemple de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, ont été rapportés.

On a observé des anomalies passagères dans les tests de l'exploration fonctionnelle hépatique (élévation de la bilirubine sérique, de la BSP, de la phosphatase alcaline et des transaminases sériques), en particulier durant les premières semaines du traitement. Chez les femmes qui prenaient de la rifampine on a signalé les troubles menstruels suivants : *saignements intermenstruelles, tachetures, prolongation du cycle menstruel et des règles.*

On a signalé chez des patients qui recevaient de la rifampine quelques cas de jaunisse accompagnée de lésions hépatocellulaires. Dans certains de ces cas, on a pu, après un certain temps, reprendre le traitement par la rifampine, en maintenant une surveillance clinique rigoureuse au moyen d'épreuves en laboratoire, sans qu'il y ait récurrence des anomalies.

Les essais cliniques n'ont permis de relever aucun indice portant à croire que la rifampine produit des effets nocifs sur le système cochléo-vestibulaire.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Traitement

On peut administrer du charbon activé pour favoriser l'élimination du médicament non absorbé. On recommande d'appliquer des mesures de soutien générales. Il peut être nécessaire d'administrer un antiémétique pour maîtriser de fortes nausées et des vomissements. La diurèse active, avec mesure des ingesta et excréta, peut favoriser l'excrétion du médicament. S'il se produit une insuffisance

hépatique grave durant plus de 24 à 48 heures, il peut être indiqué d'effectuer un drainage de la bile ou une hémodialyse. La réversion de la dilatation du foie et l'amélioration de la fonction hépatique se produisent habituellement dans les 72 heures chez les patients qui avaient précédemment une fonction hépatique adéquate.

La DL₅₀ de la rifampine chez la souris, le rat et le lapin est 0,885, 1,72 et 2,12 g/kg respectivement. Chez l'être humain, le surdosage aigu avec des doses de rifampine allant jusqu'à 12 g n'a pas été mortel. Toutefois, on a signalé au moins un décès à la suite de l'ingestion d'une dose unique de 60 g de rifampine.

Symptômes

Le surdosage de la rifampine produit des symptômes qui sont principalement la prolongation des réactions indésirables communes. Il s'agit de la *nausée, des vomissements, de la léthargie et d'une décoloration brun-rouge ou orange de la peau, de l'urine, de la sueur, de la salive, des larmes et des fèces proportionnelles à la dose de médicament ingérée*. À la suite d'un surdosage massif de rifampine, un trouble hépatique peut apparaître en quelques heures et se manifester par une dilatation du foie, probablement avec sensibilité, jaunisse, augmentation rapide du taux de bilirubine glycuco-conjuguée et de bilirubine totale ainsi que des enzymes hépatiques et perte de conscience.

En présence d'un surdosage présumé, on doit communiquer avec un centre antipoison.
--

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

Il est recommandé d'administrer ROFACT (rifampine) une fois par jour à jeun, (une heure avant le repas) pour assurer une absorption optimale.

Dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, ROFACT doit être administré en concomitance avec au moins un autre agent antituberculeux. En général, le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que la négativation bactérienne soit confirmée et que l'on constate une amélioration clinique maximale.

Si l'on utilise une combinaison ROFACT acide para-amino-salicylique, on recommande d'administrer les deux médicaments à des intervalles de 8 à 12 heures.

Dose habituelle pour adultes et pour adolescents

Tuberculose : en association à d'autres médicaments antituberculeux : par voie orale, 600 mg une fois par jour pour toute la durée du traitement ; ou 10 mg par kg de poids corporel, jusqu'à 600 mg, deux ou trois fois par semaine, selon le schéma posologique. *Infection méningococcique (prophylaxie)* : par voie orale, 600 mg deux fois par jour pendant deux jours.

Chez les patients en insuffisance hépatique, ne pas dépasser une dose quotidienne de 8 mg/kg. On recommande une posologie quotidienne de 10 mg/kg de poids corporel pour les personnes âgées ou de constitution fragile.

Dose habituelle pour les enfants

Nourrissons jusqu'à un mois - *Tuberculose* : en association avec d'autres médicaments antituberculeux - par voie orale, 10 à 20 mg par kg de poids corporel une fois par jour ; ou 10 à 20 mg par kg de poids corporel, deux ou trois fois par semaine, selon le schéma posologique. *Infection méningococcique (prophylaxie)* : par voie orale, 5 mg par kg de poids corporel toutes les douze heures pendant deux jours.

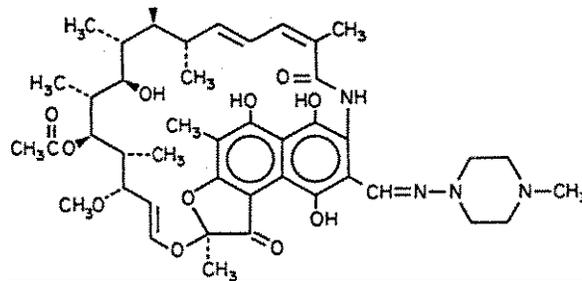
Enfants d'un mois et plus - *Tuberculose* : en association à d'autres médicaments antituberculeux - par voie orale, 10 à 20 mg par kg de poids corporel, jusqu'à 600 mg, une fois par jour ; ou 10 à 20 mg par kg de poids corporel, jusqu'à 600 mg, deux ou trois fois par semaine, selon le schéma posologique. *Infection méningococcique (prophylaxie)* : par voie orale, 10 mg par kg de poids corporel toutes les douze heures pendant deux jours. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 600 mg.

RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

Substance du médicament : Rifampine, USP

Nom chimique : (1) Rifamycine, 3-[[[4-méthyl-1-pipérazinyl] imino] méthyl] - ;
(2) 5,6,9,17,19,21-Hexahydroxy-23-méthoxy-
2,4,12,16,18,20,22-heptaméthyl-8-[N-(4-méthyl-1-pipérazinyl)
formimidoyl] -2,7-(époxy-pentadéca [1,11,13]
trienimino) naphtho[2,1-b] furane-1,11(2H) -dione 21-acétate

Formule développée :
OH



Formule moléculaire : C₄₃H₅₈N₄O₁₂

Poids moléculaire : 822,95 g/mol

Description : La rifampine se présente sous forme de poudre cristalline insipide de couleur brun-rouge à orangé. Elle est très soluble dans le chloroforme et le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'alcool méthylique et l'acétate éthylique et très peu soluble dans l'acétone et l'eau. Son point de fusion est 183 à 188° C.

COMPOSITION

Les gélules ROFACT de 150 et 300 mg contiennent :

- Rifampicine, USP

Ingrédients non médicinaux : Croscarmellose sodique, NF ; stéarate de magnésium, NF ; laurylsulfate de sodium, NF ; talc, USP.

PRÉSENTATION

Les gélules ROFACT de 150 mg contiennent 150 mg de rifampicine, USP gélules coni-snap n° 4 de couleur marron opaque, de forme allongée et portant l'inscription « ICN R11 » sur leur pourtour. Flacon de 100 gélules.

Les gélules ROFACT de 300 mg contiennent 300 mg de rifampicine, USP gélules lok-type n° 1 avec capuchon opaque brun et un corps opaque écarlate, portant l'inscription « ICN R12 ». Flacon de 100 gélules.

MICROBIOLOGIE

L'efficacité microbiologique *in vitro* de la rifampicine a été testée en présence de 14 souches de mycobactéries ; les concentrations minimales inhibitrices figurent dans le tableau suivant :

Action *in vitro* de ROFACT contre les mycobactéries dans un milieu de Dubos avec 5 % de fraction V d'albumine bovine

Souche	CMI mcg/mL
Mycobacterium tuberculosis H37RV	0.250
var. hominis 71/22	0.250
var. hominis 71/23	0.250
var. hominis 71/26	0.500
var. hominis 71/27	0.500
var. hominis 72/32	0.250
var. hominis 72/33	0.500
var. hominis 72/36	0.500
var. hominis 72/37	0.500
var. hominis 72/38	0.250
var. hominis 72/39	1.000
var. bovis	0.250
Mycobacterium fortuitum	4.000
Mycobacterium phlei ISM 72/11	0.037

On a parfois isolé des bacilles tuberculeux qui résistent à la rifampicine chez certains patients. Chez les patients traités pour la tuberculose on a observé des mycobactéries résistant à 80 mcg/mL de

rifampine. Pour minimiser l'acquisition d'une résistance, on doit administrer la rifampine en concomitance avec au moins un autre médicament antituberculeux efficace. On n'a pas observé de résistance croisée entre la rifampine et d'autres médicaments antituberculeux sauf dans le cas de rifamycines connexes.

PHARMACOLOGIE

L'absorption de la rifampine débute dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. Les concentrations sanguines maximales moyennes d'environ 7 mcg/mL sont atteintes deux à quatre heures après l'administration orale d'une dose de 600 mg, mais la variabilité à cet égard est considérable.

Vingt sujets humains (8 hommes et 12 femmes) de 19 à 59 ans et aux poids variant de 48,53 kg à 96,62 kg ont reçu 600 mg de ROFACT (2 gélules de 300 mg chacune), à jeun, une heure et demie avant le petit déjeuner ; les concentrations sanguines de rifampine obtenues étaient 7,0 ; 18,1 ; 16,9 ; 12,8 et 4,7 mcg/mL, une heure et demie, deux, quatre et huit heures après l'administration, respectivement. L'absorption de rifampine est considérablement retardée par la prise d'aliments comme le montre la réduction de « l'aire sous la courbe » et des concentrations sanguines maximales. L'absorption de rifampine est considérablement retardée et entravée par PAS (*consulter la rubrique INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE*).

Dans une analyse de la diffusion de la rifampine dans l'organisme à la suite de l'administration d'une dose unique de 450 mg par voie orale, on a décelé la présence du médicament dans un certain nombre d'organes et de liquides organiques comme l'indiquent les tableaux suivants.

Concentrations de rifampine dans les tissus et les liquides organiques humains après l'administration par voie orale d'une dose unique de 450 mg

Organe et liquide organique	Heures écoulées après l'administration	Concentration sérique en mg/mL	mcg/mL ou mcg/g
Poumon	5		4,08
	11-12	1,35	0,98
	11-12	2,05	0,95
Liquide caverneux	16		1,80
Exsudat pleural	4	1,55	0,14
Liquide céphalo-rachidien	4	9,40*	0,83
		5,90**	0,33**
			0,39**
Liquide ascitique	4	2,35	0,45
		1,30	0,30
		0,37	0,13
		1,15	0,19
Rate	15-16	0,56	0,47

Organe et liquide organique	Heures écoulées après l'administration	Concentration sérique en mg/mL	mcg/mL ou mcg/g
Bile	6	7,50	183,00
Foie	6	7,50	36,00
Paroi cholescystique	13	3,65	10,00
		7,50	7,15
	6	4,65	2,13
Paroi gastrique	12-13	3,20	1,20
Tissu tumoral			2,10
Paroi du côlon	12-13	5,20	3,30
Kyste du mésocôlon	13	0,65	0,49
Liquide kystique	13		0,33
Appendice	12-13	1,18	1,30
	12-13	3,05	2,10
Peau	14	2,25	1,25
Muscle	12	2,95	2,58
	14	2,25	1,20
Tissu adipeux	14-15	2,25	0,64
Côte			0,97
Rein	12		0,97
Urètre			12,00
Paroi de la vessie**	3-4		0,45
Prostate***	3-4		0,60
Vésicule séminale***			0,49
Glande mammaire			
Tissu tumoral	14-15		
Paroi de kyste ovarien			
Liquide kystique séreux (7 L)	12-13		
Goitre***	4		
Lait	12		
Salive	12		

* Méningite tuberculeuse

** Enfant : dose de 20 mg/kg

*** Dose de 150 mg

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des études de toxicologie aiguë de ROFACT ont été faites chez la souris, le jeune rat et le rat adulte. La DL₅₀ a été calculée en fonction de la mortalité constatée cinq jours après l'administration du médicament. Les études chez les jeunes animaux indiquent que ceux-ci présentent une sensibilité accrue.

TOXICITÉ AIGUË DE ROFACT CHEZ LA SOURIS ET LE RAT

Espèce	Sexe	Voie d'admin	Nombre de doses	Nombre d'animaux par dose	DL50 en mg/kg	Intervalle de confiance 95% (mg/kg)
Souris	M	orale	5	10	849	762-947
Souris	F	orale	5	10	827	745-917
Jeunes rats	M	orale	5	10	1656	1496-1837
Jeunes rats	F	orale	5	10	1611	1459-1780
Rats adultes	M	orale	5	10	1565	1410-1734
Rats adultes	F	orale	5	10	1521	1385-1672
Jeunes rats	M	i.p.	5	10	570	519-627
Jeunes rats	F	i.p.	5	10	571	517-630
Souris	M	i.p.	5	10	643	575-720
Souris	F	i.p.	5	10	621	560-689
Rats	M	i.p.	5	10	571	519-627
Rats	F	i.p.	5	10	571	517-630

On a observé des signes d'excitation et de dépression en alternance ainsi que de la difficulté à marcher chez les animaux ayant reçu des doses toxiques ou létales. Le décès était habituellement précédé de convulsions, probablement de nature asphyxiante.

Chez les chiens, on n'a pu établir de DL₅₀ exacte ni par voie orale ni par voie intrapéritonéale.

Chez tous les animaux, on a observé des symptômes de toxicité, par ex. dépression alternant avec des signes d'excitation du SNC, vomissements, réduction de la diurèse, soif et refus de nourriture.

Toxicité subaiguë

Études chez le rat

Quatre groupes de 20 rats chacun (nombre égal de mâles et de femelles), au poids moyen de 125 à 135 grammes, ont reçu par voie orale des doses de 0, 100, 200 et 400 mg/kg respectivement pendant huit semaines, sept jours par semaine.

On n'a pas observé de décès avec une dose de 100 mg/kg, et le poids corporel ainsi que la consommation de nourriture étaient comparables à ceux du groupe témoin. On a constaté deux décès et une légère réduction du poids et de la consommation de nourriture dans le groupe traité par 200 mg/kg en comparaison du groupe témoin. Avec la dose de 400 mg/kg, on a observé des signes

de dépression du SNC avec activité motrice réduite, alternant parfois avec des périodes d'excitation. Dans ce groupe, neuf rats sont morts.

Les résultats des analyses d'urine dans le groupe recevant 400 mg/kg comprenaient la glycosurie, la protéinurie et dans certains cas, on a décelé la présence de bilirubine, d'hématuries et de cylindres hématiniques dans l'urine. Une baisse du nombre d'érythrocytes et du nombre de globules blancs et une augmentation de la glycémie, de l'azote uréique du sang et de la transaminase ont été observées chez les rats recevant une dose de 400 mg/kg. Les poids des organes n'ont pas varié avec une dose de 100 mg/kg, tandis qu'avec une dose de 200 mg/kg, on a constaté un poids accru des reins chez les femelles. Tous les animaux ayant survécu à la dose de 400 mg/kg ont présenté une augmentation du poids du foie et des reins en comparaison du groupe témoin.

Les examens macroscopique et microscopique des foies et des reins des rats traités par 400 mg/kg ont indiqué une dégénérescence graisseuse et hydropique régulière.

Études chez le chien

Seize chiens (poids moyen 10 kg) ont été répartis dans quatre groupes (deux mâles et deux femelles) et ont reçu par voie orale des doses de 0, 25, 50 et 100 mg/kg de ROFACT pendant huit semaines. Le traitement a été administré sept jours par semaine. Avec une dose de 100 mg/kg, un chien mâle et deux chiennes sont morts et le chien survivant a contracté une jaunisse. L'examen hématologique a indiqué qu'avec 100 mg/kg, ROFACT entraînait une baisse du nombre d'érythrocytes et de l'hémoglobine, et une hausse de la glycémie, de l'azote uréique du sang et de la transaminase. Les chiens recevant 50 mg/kg présentaient des signes d'anorexie, des vomissements et de la polydipsie, et une chienne a contracté une jaunisse.

Tous les animaux traités ont présenté une augmentation du poids du foie, des reins et de la rate. Les examens macroscopique et microscopique ont permis d'observer une dégénérescence graisseuse du foie et des reins chez les chiens traités par des doses de 50 et 100 mg/kg de ROFACT.

Toxicité chronique

Études chez le rat

Soixante rats, de souche Sprague-Dawley, mâles et femelles (poids initial 120 g), ont été répartis dans trois groupes (nombre égal de mâles et de femelles) et ont reçu une dose quotidienne par voie orale (sept jours par semaine) de 0, 100 et 200 mg/kg de ROFACT pendant 12 mois.

Avec une dose de 100 mg/kg, la consommation de nourriture, les poids corporels et la mortalité étaient comparables à ceux du groupe témoin. Les rats traités par 200 mg/kg ont présenté une réduction du poids corporel et une consommation de nourriture réduite. Les paramètres hématologiques et biochimiques chez les rats recevant 100 mg/kg de ROFACT étaient comparables à ceux du groupe témoin. Chez quelques rats traités par 200 mg/kg, on a observé une baisse du nombre d'érythrocytes et une légère augmentation de l'azote uréique du sang, de la glycémie et de la transaminase. Tous les rats traités présentaient fréquemment de l'albumine dans les urines.

Le poids du foie des rats traités par 100 mg/kg de ROFACT était normal, tandis que le poids du foie de certains rats traités par 200 mg/kg était accru en comparaison de ceux du groupe témoin. Chez

les rats traités par 100 mg/kg, les paramètres histologiques étaient normaux, tandis que des signes de dégénérescence graisseuse du foie ont été observés avec la dose de 200 mg/kg.

Études chez le chien

Douze beagles ont été répartis dans trois groupes de quatre animaux chacun (deux mâles et deux femelles). Des gélules gélatineuses de ROFACT ont été administrées par voie orale en doses de 0, 25 et 50 mg/kg pendant 18 mois suivant un schéma thérapeutique de sept jours par semaine.

Une femelle beagle ayant reçu une dose de 25 mg/kg mourut d'une entérite hémorragique durant la 16^e semaine. Dans le groupe recevant 50 mg/kg, un beagle mâle mourut à la 21^e semaine et une femelle mourut à la 10^e semaine. Ces deux animaux avaient souffert de jaunisse et de lésions avancées du foie et des reins (stéatose). On constata chez d'autres chiens recevant 50 mg/kg une légère perte pondérale ou pas de perte du tout ; certains chiens présentaient une anorexie intermittente et des vomissements occasionnels. Un chien traité par la dose de 50 mg/kg présenta des signes de sédation et de polydipsie après la 28^e semaine. On a observé la présence de glycosurie, d'albuminurie et de bilirubinurie chez les animaux ayant survécu à une dose de 50 mg/kg. Une dose de 50 mg/kg a réduit considérablement le taux d'hémoglobine ainsi que le nombre érythrocytes.

Une femelle beagle traitée par 25 mg/kg et tous les animaux traités par 50 mg/kg présentaient des taux accrus de transaminase, en particulier durant les derniers stades du traitement. Chez tous les animaux traités, le poids du foie avait augmenté, une augmentation liée à la dose. Les examens macroscopique et microscopique des foies et des reins ont permis d'observer une dégénérescence présentant les caractéristiques de la stéatose. L'ÉCG n'a pas indiqué de changements importants chez les animaux traités en comparaison des animaux témoins.

Études chez le singe (*Macaca irus*)

Les singes ont reçu par voie orale des doses quotidiennes de 15, 45, 75 et 105 mg/kg/jour de rifampine pendant six mois. On n'a observé aucune réaction indésirable sauf avec la dose de 105 mg : plusieurs animaux ont fait de la dépression, manqué d'appétit et subi une importante perte pondérale. On a également observé chez un singe des concentrations sériques élevées de phosphatase alcaline.

Études tératologiques et de la reproduction chez les animaux

Rats

Trente rats femelles gravides reçurent quotidiennement par voie orale des doses de 0, 100 et 200 mg/kg de ROFACT, du 6^e au 21^e jours de gestation. Le 21^e jour de gestation, les rats femelles furent anesthésiés et le contenu utérin examiné pour vérifier les points suivants : nombre d'implantations, nombre de réabsorptions, nombre, poids et vitalité des fœtus ; anomalies macroscopiques. On mit les 2/3 environ des embryons de chaque rat femelle dans un fixateur afin d'observer le squelette et l'ossification. On fixa le reste des embryons à l'aide du liquide de Bouin afin d'observer par stéréomicroscopie des anomalies possibles dans les tissus mous et les organes. Les doses de 100 et de 200 mg/kg n'ont pas provoqué la mort des mères. On a observé des réabsorptions avec les deux doses ainsi qu'un plus grand nombre de fœtus réabsorbés et une diminution du poids des fœtus liés à la dose dans le groupe recevant 200 mg/kg. La dose de

100 mg/kg de ROFACT administrée par voie orale ne provoqua généralement pas de malformations, sauf dans un seul cas de fusion des corps vertébraux.

Le traitement par 200 mg/kg de ROFACT provoqua un cas de fusion des os palatins, deux cas de malformation générale (monstruosité), un cas de malformation osseuse où les centres osseux du sternum étaient divisés ou manquaient entièrement et les corps vertébraux étaient fusionnés.

Lapins

On administra par voie orale des doses de 0, 100 et 200 mg/kg de ROFACT à 24 lapines adultes gravides (souche de Nouvelle-Zélande) du 7^e au 17^e jour de la gestation (c.-à-d. la période d'organogenèse de cette espèce particulière).

Durant la gestation, on observa les lapines pour déceler des changements dans le comportement, le poids corporel et la consommation d'aliments. Le 29^e jour de gestation, les animaux furent anesthésiés et l'on examina le contenu utérin (se reporter à la section sur les rats). Le traitement par 100 mg/kg de ROFACT administré par voie orale n'eut aucun effet sur le poids ni la consommation de nourriture des lapines gravides tandis que la dose de 200 mg/kg a considérablement diminué ces paramètres. Les fœtus présentèrent une perte pondérale liée à la dose. En outre, le nombre de fœtus réabsorbés chez les lapines traitées par 200 mg/kg de ROFACT était supérieur et le nombre de fœtus vivants inférieur. Il s'agissait d'un effet lié à la dose. La portée des lapines traitées par 200 mg/kg de ROFACT présentait des signes de fissure du deuxième os du sternum ainsi qu'une hydrocéphalie. En outre, dans ce groupe, on observa une incidence de 11,9 % de spina-bifida.

Souris

Des doses de 50-100 mg/kg de rifampine administrées par voie orale aux souris gravides se sont avérées compatibles avec la reproduction normale, alors que des doses de 150-200 mg/kg ont entraîné des effets toxiques liés à la dose et des malformations chez l'embryon (en particulier fissure palatine et spina-bifida) chez 5 à 10 % des souris gravides.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Acocella G.**, « A metabolic and kinetic study on the association of rifampicin and isoniazid » *Respiration : Int Rev Thoracic Dis*, 1971, vol. 28, p. 1-6.
2. **Acocella G.**, « Clinical pharmacokinetics of rifampicin », *Clinical Pharmacokinetics*, 1978, vol. 3, p.108-127.
3. **Bate S.**, et Cole A.J.L., « Rifampicin and the assay of folate and vitamin B-12 », *Med Lab Tch*, 1974, vol. 31, p. 199-203.
4. **Bergamini N.**, Binda G., Ferrario A., Fowst G. et Pietra V., « Liver function in TB patients under rifampicin treatment », Symposium sur la rifampicine sous les auspices de l'Union internationale contre la tuberculose, Prague 1970, pages 152-160.
5. **Binda G.**, Domenichini E., Gottardi A., Orlandi B., Ortellu E., Pacini B., et Fowst G., « Rifampicin, A general review », *Arzneimittel Forschung*, 1971, vol. 21, p.1907-1977.
6. **Blajchman M.A.**, Lowry R.C., Pettit J.E., et Stradling P., « Rifampicin-induced immune thrombocytopenia », *Brit Med Journal*, 1970, vol. 3, p. 24-26.
7. **Boman G.**, Borge O. Hanngren A., Malmbor A.S., et Sjoqvist F., « Blood levels of rifampicin, PAS and isoniazid after single oral doses separately and in combination in man », Symposium sur la rifampicine sous les auspices de l'Union internationale contre la tuberculose, Prague, 5 au 9 octobre 1970, pages 44-47.
8. **Boman G.**, Hanngren A., Malmborg A.S., Borge O. et Sjoqvist F., « Drug interaction, decreased serum concentration of rifampicin when given with PAS », *Lancet*, 1971, vol. 1, p. 800.
9. **Brickner P.W.**, « Rifampin: Clinical studies with a new antibiotic », *J Clin Pharmacol*, 1969, vol. 9, p. 243-250.
10. **Dans P.E.**, McGee R.F., Wilcox C., et Finland M., « Rifampicin: antibacterial activity in vitro and absorption and excretion in normal young men », *Am J Med Sci*, 1970, vol. 259, p. 120-132.
11. **Fing H.**, « Methods and difficulties of the resistance test with rifampicin », *Respiration: International Review of Thoracic Diseases*, 1971, vol. 28, p. 40-43.
12. **Furesz S.**, « Chemical and biological properties of Rifampicin », *Antibiot Chemothera*, 1970, vol. 16, p. 316-351.
13. **Furesz S.**, Scotti R., Pallanza R., et Mapell E., « Rifampicin: A New Rifamycin », *Arzneimittel Forschung*, 1967, vol. 17, p. 534-537.

14. **Ganguin H.G.**, et Neumeyer D., « Thrombozytopenische purpura unter Rifampicin », Symposium sur la rifampicine sous les auspices de l'Union internationale contre la tuberculose, Prague, 5 au 9 octobre 1970, p. 59-61.
15. **Goldman S.**, et Brzakovic, N., « Rifampicin in a comparative analysis in combination with other antitubercular drugs in the therapy of multiresistant chronic patients », Symposium sur la rifampicine sous les auspices de l'Union internationale contre la tuberculose, Prague, 5 au 9 octobre 1970, p. 87-91.
16. **Grumbach E.**, « Activité antituberculeuse. Expérimentale de la rifampicine », Symposium sur la rifampicine sous les auspices de l'Union against tuberculosis, Prague, 5 au 9 octobre 1970, p. 21-28.
17. **Chaapanen J.H.**, « Experiences with rifampicin, especially in the ambulatory treatment of tuberculosis patients », Symposium sur la rifampicine sous les auspices de l'Union internationale contre la tuberculose, Prague, 5 au 9 octobre 1970, p. 125-127.
18. **Fournier G.**, Orgiazzi J., Lenori B et Dechavanne M., « Pseudomembraneous Colitis probably due to Rifampicin », *Lancet*, 1980, vol. 12 (n°1) p. 8159-101
19. **Gelber R.H.**, et coll., « The effect of Rifampicin on Dapsone metabolism », *Proc West Pharmacol Soc*, 1975, vol. 18, p. 330-334.
20. **Girling D.S.**, « Adverse reactions to rifampicin in antituberculosis regimens », *J. Antimicrob Chemother*, 1977, vol. 3, p. 115-132.
21. **Hobby, G.L.**, Johnson P.H., et Boytan-Papirmvik J., « Primary drug resistance », *Amer Rev Resp Dis*, 1971, vol. 103, p. 842-844.
22. **Jessamine A.G.**, et Eidus L., « Drug therapy of tuberculosis », *Can Family Phy*, 1971, vol. 17, p. 45-47.
23. **Konig, K.**, « Clinical and experimental trial with Rifampicin therapy of genitourinary tuberculosis with special regard to reduced renal function », Symposium sur la rifampicine sous les auspices de l'Union internationale contre la tuberculose, Prague, 5 au 9 octobre 1970, p. 162-163.
24. **Leading Articles**, « New Drugs Against Tuberculosis », *The Lancet*, 31 mai 1969, p. 1081-1082.
25. **Lees A.W.**, Allan G.W., Smith J., Tyrrell W.F. et Fallon R.J., « Retreatment of pulmonary tuberculosis with Rifampin and Ethambutol », *Amer Rev Resp Dis.*, 1972, vol. 105, p. 129-131.

26. **Lees A.W.**, Asgher B., Hashem M.A., et Sinha B.N., « Jaundice after Rifampicin », *Brit J Dis Chest*, 1970, vol. 64, p. 90-95.
27. **Lukas W.**, « Analytical study of the treatment of 18 cases of chronic open pulmonary tuberculosis with secondary resistance to Rifampicin », *Respiration, International Review of Thoracic Diseases*, 1971, vol. 28, p. 70-83.
28. **Lyons R.W.**, « Correspondence: Orange contact lenses from Rifampin », *N Engl J Med*, 1979, Février. vol. 15, p. 372-373.
29. **Maggi N.**, Furesz S., Pallanza R., et Pelizza G., « Rifampicin desacetylation in the human organism », *Arzneimittel Forschung*, 1969, vol. 19, p. 651-654.
30. **Maggi N.**, Pasqualucc C.R., Ballotta R., et Sensi P., « Rifampicin: A new orally active Rifamycin », *Chemiotherapia*, 1966, vol. 11, p. 285-292.
31. **Martinez Cuesta J.J.**, « Investigation de la sensibilité du mycobacterium tuberculostatique de malades chroniques tuberculeux », Symposium sur la rifampicine sous les auspices de l'Union internationale contre la tuberculose, Prague, 5 au 9 octobre 1970, p. 128-130.
32. **Mison P.**, et Trinka L., « Inhibition of mycobacterial RNA polymerase reaction by Rifampicin », Symposium sur la rifampicine sous les auspices de l'Union internationale contre la tuberculose, Prague, 5 au 9 octobre 1970, p. 10-13.
33. **Morere P.**, Stain J.P., Chauvet M.C., Luce J.P. et LeProvost J., « Essais cliniques de la Rafadine (Rifampicine) », *Rev Tuberc et Pneumol*, 1969, vol. 33, p. 177-198.
34. **Nitti V.**, « Experimental and clinical studies on the antitubercular activity of Rifampicin alone or combined with other drugs », *Antibiotica et Chemiotherapia*, 1970, vol. 16, p. 444-470.
35. **Nitti V.**, « Results and tolerance of prolonged Rifampicin treatment in recent and chronic forms of pulmonary tuberculosis », *Respiration, Int Rev Thoracic Diseases*, 1971, vol. 28, p. 57-69.
36. **Nitti V.**, de Michele G., Iodice F., et Saviano G., « Immediate and late results of treatment with rifampicin and its association in fresh cases of pulmonary tuberculosis », Symposium sur la rifampicine sous les auspices de l'Union internationale contre la tuberculose, Prague, 5 au 9 octobre 1970, p. 98-103.
37. **Orlowski K.H.**, « Rifampicin in the treatment of previously untreated pulmonary tuberculosis », *Respiration, Int Rev Thoracic Diseases*, 1971, vol. 28, p. 100-106.
38. **Oschkinat F.**, et Flemming J., « Serum levels after administration of Rifampicin », *Int Rev of Thoracic Diseases*, 1971, vol. 28, p. 29-39.

39. **Pallanz R.**, Arioli V., Furesz S., et Bolzoni G., « Rifampicin: A new Rifamycin », *Arzneimittel Forschung*, 1967, vol. 17., p. 529-533.
40. **Raleigh J.W.**, « Rifampin in the treatment of advanced tuberculosis », *Amer Rev Resp Diseases*, 1972, vol. 105, p. 397-409.
41. **Riess W.**, Schmid K., Keberle H., Dettli L. et Spring P., « Pharmacokinetic Studies in Field of Rifamycins », Proc of 6th International Congress of Chemotherapy. Tokyo, 1969, page 80.
42. **Rimactane Capsules**. Ciba-Geigy Canada Ltée. Monographie de produit, révisée le 15 octobre 1979.
43. **Rosenfeld M.**, « Rifampicin, Myambutol, Isoxyl and Capreomycin as combination partners in annual experiments », *Antibiotica et Chemotherapia (Basel)*, 1970, vol. 16, p. 501-515.
44. **Silvestri L.G.**, « Mechanism of Rifampicin action », Symposium sur la rifampicine sous les auspices de L'Union internationale contre la tuberculose, Prague, 5 au 9 octobre 1970, p. 9.
45. **Sippel A.**, Hartmann E., et Guido R., « Rifampicin resistance of RNA polymerase in the binary complexes with DNA », *Eur J Biochem*, 1970, vol. 16, p. 152 -57.
46. **Termine A.**, et Snatuari E., « Transplacental transfer of Rifampicin. Determination of Rifampicin in maternal and fetal serum and in the amniotic fluid », *Ann Dist Carlo Forlanini*, 1968, vol. 28, p. 431-439.
47. **Tuchmann-Duplessis H.**, et Mercier-Parot L., « Influence d'un antibiotique, la rifampicine, sur le développement prénatal des rongeurs », *Presse médicale*, 1970, vol. 78, p. 1439.
48. **Tzannes S.E.**, Kotsovoulou B., Stamatopoulos P., Kamarouzas D., et Stephanopoulos C., « Rifampicin in the treatment of chronic resistant pulmonary tuberculosis », Symposium sur la rifampicine sous les auspices de l'Union internationale contre la tuberculose, Prague, 5 au 9 octobre 1970.
49. **Vall-Spinosa A.**, Lester, William, Moulding, Thomas, Davidson, Paul T., et McClatchy T.K., « Rifampicin in the treatment of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis infections », *New England J Med*, 1970, vol. 283, p. 216-221.
50. **Vorherr H.**, « Drug Excretion in Breast Milk », *Postgrad Med*, octobre 1974, vol. 56 (n°4), p. 97-104.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrROFACT^{MD} Gélules de rifampine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ROFACT** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ROFACT**.

Mises en garde et précautions importantes

Ne pas prendre **ROFACT** si vous prenez saquinavir en association avec ritonavir pour le traitement du VIH.

Pourquoi **ROFACT** est-il utilisé?

- Le **ROFACT** est utilisé dans le traitement de la tuberculose du poumon.
- Il est pris avec d'autres médicaments utilisés pour traiter la tuberculose
- Les médicaments antibactériens comme le **ROFACT** traitent seulement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales.

Comment **ROFACT** agit-il ?

- **ROFACT** tue les bactéries et empêche leur réplication
- **ROFACT** fonctionne mieux lorsque les bactéries se reproduisent.
- **ROFACT** prend plusieurs semaines avant d'être efficace.

Quels sont les ingrédients de **ROFACT** ?

Ingrédients médicinaux : rifampicine

Ingrédients non médicinaux : Croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, talc

ROFACT est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Gélules de 150 mg et de 300 mg.

Ne prenez pas **ROFACT** si :

- Vous êtes allergique à n'importe lequel produit contenu à l'intérieur de **ROFACT**.
- Vous avez d'importants problèmes de foie.
- Vous allaitez.

ROFACT ne doit pas être administré a des enfants prématurés ou un nouveau-né ;

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre **ROFACT, afin de réduire la**

possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous êtes enceinte ou pensez à y être ;
- Si vous consommez de l'alcool.
- Si vous prenez des contraceptifs oraux

Autres mises en garde à connaître :

- Si vous prenez des médicaments qui éclaircissent le sang, il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de vos anticoagulants
- Le ROFACT combiné à l'éthambutol n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 13 ans.
- Votre urine, vos selles, votre salive, votre sueur et vos larmes peuvent être colorées rouge ou orange si vous prenez ROFACT.
- ROFACT peut colorer les verres de contact souple en orange ou en rouge. Cette coloration pourrait être permanente.
- ROFACT peut diminuer l'efficacité des méthodes contraceptives qui contiennent de l'œstrogène. Si votre méthode contraceptive habituelle (telle que votre pilule contraceptive par exemple) contient de l'œstrogène, vous devriez utiliser une méthode contraceptive additionnelle qui ne contient pas d'œstrogène. Par exemple, vous pouvez utiliser votre méthode de contraception habituelle ainsi que l'utilisation du condom.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ROFACT :

- PAS (acide 4-aminosalicylique ou acide para-amino-salicylique)
- Anticoagulants tels que la warfarine, le rivaroxaban et l'apixaban.
- Des agents hypoglycémisants qui sont utilisés pour traiter le diabète
- Diphénazone qui est un antibiotique
- Préparations de digitaline comme la digoxine qui est un médicament utilisé pour traiter des problèmes de cœur
- Corticostéroïdes comme la prednisone et la prednisolone
- Contraceptifs contenant de l'œstrogène. Si vous n'êtes pas sûr que le médicament contienne de l'œstrogène, parlez-en avec votre médecin.
- Éthambutol, un autre médicament pour traiter la tuberculose.

Comment prendre ROFACT :

- Prendre ROFACT exactement tel que prescrit par votre médecin.
- Bien que vous puissiez vous sentir mieux en début de traitement, le ROFACT doit être pris exactement selon sa posologie.
- La mauvaise utilisation ou la surutilisation du ROFACT peut entraîner la croissance des bactéries qui ne seront pas éliminées par ROFACT (résistance). Cela signifie que le

ROFACT pourrait ne pas fonctionner pour vous dans l'avenir.

- Ne partagez pas vos médicaments.

Dose habituelle :

- La dose habituelle de ROFACT est 600 mg 1 fois par jour.
- Le ROFACT doit être pris à jeun sur un estomac vide, 1 heure avant un repas.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de ROFACT, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous oubliez une dose, prenez-la aussitôt que vous vous souvenez, à moins qu'il soit bientôt l'heure de la prochaine dose. Dans ce cas, sautez la dose manquée et prenez la prochaine.
- Ne pas prendre une double dose pour compenser la dose oubliée

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ROFACT ?

En prenant ROFACT, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- Confusion
- Changement dans la vision
- Étourdissements
- Somnolence
- Mal de tête (céphalée)
- Douleurs à l'estomac
- Indigestion
- Changement dans les menstruations (petits saignements, perte des menstruations, long délai entre les cycles de menstruations)
- Faiblesses des muscles
- Nausée
- Douleurs à la bouche ou à la langue
- Fatigue
- Trouble de concentration
- Vomissements

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Réactions anaphylactiques (réactions allergiques): difficulté à respirer, fièvre, urticaire, démangeaisons, éruptions cutanées, gonflements de la langue et de la gorge			√
Ataxie (incapacité de contrôler les mouvements musculaires volontairement): faible coordination, troubles d'élocution, difficulté à avaler et à manger, difficulté à marcher, mouvements des yeux anormaux, etc.			√
Colite Clostridium-difficile (inflammation de l'intestin cause par une infection): douleurs abdominales, picotement ou engourdissements, diarrhée sanglante, diarrhée (selles liquides ou aqueuses), fièvre			√
Éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS) (réactions sévères aux médicaments qui se rapporte à la peau ou à d'autres organes): fièvre, sentiment de grippe, éruptions cutanées sévères, glandes lymphatiques enflées			√
Anémie hémolytique (diminution de globules rouges): fatigue, perte d'énergie, faibles, essoufflement			√
Leucopénie (diminution de globules blancs): inconfort général, fatigue, faiblesse, étourdissements, perte d'appétit, irritabilité et fièvre			√
Ictère s'accompagnant de signes d'atteinte hépatocellulaire (lésions au foie) : jaunissements de la peau et des yeux, urine de couleur foncée,			√

douleurs abdominales, perte d'appétit			
Douleurs dans les extrémités et engourdissements général			√
Thrombocytopenie (diminution des plaquettes) : bleus, saignements, fatigue et faiblesse.			√

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffetcanada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

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

Pour en savoir davantage au sujet de ROFACT, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), en contactant le fabricant Bausch Health, Canada Inc., 2150 boul. St-Elzéar ouest, Laval, Québec H7L 4A8; ou en téléphonant le 1-800-361-4261.

Le présent dépliant a été rédigé par Bausch Health, Canada Inc.

Dernière révision : 2 juillet 2019