

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr RIFADIN®

**Capsules de rifampine, USP
dosées à 150 mg et à 300 mg**

Antibiotique

sanofi-aventis Canada inc.
2905 Place Louis-R.-Renaud
Laval, Québec H7V 0A3

Date de révision :
7 mars 2017

N° de contrôle de la présentation : 200835

Version s-a 5.0 datée du 7 mars 2017

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr RIFADIN®
(rifampine)

Capsules
dosées à 150 mg et à 300 mg

Antibiotique

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

RIFADIN (rifampine) inhibe l'activité de l'ARN-polymérase ADN-dépendante dans les cellules sensibles. Plus précisément, la rifampine interagit avec l'ARN-polymérase bactérienne, mais pas avec l'ARN-polymérase des mammifères. On n'a observé de résistance croisée à la rifampine que dans les cas où une autre rifamycine avait été employée. C'est probablement le mode d'action qui sous-tend son effet thérapeutique.

La rifampine est absorbée plus rapidement lorsqu'elle est administrée une heure avant les repas. Chez les adultes sains, on observe une variation interindividuelle considérable des concentrations sanguines maximales, qui atteignent en moyenne de 7 à 10 µg/mL en l'espace de 2 à 4 heures après l'administration d'une dose de 600 mg par voie orale.

La rifampine, qui se distribue dans l'organisme entier, est décelable dans de nombreux organes et liquides organiques, y compris le liquide céphalorachidien. Les plus fortes concentrations se trouvent dans le foie et la bile.

Chez les patients sains, la demi-vie sérique de la rifampine est d'environ 3 heures après l'administration d'une dose de 600 mg par voie orale, et peut atteindre 5,1 heures après l'ingestion d'une dose de 900 mg. La rifampine est éliminée du sang à parts égales dans les urines et les fèces sous forme inchangée et sous forme métabolisée.

Chez l'homme, le principal métabolite est la désacétyl-rifampine, qui est biologiquement active. L'activité antimycobactérienne de la rifampine n'est pas sensiblement modifiée sous l'effet de la désacétylation dans l'organisme. Dans le milieu de Kirschner, la CMI de la rifampine à l'égard de *M. tuberculosis* se situait entre 0,1 et 2 µg/mL.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'emploi de RIFADIN (rifampine) est indiqué pour le traitement de la tuberculose.

Pour tuer l'ensemble de la population bacillaire et pour éviter la sélection de mutants résistants au médicament, RIFADIN doit être utilisé en concomitance avec au moins un autre antituberculeux actif. Le choix d'un médicament concomitant doit être déterminé selon la

sensibilité *in vitro* des micro-organismes en cause, l'innocuité et l'efficacité comparatives du médicament, les antécédents médicaux du patient ainsi que les mécanismes d'absorption et de distribution du médicament.

L'usage de RIFADIN est aussi indiqué pour la prophylaxie de la méningite bactérienne chez les individus exposés une première fois à *N. meningitidis* ou à *H. influenzae b*.

Afin de contrer le développement de bactéries résistantes au médicament et de conserver l'efficacité de Rifadin et d'autres médicaments antibactériens, Rifadin doit être utilisé uniquement pour traiter les infections causées par des bactéries sensibles selon des données probantes ou selon ce qu'on soupçonne fortement. Si des informations sur la culture et la sensibilité sont disponibles, ces dernières devraient être prises en considération pour le choix ou la modification d'un traitement antibactérien. En l'absence de telles données, les profils locaux d'épidémiologie et de sensibilité peuvent contribuer à la sélection empirique du traitement.

CONTRE-INDICATIONS

- Ictère associé à une diminution de l'excrétion de bilirubine;
- RIFADIN est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament, qui ont des antécédents de sensibilité à n'importe laquelle des rifamycines ou à l'un des ingrédients de la formulation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou composant du récipient. Pour la liste complète, voir PRÉSENTATION;
- Nourrissons prématurés ou nouveau-nés chez qui le foie n'est pas encore tout à fait fonctionnel;
- RIFADIN (rifampine) étant excrété dans le lait maternel, il ne doit pas être utilisé chez la femme qui allaite;
- Emploi concomitant avec l'association saquinavir-ritonavir (voir la section PRÉCAUTIONS).

MISES EN GARDE

L'administration de RIFADIN (rifampine) a entraîné des cas de dysfonctionnement hépatique. Des décès associés à un ictère sont survenus chez des patients souffrant d'une affection hépatique et chez des patients prenant RIFADIN en concomitance avec d'autres agents hépatotoxiques. Le risque étant plus grand chez les personnes qui souffrent d'un dysfonctionnement hépatique, il faut bien soupeser les bienfaits de RIFADIN en regard des risques d'aggravation de l'atteinte hépatique. Les personnes dont la fonction hépatique est altérée ne doivent prendre de la rifampine qu'en cas d'absolue nécessité; on doit alors user de prudence et exercer une étroite surveillance médicale. On doit en outre, avant de commencer le traitement et toutes les 2 à 4 semaines durant ce dernier, évaluer soigneusement la fonction hépatique, et plus particulièrement la concentration sérique d'alanine-transaminase ALT (SGPT) et d'aspartate-transaminase AST (SGOT).

Dans certains cas, une hyperbilirubinémie résultant d'une compétition entre la rifampine et la bilirubine pour les voies d'excrétion hépatiques à l'échelle cellulaire peut se produire au cours des premiers jours de traitement. Une mesure unique révélant une élévation modérée de la concentration de bilirubine ou de la concentration d'une transaminase ne commande pas à elle seule l'arrêt du traitement; avant de prendre une décision à ce sujet, on doit refaire les épreuves et tenir compte des tendances observées ainsi que de l'état du patient sur le plan clinique.

La rifampine peut provoquer une induction enzymatique, entre autres celle de la synthétase de l'acide delta-aminolévulinique. On a signalé des cas isolés d'exacerbation d'une porphyrie associés à l'administration de rifampine.

Symptômes de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome de DRESS pour Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

On a observé des cas de réaction d'hypersensibilité générale grave, y compris des cas mortels, comme de syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome de DRESS) pendant des traitements antituberculeux (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Il est important de noter que des manifestations précoces d'hypersensibilité, comme de la fièvre, une lymphadénopathie et des anomalies aux résultats des épreuves de laboratoire (y compris sur le plan de l'éosinophilie et du bilan hépatique) pourraient se présenter, même en l'absence d'une éruption cutanée. Si de tels signes ou symptômes sont présents, il faut aviser le patient de consulter son médecin immédiatement.

Il faut interrompre l'administration de RIFADIN, si aucune autre étiologie des signes et des symptômes ne peut être établie.

Maladie associée à *Clostridium difficile*

La maladie associée à *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 INDÉSIRABLES).

Sensibilité/résistance

Il est peu probable que la prescription de Rifadin en l'absence d'une infection bactérienne appuyée par des données probantes ou de forts soupçons soit bénéfique pour le patient, et cela risque de favoriser le développement de bactéries résistantes au médicament.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Avant d'instaurer un traitement par RIFADIN et périodiquement au cours de ce dernier, on doit déterminer la formule sanguine complète et la créatininémie du patient et procéder à une exploration fonctionnelle hépatique. Étant donné que RIFADIN peut entraîner une élévation temporaire des taux de transaminases et de bilirubine, on doit prélever le sang nécessaire aux premières analyses biochimiques avant de l'administrer.

RIFADIN (rifampine) augmente les besoins en anticoagulants coumariniques. Cet effet n'apparaît qu'au cinquième jour du traitement. La diminution du temps de Quick, qui dure généralement entre 5 et 7 jours, résulte de l'induction par RIFADIN de systèmes enzymatiques hépatiques responsables du métabolisme des médicaments. Il peut alors en résulter une modification de la vitesse du métabolisme des médicaments qui servent de substrats à ces enzymes et, partant, une baisse des effets pharmacologiques de ces mêmes médicaments. Chez les patients qui prennent des anticoagulants, il est recommandé de mesurer le temps de Quick quotidiennement jusqu'à ce que la dose requise d'anticoagulant puisse être déterminée. Cette mesure est particulièrement importante lorsqu'on instaure ou abandonne un traitement par la rifampine.

L'administration intermittente de doses élevées de RIFADIN (doses supérieures à 120 mg) a été associée à une réaction d'hypersensibilité caractérisée par la fièvre et la myalgie. L'incidence de cette réaction est plus élevée si on administre RIFADIN une fois par semaine plutôt que deux ou trois fois par semaine. Après des interruptions brèves ou prolongées du traitement par RIFADIN, le traitement devrait être repris à des doses faibles qu'on augmente graduellement. Pendant la période de transition, les fonctions rénales et hématopoïétiques doivent être surveillées étroitement. En cas d'insuffisance rénale, de purpura thrombopénique ou d'anémie hémolytique, le traitement doit être interrompu sans délai et ne pas être repris.

L'innocuité de l'utilisation de l'éthambutol en monothérapie ou en association avec RIFADIN n'a pas été établie chez les enfants de moins de 13 ans. Bien que l'insuffisance rénale n'ait aucun effet sur les concentrations sanguines de RIFADIN, elle entraîne une augmentation marquée des concentrations sanguines d'éthambutol. On doit donc en tenir compte chez les

patients qui reçoivent RIFADIN en association avec l'éthambutol. La prudence est de mise lorsqu'on associe RIFADIN et l'isoniazide chez les patients qui présentent un dysfonctionnement hépatique, les patients âgés et les patients souffrant de malnutrition.

À la lumière d'études expérimentales, il semble que la bromsulfaléine (BSP) et RIFADIN se fassent compétition à la jonction des hépatocytes et des canalicules biliaires. Sur le plan clinique, ce phénomène peut fausser les concentrations de BSP. L'épreuve à la BSP devrait donc être réalisée au moins 5 heures après l'administration de la dernière dose de RIFADIN.

RIFADIN et ses métabolites peuvent colorer en rouge orangé les urines, les selles, la salive, les expectorations, la sueur et les larmes. On doit prévenir les patients de cette possibilité afin de leur épargner une angoisse inutile.

On doit aussi informer les patients que les lentilles de contact souples peuvent être tachées de façon permanente.

On a signalé des cas où les contraceptifs oraux s'étaient révélés inefficaces chez des patientes qui recevaient RIFADIN en association avec d'autres antituberculeux. On doit donc recommander à la patiente d'opter pour une méthode contraceptive différente ou complémentaire.

Utilisation au cours de la grossesse

Effets tératogènes

Bien qu'on ait signalé que la rifampine pouvait traverser la barrière placentaire et se retrouver dans le sang du cordon ombilical, on ne connaît pas l'effet de l'association de RIFADIN et d'autres antituberculeux sur le fœtus humain. Aucun effet évident sur le fœtus n'a été observé après l'administration de RIFADIN chez 15 femmes enceintes. Une incidence accrue de malformations congénitales, surtout le spina bifida et la fissure palatine, a été signalée chez les petits de souris femelles et de rates qui avaient reçu par voie orale des doses de 100 mg/kg/jour de RIFADIN pendant la gestation.

RIFADIN ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou en âge de procréer. Si le traitement par RIFADIN est considéré comme essentiel, on doit l'amorcer seulement après avoir déterminé minutieusement que les bienfaits éventuels du traitement l'emportent sur ses risques. Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par RIFADIN ne doit être institué que dans les cas où la survenue d'une grossesse pendant le traitement semble improbable.

Effets non tératogènes

On ne connaît pas les effets de RIFADIN sur la fonction de reproduction.

La rifampine, lorsqu'elle est administrée au cours des dernières semaines de la grossesse, peut entraîner des hémorragies postnatales chez la mère et l'enfant. Dans ce cas, l'administration de vitamine K est le traitement indiqué.

Allaitement

La rifampine étant excrétée dans le lait maternel, elle ne doit pas être utilisée chez la femme qui allaite (voir CONTRE-INDICATIONS).

Carcinogénèse, mutagénèse et troubles de la fertilité

On ne dispose d'aucune donnée relative au pouvoir de carcinogénèse, de mutagénèse et aux troubles de la fertilité à long terme chez les humains. Quelques cas d'accélération de la croissance de carcinomes pulmonaires ont été signalés, mais aucune relation causale avec le médicament n'a été établie. Une augmentation de l'incidence d'hépatomes est survenue chez des souris femelles (provenant d'une lignée d'individus particulièrement sujets aux hépatomes spontanés) auxquelles on avait administré de la rifampine durant 60 semaines à des doses de 2 à 10 fois supérieures à la dose quotidienne moyenne administrée à l'humain, et qu'on avait gardées par la suite en observation pendant 46 semaines. On n'a noté aucun effet carcinogène chez des souris mâles de la même lignée, ni chez des souris d'autres lignées ou chez des rats traités dans un contexte expérimental similaire.

On a constaté que la rifampine pouvait exercer un effet immunosuppresseur chez les lapins, les souris, les rats, les cobayes, les lymphocytes humains *in vitro* et les humains. On a en outre démontré que la rifampine possédait une activité antitumorale *in vitro*.

Aucun effet mutagène attribuable à la rifampine n'a été observé chez les bactéries, ni chez *Drosophila melanogaster*, ni chez les souris. Lorsqu'on a incorporé de la rifampine à des cultures cellulaires de sang entier, on a relevé un accroissement de nombre de cassures de chromatides.

Interactions médicamenteuses

La rifampine entraîne une forte induction de certaines enzymes du cytochrome P-450. L'administration de la rifampine en concomitance avec d'autres médicaments métabolisés par ces enzymes peut accélérer le métabolisme et réduire l'activité de ces médicaments. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on les administre concurremment avec la rifampine. Il se peut qu'on doive procéder à un ajustement de la posologie de ces médicaments, à l'instauration ou à l'arrêt du traitement par la rifampine, dans le but de maintenir une concentration sanguine permettant un effet thérapeutique optimal.

Les médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P-450 comprennent les anticonvulsivants (p. ex., la phénytoïne), les antiarythmiques (p. ex., le disopyramide, la mexilétine, la quinidine, la tocaïnide et la propafénone), les antiœstrogènes (p. ex., le tamoxifène et le torémifène), les antipsychotiques (p. ex., l'halopéridol), les anticoagulants oraux (p. ex., la warfarine), les antifongiques (p. ex., le fluconazole, l'itraconazole et le kétoconazole), les antirétroviraux (p. ex., la zidovudine [AZT], le saquinavir, l'indinavir et l'éfavirenz), les barbituriques, les bêtabloquants, les benzodiazépines (p. ex., le diazépam), les médicaments apparentés aux benzodiazépines (p. ex., le zopiclone et le zolpidem), les inhibiteurs des canaux calciques (p. ex., le diltiazem, la nifédipine et le vérapamil), le

chloramphénicol, la clarithromycine, les corticostéroïdes, les glucosides cardiotoniques, le clofibrate, les contraceptifs oraux, la dapsonne, la doxycycline, les œstrogènes, la gestrinone, les hypoglycémifiants oraux (p. ex., les sulfonylurées), les immunosuppresseurs (p. ex., la cyclosporine et le tacrolimus), l'irinotécan, la lévothyroxine, le losartan, les analgésiques narcotiques, la méthadone, le praziquantel, les progestines, la quinine, le riluzole, les antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₃ (p. ex., l'ondansétron), les statines métabolisées par l'isoenzyme CYP3A4, la télithromycine, la théophylline, les thiazolidinediones (p. ex., la rosiglitazone) et les antidépresseurs tricycliques (p. ex., l'amitriptyline et la nortriptyline).

Une fois terminé le traitement par RIFADIN, la posologie de ces médicaments doit de nouveau être ajustée.

Autres interactions

Une diminution de la concentration d'atovaquone et une augmentation de la concentration de rifampine ont été observées lors de l'emploi de l'atovaquone et de RIFADIN en concomitance.

L'emploi du kétoconazole et de la rifampine en concomitance s'est traduit par une diminution de la concentration sérique de ces 2 agents. L'administration concomitante de rifampine et d'énalapril a pour sa part entraîné une diminution de la concentration de l'énalaprilate, métabolite actif de l'énalapril. Lorsque l'état clinique du patient le commande, on doit procéder à un ajustement des posologies.

L'administration d'un antiacide avec de la rifampine peut réduire l'absorption de cette dernière. Le patient doit attendre au moins 1 heure après avoir pris sa dose quotidienne de rifampine avant de prendre un antiacide.

Le probénécide et le cotrimoxazole ont entraîné des augmentations de la concentration sanguine de rifampine.

L'administration concomitante de RIFADIN et de l'association saquinavir-ritonavir accroît le risque d'effets hépatotoxiques. Par conséquent, l'emploi de RIFADIN est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent un traitement par cette association de produits (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

L'administration de rifampine avec de l'halothane ou de l'isoniazide accroît le risque d'effets hépatotoxiques. On doit donc éviter d'administrer RIFADIN, qui contient de la rifampine, en concomitance avec de l'halothane. Les personnes qui prennent de la rifampine et de l'isoniazide doivent faire l'objet d'une étroite surveillance à l'égard des effets hépatotoxiques (voir la section MISES EN GARDE).

L'administration concomitante de sulfasalazine et de rifampine peut amener une baisse de la concentration plasmatique de sulfapyridine. Cet effet est peut-être attribuable à une transformation des bactéries du côlon qui provoquent la décomposition de la sulfasalazine en sulfapyridine et en méosalazine.

Interactions avec les analyses de laboratoire

Il a été démontré que la rifampine, aux concentrations thérapeutiques, interférait avec les méthodes classiques de dosage microbiologique des folates sériques et de la vitamine B₁₂. Par conséquent, lorsqu'on administre de la rifampine, on doit envisager d'employer d'autres méthodes de dosage pour mesurer la concentration de ces éléments.

L'administration de rifampine peut en outre entraîner des anomalies temporaires dans les résultats des épreuves d'exploration de la fonction hépatique (p. ex., élévation de la concentration sérique de bilirubine, excrétion anormale de la BSP, et perturbation des taux de phosphatases alcalines et de transaminases sériques), de même qu'une baisse de l'excrétion biliaire des produits de contraste utilisés pour visualiser la vésicule. Par conséquent, les épreuves d'évaluation de la fonction hépatique et les épreuves de visualisation de la vésicule biliaire doivent être effectuées avant que le patient ne prenne sa dose matinale de RIFADIN.

La rifampine peut provoquer une induction enzymatique susceptible d'augmenter le métabolisme des substrats endogènes, notamment des hormones surrénales, les hormones thyroïdiennes et la vitamine D.

Des patients traités par la rifampine ont présenté des réactions croisées et des résultats faussement positifs lors du dépistage urinaire des opiacés au moyen de tests fondés sur la méthode d'interaction cinétique des microparticules en solution (KIMS), notamment les systèmes de dosage immunologique Abuscreen OnLine[®] de Roche Diagnostics). Le recours à un test de confirmation, notamment le couplage chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse, permettra de distinguer la rifampine des opiacés.

EFFETS INDÉSIRABLES

RIFADIN (rifampine) est généralement bien toléré aux doses recommandées.

Sang et lymphes : Des cas de thrombocytopénie, de purpura, de leucopénie, d'anémie hémolytique (pouvant être liée à des réactions d'hypersensibilité) et de baisse du taux d'hémoglobine ont été observés. La thrombocytopénie, s'accompagnant ou non d'un purpura, est survenue lorsque RIFADIN et l'éthambutol étaient administrés en concomitance selon un schéma posologique intermittent à raison de 2 doses élevées par semaine.

Des cas de thrombocytopénie ont été observés, principalement dans le cadre d'un traitement intermittent comportant l'administration de fortes doses, mais aussi après la reprise d'un traitement interrompu. La thrombocytopénie survient rarement lorsqu'on administre le médicament quotidiennement et qu'on exerce une surveillance adéquate. Elle disparaît si on met fin au traitement dès l'apparition d'un purpura.

- On a également rapporté de rares cas de coagulation intravasculaire disséminée.
- De très rares cas d'agranulocytose ont aussi été signalés.
- On a occasionnellement observé des cas d'éosinophilie liés à des réactions d'hypersensibilité au médicament.

Système endocrinien : On a également rapporté de rares cas d'insuffisance surrénale chez les patients dont la fonction surrénale est altérée.

Vision : Des troubles de la vision ont été signalés.

- On a occasionnellement observé des cas de conjonctivite liés à des réactions d'hypersensibilité au médicament.

Appareil digestif : Des brûlures d'estomac, des douleurs épigastriques, des nausées, des vomissements, des flatulences, des crampes, un inconfort abdominal et de la diarrhée ont été signalés chez certains patients.

On a occasionnellement observé des cas de stomalgie et de glossalgie liés à des réactions d'hypersensibilité au médicament.

Fonctions hépatique et biliaire : On a signalé, mais rarement, des cas d'hépatite ou encore des cas de syndromes apparentés à l'état de choc accompagnés d'une atteinte hépatique et de résultats anormaux aux épreuves d'exploration fonctionnelle hépatique. On a également observé des anomalies passagères dans les résultats des épreuves d'exploration fonctionnelle hépatique (p. ex., augmentation de la bilirubinémie et de la concentration sérique de BSP, de phosphatases alcalines et de transaminases, surtout au cours des premières semaines du traitement (voir la section PRÉCAUTIONS)).

Quelques cas d'ictère accompagnés d'atteintes hépatocellulaires ont été signalés chez des patients qui recevaient RIFADIN. Chez certains des patients dont les anomalies ne sont pas réapparues pendant un certain temps, le traitement a pu être repris sous surveillance étroite en laboratoire.

Système immunitaire : Des réactions immunologiques (y compris anaphylaxie/réaction anaphylactique) avec essoufflement, une respiration sifflante, une baisse de la tension artérielle et un état de choc sont survenus dans le cadre d'un traitement intermittent.

Occasionnellement, des réactions d'hypersensibilité telles que prurit, urticaire, éruptions cutanées, réactions pemphigoïdes, éosinophilie, stomalgie, glossalgie, conjonctivite, anémie hémolytique aiguë et insuffisance rénale aiguë (causée généralement par une nécrose tubulaire aiguë ou une néphrite interstitielle aiguë) ont été observées.

Épreuves de laboratoire : On a signalé une baisse de la tension artérielle (associée à des réactions d'hypersensibilité).

Infections et infestations : Bien qu'il ait été démontré que *Clostridium difficile* était sensible *in vitro* à la rifampine, des cas de colite pseudomembraneuse ont été observés lors de l'administration de rifampine (et d'autres antibiotiques à large spectre). On doit donc soupçonner une telle affection chez les patients qui souffrent de diarrhée associée à la prise d'antibiotiques (voir la section PRÉCAUTIONS).

Parmi les autres réactions survenues dans le cadre d'un traitement intermittent, mentionnons un syndrome grippal/grippe (pouvant comprendre des épisodes de fièvre/pyrexie, des frissons, des céphalées, des étourdissements, des ostéoalgies et un malaise).

Le syndrome grippal/grippe peut également apparaître lorsque la rifampine est prise de façon irrégulière par le patient ou si on reprend une administration quotidienne après un congé thérapeutique. Il se produit rarement durant un traitement quotidien bien supervisé.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie/diminution de l'appétit

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Des cas d'œdème du visage et des extrémités ont été rapportés.

Appareil locomoteur et tissu conjonctif : De rares cas de myopathie ont également été notés. Des douleurs osseuses (pouvant être liées à des réactions d'hypersensibilité) ont été signalées.

Système nerveux : Des céphalées, de la somnolence, de la fatigue, de l'ataxie, des étourdissements, des troubles de la concentration, de la confusion mentale, des psychoses, des modifications du comportement, de la faiblesse musculaire, de la fièvre, des douleurs dans les extrémités et des engourdissements généralisés ont été rapportés.

La poursuite ou la reprise du traitement par la rifampine après l'apparition d'un purpura a entraîné des hémorragies cérébrales et même des décès.

Fonction rénale et appareil urinaire : Des élévations du taux d'azote uréique sanguin et du taux d'acide urique sérique ont été rapportées. On a en outre observé, mais rarement, une hémolyse, une hémoglobinurie, une hématurie, une néphrite interstitielle, une insuffisance rénale, une nécrose tubulaire aiguë et une insuffisance rénale aiguë.

Ces effets sont généralement considérés comme étant des réactions d'hypersensibilité. Ils surviennent habituellement au cours d'un traitement intermittent ou à la reprise d'un traitement interrompu de façon intentionnelle ou accidentelle, et qui comportait l'administration quotidienne du médicament; ils disparaissent lorsqu'on cesse d'administrer la rifampine et qu'on instaure un traitement approprié.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : Les troubles menstruels suivants ont également été signalés : métrorragies, microrragies, aménorrhée, prolongation du cycle menstruel et de la menstruation.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : On a signalé des cas d'essoufflement/dyspnée et de respiration sifflante généralement liés à des réactions d'hypersensibilité.

Peau et tissus sous-cutanés : Les réactions cutanées attribuables à la rifampine sont bénignes et spontanément résolutives, et ne semblent pas être des réactions d'hypersensibilité. Habituellement, elles consistent en des bouffées vasomotrices et en une démangeaison

s'accompagnant ou non d'éruptions cutanées (prurit/éruption cutanée prurigineuse). Des réactions cutanées plus graves pouvant être attribuées à un phénomène d'hypersensibilité/dermatite allergique sont possibles, mais elles sont peu fréquentes. On a également rapporté de rares cas d'érythème polymorphe, y compris le syndrome de Stevens–Johnson, d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et de vascularite. On a occasionnellement observé des cas de prurit, d'urticaire, d'éruptions cutanées et de réactions pemphigoïdes liés à des réactions d'hypersensibilité au médicament.

Aucun essai clinique ne permet de conclure que RIFADIN pourrait exercer des effets nocifs sur le système cochléo-vestibulaire.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Troubles congénitaux, familiaux et génétiques :

- Porphyrie

Vision :

- Changement de couleur des larmes

Appareil digestif :

- Troubles gastro-intestinaux

Épreuves de laboratoire :

- Augmentation de la créatininémie, augmentation de l'activité des enzymes hépatiques
- Augmentation de la bilirubinémie, augmentation de l'activité de l'aspartate aminotransférase et de l'alanine aminotransférase

Appareil locomoteur et tissu conjonctif :

- Faiblesse musculaire

Troubles psychiatriques :

- Trouble psychotique

Troubles liés à la grossesse, à la puerpéralité et à la périnatalité :

- Hémorragie post-partum, hémorragie fœto-maternelle.

Fonction rénale et appareil urinaire :

- Chromaturie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

- Changement de la couleur des expectorations

Peau et tissus sous-cutanés :

- Réaction cutanée, changement de la couleur de la sueur
- Syndrome de symptômes de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome de DRESS) (voir MISES EN GARDE).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

La dose létale ou toxique minimale n'a pas été établie. Par contre, on a relevé des cas de surdosage aigu non fatal causé par l'ingestion de doses de rifampine allant de 9 à 12 g. Des cas de surdosage fatal ont également été rapportés chez des adultes après l'administration de doses se situant entre 14 à 60 g. La prise d'alcool ou la présence d'antécédents de consommation excessive d'alcool a été mise en cause dans certains surdosages fatals et non fatals.

Des enfants âgés entre 1 et 4 ans ont été victimes d'un surdosage non fatal après avoir reçu 1 ou 2 doses de rifampine à raison de 100 mg/kg.

Signes et symptômes

Des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, du prurit, des céphalées et une léthargie croissante surviennent habituellement peu de temps après le surdosage par la rifampine; en présence d'une hépatopathie grave, une perte de conscience est possible. On remarque une coloration brun-rouge ou orangée de la peau, de l'urine, de la sueur, de la salive, des larmes et des selles, dont l'intensité varie selon la quantité de médicament ingérée. L'apparition d'un œdème facial ou périorbitaire a été signalée chez des enfants. On a rapporté des cas d'hypotension, de tachycardie sinusale, d'arythmie ventriculaire, de convulsions et d'arrêt cardiaque, dont certains ont provoqué la mort.

Une hypertrophie du foie, pouvant s'accompagner de sensations douloureuses à la palpation, peut survenir dans les quelques heures suivant un surdosage important; il peut se produire une élévation du taux de bilirubine, et un ictère peut apparaître rapidement. L'atteinte hépatique peut être plus prononcée chez les patients qui présentaient déjà une dysfonction du foie. Les autres paramètres physiques demeurent à toutes fins pratiques normaux. Des effets directs sur le système hématopoïétique, sur les taux d'électrolytes et sur l'équilibre acido-basique sont peu probables.

Traitement

Dans les cas de surdosage aigu à la suite d'une prise du médicament par voie orale, l'administration de charbon activé peut être envisagée. On recommande d'appliquer des mesures de soutien générales et de traiter les symptômes de façon individuelle, dès leur apparition.

Il peut également être nécessaire d'administrer un antiémétique pour maîtriser les nausées et les vomissements importants. Par ailleurs, l'induction d'une diurèse (comportant une mesure de la consommation et de l'excrétion des liquides) est indiquée pour favoriser l'excrétion du médicament. Une hémodialyse peut être recommandée chez certains patients. On ne connaît aucun antidote spécifique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Traitement de la tuberculose

Adultes

La dose unique quotidienne recommandée est de 600 mg. En cas d'intolérance, la dose quotidienne peut être réduite à 450 mg. Chez les patients qui présentent un dysfonctionnement hépatique, on ne doit pas excéder une dose quotidienne de 8 mg/kg. On recommande une posologie de 10 mg/kg par jour chez les personnes âgées et les personnes de constitution frêle.

Enfants

La dose recommandée est de 10 à 20 mg/kg et ne doit pas excéder 600 mg/jour. Il n'existe aucune donnée permettant de déterminer la dose appropriée chez les enfants de moins de 5 ans.

Dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, RIFADIN (rifampine) doit être utilisé en concomitance avec au moins un autre antituberculeux. Le traitement doit généralement être poursuivi jusqu'à ce que la conversion bactérienne soit établie et qu'on ait observé une amélioration clinique maximale.

Pour assurer une absorption optimale, RIFADIN doit être pris à jeun (1 heure avant le petit déjeuner).

Prophylaxie contre *H. influenzae* de type b

Adultes	600 mg aux 24 heures, pendant 4 jours
Enfants (\geq 1 mois)	20 mg/kg (jusqu'à 600 mg) aux 24 heures, pendant 4 jours
Nouveau-nés (< 1 mois)	10 mg/kg aux 24 heures, pendant 4 jours

Prophylaxie contre *N. meningitidis*

Adultes :	600 mg aux 12 heures, pendant 2 jours
Enfants (\geq 1 mois)	10 mg/kg (jusqu'à 600 mg) aux 12 heures, pendant 2 jours
Nouveau-nés (<1 mois)	5 mg/kg aux 12 heures, pendant 2 jours

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

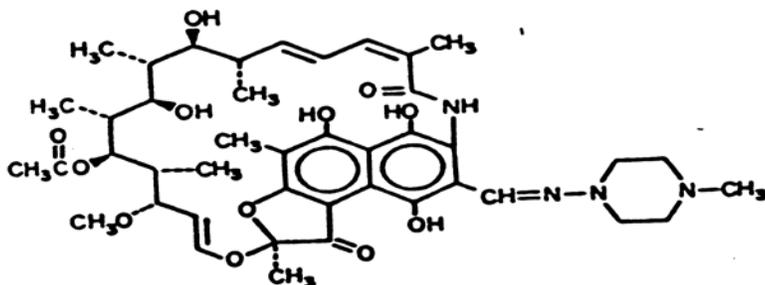
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : rifampine

Dénomination chimique : 5,6,9,17,19,21-hexahydroxy-23-méthoxy-2,4,12,16,18,20, 22-hetaméthyl-8-[N-(4-méthyl-1-pipérazinyl)formimidoyl]-2,7-(époxy-pentadéca[1,11,13]trienimino)naphtho[2,1-b]furan-1,11(2H)-dione 21-acétate

Formule brute : $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$

Formule développée :



Poids moléculaire : 822,94

Description : RIFADIN se présente sous la forme d'une poudre cristalline, insipide, de couleur orange ou rouge-brun. Il est très soluble dans le chloroforme et le chlorure de méthylène, facilement soluble dans l'alcool méthylique et l'acétate d'éthyle, et faiblement soluble dans l'acétone et l'eau. Son point de fusion se situe entre 183 et 188 °C.

PRÉSENTATION

Chaque capsule renferme 150 mg (capsule marron opaque et écarlate opaque) ou 300 mg (capsule marron opaque et écarlate opaque) de RIFADIN (rifampine).

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, D&C rouge n° 28, dioxyde de titane, encre blanche, FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 40, gélatine et stéarate de magnésium. Sans tartrazine.

Offerts en flacons de 100 capsules.

MICROBIOLOGIE

Activité antimycobactérienne

La concentration minimale inhibitrice de RIFADIN (rifampine) *in vitro* à l'égard de *Mycobacterium tuberculosis* varie considérablement selon la technique utilisée. La rifampine, en concentrations de 0,005 à 0,02 µg/mL, a permis d'inhiber 20 souches de *Mycobacterium tuberculosis* dans un bouillon 7H-9 contenant du Tween 80, alors que des concentrations de 4 à 8 fois plus élevées ont permis de tuer la totalité ou la quasi-totalité des inoculats. Dans le même milieu sans Tween 80, ainsi que sur l'agar-agar 7H-10, le même résultat a pu être obtenu en utilisant des concentrations de rifampine de 16 à 64 fois plus élevées (Lorian et Finland, 1969). Le tableau suivant présente la sensibilité à la rifampine de diverses mycobactéries typiques et atypiques dans le milieu de Dubos.

IN VITRO

ACTIVITÉ DE LA RIFAMPINE SUR DES SOUCHES DE MYCOBACTÉRIES DANS LE MILIEU DE DUBOS

SOUCHE	CMI µg/mL	SOUCHE	CMI µg/mL
<i>M. tuberculosis</i> H ₃₇ Rv	0,2	<i>M. smegmatis</i> ATCC 607	100
<i>M. tuberculosis</i> H ₃₇ Ra	0,2	<i>M. smegmatis</i> 63	200
<i>M. tuberculosis</i> Abate	0,2	<i>M. chelonae</i> NCTC 946	100
<i>M. tuberculosis</i> Schiava	0,1	<i>M. phlei</i> 54	0,1
<i>M. bovis</i> Vallée	0,1	<i>M. phlei</i> Timoteo	0,1
<i>M. avium</i> BCG	0,05	<i>M. thamnopheos</i>	0,1
<i>M. avium</i> Poulet T ₃	10	<i>M. marinum</i>	0,1
<i>M. avium</i> Bang	0,1	<i>M. ranae</i> (fortuitum)	100
<i>M. avium</i> Faisan ₂	5	<i>M. kansasii</i>	0,5
<i>M. avium</i> Faisan ₄	2	<i>M. scrofulaceum</i>	0,2
<i>M. avium</i> Kirchenberg	20	<i>M. intracellulare</i>	0,1

Mécanismes de résistance

Il a été démontré que l'incidence de résistance primaire à la rifampine dans le traitement de la tuberculose n'excédait pas 0,4 % (Hobby et coll., 1970).

On a observé que les taux de mutation de *M. tuberculosis* et de *M. kansasii* variaient entre 10⁻⁵ et 10⁻⁷, et que les mutants sélectionnés étaient résistants à environ 10, 50 et 200 fois la CMI de la rifampine. Ces valeurs relativement élevées montrent que la résistance à la rifampine est du même type que la résistance à la streptomycine. La rifampine utilisée en monothérapie dans la tuberculose humaine caractérisée par une population bactérienne supérieure à 10⁻⁷ est donc associée à un risque élevé de sélection de micro-organismes résistants à la rifampine en raison de son action bactéricide sur la population sensible à cet antibiotique (Manten et coll., 1969). Des mycobactéries résistantes à 80 µg/mL ont été observées chez des patients traités pour la

tuberculose. Des souches résistantes sont parfois isolées chez des patients recevant diverses associations médicamenteuses.

On n'a observé aucune résistance croisée entre la rifampine et les antituberculeux connus ou les antibiotiques autres que les dérivés de la rifamycine.

PHARMACOLOGIE

Absorption

La rifampine est bien absorbée dans le tractus gastro-intestinal. Chez des adultes sains, on observe une variation interindividuelle considérable des concentrations sanguines maximales, qui atteignent en moyenne de 7 à 10 µg/mL en l'espace de 2 à 4 heures après l'administration d'une dose de 600 mg par voie orale. La prise d'aliments en même temps que la rifampine réduit son absorption.

On a noté une accumulation de RIFADIN (rifampine) après l'administration de doses multiples de 10 mg/kg/jour chez des nouveau-nés. L'atteinte de la concentration sanguine maximale a semblé retardée chez les nouveau-nés, ce qui n'a pas été le cas chez les enfants de moins de 18 mois. On suppose que le médicament est éliminé moins facilement chez le nouveau-né, probablement en raison du faible flux biliaire pendant les premiers jours de vie. Chez tous ces nourrissons et enfants, les concentrations sériques moyennes de rifampine étaient de 1/3 à 1/10 des concentrations observées chez les adultes qui recevaient la même dose, toutes proportions gardées (Acocella et coll., 1969).

La rifampine est absorbée plus rapidement lorsqu'elle est administrée une heure avant les repas. Les données suivantes sont tirées d'une publication de Furesz et coll. en 1967.

CONCENTRATIONS SÉRIQUES DE RIFAMPINE (µg/mL) APRÈS UNE PRISE UNIQUE DE 150 mg PAR VOIE ORALE

N° du patient	N ^{bre} D'HEURES APRÈS L'ADMINISTRATION					
	2		4		6	
	À jeun	Après le repas	À jeun	Après le repas	À jeun	Après le repas
1	0,37	0	0,32	0	0	0,90
2	2,70	0	1,37	1,60	0,49	1,30
3	1,55	0	0,75	0,14	0,20	0,31
4	1,82	0	1,02	0	0,34	0,16
5	1,77	1,65	0,86	1,00	0,19	0,21

Distribution

La rifampine, qui se distribue dans l'organisme entier, est décelable dans de nombreux organes et liquides organiques, y compris le liquide céphalorachidien. Les plus fortes concentrations se trouvent dans le foie et la bile. La rifampine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 80 %. Dans sa majeure partie, la fraction de rifampine non liée ne subit pas d'ionisation et diffuse donc librement dans les tissus.

Demi-vie biologique

Chez les patients sains, la demi-vie sérique de la rifampine est d'environ 3 heures après l'administration d'une dose de 600 mg par voie orale, et peut atteindre 5,1 heures après l'ingestion d'une dose de 900 mg. L'obstruction des voies biliaires prolonge la demi-vie, alors qu'une obstruction rénale ne semble avoir aucun effet sur ce paramètre. L'administration de doses répétées se traduit par une baisse de la demi-vie, qui varie alors en moyenne entre 2 et 3 heures. L'insuffisance rénale n'influe pas sur la demi-vie de la rifampine lorsque celle-ci est administrée à une dose quotidienne ne dépassant pas 600 mg; il n'est donc pas nécessaire de procéder à un ajustement de la posologie. La demi-vie de la rifampine administrée à raison de 720 mg par jour à des patients présentant une insuffisance rénale n'a pas été établie. Pour des renseignements sur l'emploi de la rifampine chez les personnes souffrant d'insuffisance hépatique, consulter la section MISES EN GARDE.

LE TABLEAU SUIVANT RÉSUME LA DEMI-VIE
DANS DIVERS CONTEXTES

<u>SUJETS</u>	<u>DOSE</u>	<u>DEMI-VIE BIOLOGIQUE</u>	
Adultes sains*	300 mg	de 1 à 3 heures	
Obstruction du canal cholédoque** (1 patient)	300 mg	14 heures avant l'intervention	
	300 mg	de 4 à 5 heures après l'intervention	
Anurie**			
	Patient n° 1	300 mg	3,1 heures
	Patient n° 2	300 mg	2,8 heures
Patient n° 3	300 mg	1,8 heures	
37 enfants***	10 mg/kg		
12 enfants***	20 mg/kg	de 1,2 à 5,6 heures	

* L. Dettli, 1968; ** P. Spring, 1968; *** B. Krauer, 1968.

Excrétion

La rifampine est éliminée du sang à parts égales dans les urines et les fèces sous forme inchangée et sous forme métabolisée. Environ la moitié de la proportion de la dose administrée qui est éliminée par la bile se retrouve sous forme inchangée. Le rapport entre la proportion du médicament éliminée sous forme inchangée et celle qui est éliminée sous forme de métabolites est moins élevé dans les urines que dans la bile.

En présence d'insuffisance rénale totale, le médicament est excrété en totalité dans la bile.

Chez l'homme, le principal métabolite est la désacétyl-rifampine, qui est biologiquement active. Son excrétion semble être un processus qui change continuellement dans le temps, comme le démontre le tableau suivant. Y sont présentées les concentrations de désacétyl-rifampine dans les liquides organiques après l'administration par voie intraveineuse d'une dose de 300 mg de ¹⁴C-rifampine chez un patient atteint d'une fistule biliaire (Keberle et coll., 1968).

Source	N ^{bre} d'heures après l'administration	Pourcentage de radioactivité totale dans les échantillons recueillis sous forme de :	
		Rifampine	Désacétyl-rifampine
Plasma	0,5 heure	93 %	5 %
	1 heure	77 %	12 %
	3 heures	62 %	18 %
Bile	de 1 à 1,5 heure	39 %	49 %
	de 3 à 3,5 heures	14 %	58 %
	de 4 à 4,5 heures	8 %	79 %
	de 0 à 24 heures	43 % de la dose radioactive administrée se trouve dans la bile	
Urines	de 0 à 4 heures	69 %	17 %
	de 0 à 24 heures	21 % de la dose radioactive administrée se trouve dans les urines	

L'activité antimycobactérienne de la rifampine n'est pas sensiblement modifiée sous l'effet de la désacétylation dans l'organisme. Dans le milieu de Kirschner, la CMI de la rifampine à l'égard de *M. tuberculosis* se situait entre 0,1 et 2 µg/mL.

Passage transplacentaire de la rifampine

La rifampine a été administrée par voie orale chez 20 femmes en fin de grossesse, à raison de 300 mg (de 3,75 à 5,00 mg/kg) à intervalles de huit à 12 heures pendant diverses périodes. Des échantillons de sang maternel et fœtal ont été prélevés au moment de l'accouchement. Dans cinq cas, on a aussi prélevé du liquide amniotique. La rifampine (détectée par dosage microbiologique) a rapidement traversé la barrière placentaire et le chorion, puisqu'elle était présente en grandes quantités dans le sang fœtal et le liquide amniotique. La concentration de rifampine dans le sang maternel était plus élevée que les valeurs connues chez les sujets de sexe masculin. On a conclu que l'élimination du médicament est plus lente chez le fœtus que chez la

mère. Néanmoins, la quantité de rifampine décelée dans le sang fœtal est toujours inférieure à la quantité décelée dans le sang maternel; à la suite de dosages itératifs, on a évalué le rapport à 1:3 (Termine et coll., 1970).

TOXICOLOGIE

La toxicité de RIFADIN (rifampine) a été déterminée chez diverses espèces d'animaux de laboratoire. Des doses de rifampine administrées par voie orale sur des périodes de 2 à 26 semaines ont été tolérées de façon satisfaisante par la souris, le rat, le lapin et le macaque de Buffon, mais pas par le chien ni par le macaque rhésus. Ces doses étaient au moins dix fois plus élevées que la dose thérapeutique recommandée chez l'homme.

Toxicité aiguë

Au bout de cinq jours, la DL 50 est la suivante chez la souris, le rat et le lapin :

Espèce	Voie d'administration	N ^{bre} de doses différentes	N ^{bre} d'animaux/dose	DL 50 (mg/kg)	Limites de confiance à 95 % (mg/kg)
Souris	i.p.	4	20	621	595 à 647
Souris	orale	5	22	858	829 à 888
Rat	i.p.	5	16	533	515 à 552
Rat	orale	6	10	1668	1303 à 2135
Lapin	orale	1	8	1550	---

DL 50 déterminée selon la méthode statistique de Litchfield et de Wilcoxon
i.p. - intrapéritonéale (Serralunga, 1967)

La rifampine administrée en concomitance avec de l'isoniazide ou de l'acide para-aminosalicylique à des souris ou à des rats, ou avec du sulfate de streptomycine à des rats, n'a pas été associée à un accroissement de la toxicité aiguë de ces médicaments.

Toxicité subaiguë

Le macaque de Buffon, le chien et la souris ont reçu des doses de rifampine administrées par voie orale pendant des périodes variant de 1 à 13 semaines, alors que chez le rat, les doses ont été administrées à la fois par voie orale et par voie intrapéritonéale pendant des périodes de même durée. On n'a pas observé d'effets indésirables chez les souris qui recevaient des doses de rifampine allant jusqu'à 100 mg/kg ni chez les rats qui recevaient, par voie orale, des doses de 100 mg/kg. De même, des doses de 100 mg/kg administrées par voie parentérale n'ont pas entraîné d'effets indésirables chez le rat.

Chez le chien, des doses de 100 mg/kg administrées par voie orale se sont avérées toxiques. On a observé chez ces animaux des anomalies du comportement et de l'état physique de même que des anomalies dans les résultats des explorations fonctionnelles rénales et hépatiques et des formules leucocytaires. Après 4 à 6 semaines de traitement, 50 % des animaux traités étaient

morts; l'autopsie a révélé des signes de leucopénie, d'ictère, d'ascite, d'entérite et de dégénérescence hépatique et rénale. La présence d'un ictère et d'une dégénérescence rénale modérée a également été notée chez les animaux restants. Des anomalies sporadiques du comportement ainsi que de légères modifications des concentrations de transaminases, de phosphatases alcalines et de protéines ont été enregistrées après l'administration d'une dose quotidienne de rifampine de 25 mg/kg pendant une période de 4 à 13 semaines. Les doses de moins de 25 mg/kg/jour n'ont entraîné aucun effet toxique.

Des études à court terme (de 4 à 13 semaines) chez le macaque de Buffon ont fait ressortir de légères modifications des adipocytes et des foyers sublobulaires de nécrose dispersés dans le foie de certains animaux; cependant, ce phénomène n'a pu être lié de façon précise à l'administration du médicament.

Une perte modérée d'appétit et de poids est survenue chez certains singes ayant reçu 105 mg/kg sur une période de 90 jours; le médicament n'a causé aucun autre effet toxique apparent.

Pendant une période de 30 jours, on a administré à des rats de la rifampine, seule ou en association avec de l'éthambutol, de l'isoniazide, de l'acide para-aminosalicylique ou du sulfate de streptomycine, à des doses proposées pour des essais cliniques chez l'humain. Il est ressorti de ces expériences que le rat peut tolérer de façon satisfaisante des doses de rifampine administrées par voie orale en monothérapie ou en association, sans manifester d'effets indésirables importants.

Toxicité chronique

Rat

Dans le cadre d'études de toxicité chronique chez le rat d'une durée de six mois et portant sur des doses de rifampine pouvant atteindre 200 mg/kg/jour, on n'a observé aucun effet sur le poids corporel ni sur les paramètres hématologiques et pathologiques (macroscopiques et microscopiques).

Chien

Les effets toxiques observés lors des études à court terme se sont aussi manifestés lors des études d'une durée de six mois. L'administration par voie orale de doses de 25 ou de 50 mg/kg/jour a entraîné des vomissements, de l'anorexie, de la diarrhée, une légère dépression et une ataxie; trois animaux sont morts pendant les sept premières semaines de traitement. On a noté une augmentation des concentrations de transaminases sériques et de phosphatases alcalines ainsi que de la rétention de bromesulfonephtaléine, alors que les concentrations d'albumine, de protéines totales, d'érythrocytes et d'hémoglobine ont diminué. Les examens à l'œil nu et histomorphologiques ont révélé la présence d'entérite hémorragique et de dégénérescence du foie et du rein chez les animaux qui avaient reçu 25 ou 50 mg/kg/jour, mais pas chez ceux qui recevaient 12,5 mg/kg/jour.

Macaque de Buffon

Lors d'une étude d'une durée de six mois, on a administré des doses de 15, de 45, de 75 et de 105 mg/kg/jour par voie orale à des macaques de Buffon. Certains singes ont manifesté des vomissements et de la léthargie au début du traitement. Les résultats du profil hématologique, des épreuves de biochimie clinique et des analyses d'urines ont été les mêmes chez les animaux traités et les animaux témoins, exception faite d'un singe qui avait reçu la dose de 105 mg/kg/jour et chez qui on a observé une élévation de la concentration des phosphatases alcalines. Les examens macroscopiques et microscopiques des animaux sacrifiés n'ont révélé aucun signe d'effet toxique général consécutif à l'administration du médicament.

Macaque rhésus

Pendant les 30 premiers jours d'une étude de 18 mois, des doses de 40, de 80 et de 120 mg/kg de rifampine administrées par voie orale à des macaques rhésus ont entraîné des signes de néphrotoxicité. Des examens du rein ont révélé la présence de nombreuses caractéristiques de glomérulonéphrite aiguë ou subaiguë, ce qui témoigne d'un effet sur les organes cibles. Cet effet sur le rein semblable aux effets sur les organes cibles semble spécifique du macaque rhésus, puisque le macaque de Buffon, qui a été étudié pendant une période plus longue, n'a pas montré de tels signes de toxicité.

Une autre étude menée chez le macaque de Buffon a montré que des doses de 40, de 80 et de 120 mg/kg administrées par voie orale n'ont pas entraîné d'effet sur le rein, organe cible, ni d'autres effets indésirables liés au médicament.

Carcinogène

On ne dispose d'aucune donnée relative au pouvoir de carcinogène, de mutagenèse et aux troubles de la fertilité à long terme chez les humains. Quelques cas d'accélération de la croissance de carcinomes pulmonaires ont été signalés, mais aucune relation causale avec le médicament n'a été établie. Une augmentation de l'incidence d'hépatomes est survenue chez des souris femelles (provenant d'une lignée d'individus particulièrement sujets aux hépatomes spontanés) auxquelles on avait administré de la rifampine durant 60 semaines à des doses de 2 à 10 fois supérieures à la dose quotidienne moyenne administrée à l'humain, et qu'on avait gardées par la suite en observation pendant 46 semaines. On n'a noté aucun effet carcinogène chez des souris mâles de la même lignée, ni chez des souris d'autres lignées ou chez des rats traités dans un contexte expérimental similaire.

On a constaté que la rifampine pouvait exercer un effet immunosuppresseur chez les lapins, les souris, les rats, les cobayes, les lymphocytes humains *in vitro* et les humains. On a en outre démontré que la rifampine exerçait une activité antitumorale *in vitro*.

Mutagenèse

Dans le cadre d'études menées *in vitro*, on a constaté un accroissement de la fréquence des aberrations chromosomiques dans des lymphocytes obtenus de patients traités à l'aide

d'associations de rifampine, d'isoniazide et de pyrazinamide, et d'associations de streptomycine, de rifampine, d'isoniazide et de pyrazinamide.

Aucun effet mutagène attribuable à la rifampine n'a été observé chez les bactéries, ni chez *Drosophila melanogaster* ni chez les souris. Lorsqu'on a incorporé de la rifampine à des cultures cellulaires de sang entier, on a relevé un accroissement de nombre de cassures de chromatides.

Toxicité fœtale et potentiel tératogène

Souris

Aucun effet toxique sur la mère n'a été noté chez des souris gravides à qui on avait administré des doses de 50 à 200 mg/kg de rifampine par voie orale. On a noté une diminution du poids moyen du fœtus chez les animaux qui recevaient 150 mg/kg par voie orale de même qu'une incidence de 4 % de fœtus exencéphales. Une augmentation de l'incidence de résorption et une diminution du nombre de fœtus ont été associées à la dose de 200 mg/kg administrée par voie orale. Des anomalies du squelette caractérisées par l'absence d'ossification se sont aussi produites à la dose de 200 mg/kg. Aux doses de 50 à 100 mg/kg et de 150 à 200 mg/kg administrées par voie orale, une fissure palatine, dont la fréquence était proportionnelle à la dose, a été observée chez 0,6 % à 0,72 % et chez 3,69 % à 18,2 % des animaux, respectivement.

Rat

Un effet toxique a été observé chez la mère à des doses de 200 mg/kg et plus administrées par voie orale. Les doses de 100 et de 200 mg/kg administrées par voie orale ont été associées à une réduction du nombre de fœtus et du poids fœtal et à une augmentation de la résorption. On a rencontré des cas de spina bifida après l'administration de doses de 150 mg/kg par voie orale; l'incidence de cette anomalie tératogène augmentait proportionnellement à la dose. À la dose de 200 mg/kg, on a noté des cas de rachischisis dans la région lombo-sacrée et de développement incomplet des centres d'ossification, surtout des sternèbres.

Lors d'une étude, après l'administration de rifampine à des doses de 200 mg/kg, on a décelé une microcéphalie chez 0,4 % des fœtus et une microphthalmie chez 1,2 % des fœtus.

L'administration de doses de 50 et de 100 mg/kg à des rates gravides pendant le dernier tiers de la gestation n'a eu aucun effet indésirable sur l'allaitement ou sur les petits allaités.

Lapin

L'administration de doses de rifampine de 200 et de 300 mg/kg/jour a été associée à un taux élevé de mortalité chez les petits des lapines, alors que l'administration par voie orale de doses de 75 et de 150 mg/kg a été associée à des effets toxiques, notamment l'anorexie, la perte pondérale et l'avortement, chez des lapines gravides. Des effets embryotoxiques entraînant une résorption accrue ont été mis en évidence après l'administration par voie orale de doses de 150 mg/kg. Aucune malformation majeure attribuable au médicament n'a été notée chez cette espèce.

RÉFÉRENCES

1. Acocella, G. *et al.*: Kinetics in the newborn and infant of the antibiotic Rifampicin administered in single and multiple doses. 6th Int. Congr. of Chemother. Tokyo, 10-15 Aug. 1969.
2. Acocella, G.: Clinical pharmacokinetics of Rifampicin, *Clinical Pharmacokinetics*, 3, 108-127, 1978.
3. Bate, J., Cole, A.J.L.: Rifampicin and the assay of folate and Vitamin B₁₂, *Med Lab Tech*, 31, 199-203, 1974.
4. Brickner, P.W.: Rifampin: Clinical Studies with a New Antibiotic, *J. Clin. Pharmacol.*, 9, 243-250, (July-August) 1969.
5. Dettli, L.: The pharmacokinetics of Rimactane in patients with normal liver and kidney function. A Symposium on Rimactane, Basle, Nov. 1, 1968.
6. Dezulian, M.: Subacute toxicity test on rabbits with AF/AMP perorally, (unpublished report, 1966a).
7. Dezulian, M.: Subacute toxicity test with rifamycin AF/AMP in the dog, (unpublished report, 1966b).
8. Dezulian, M.: Chronic toxicity test in dogs with rifaldazine (rifamycin AMF) given by oral route, (unpublished report, 1966c).
9. Dickinson, J.M.: The suitability of new drugs for intermittent chemotherapy of tuberculosis. An experimental study, *Scand. J. Resp. Dis. Suppl.* 69, 91-98, 1969.
10. Furesz, S. *et al.*: Rifampicin: a new rifamycin III, Absorption, distribution and elimination in man, *Arzneimittel-Forsch.*, 17, 534-537, 1967.
11. Gelber, R.H. *et al.*: The effect of rifampicin on Dapsone metabolism, *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, 18, 330-334, 1975.
12. Girling, D.J.: Adverse reactions to rifampicin in antituberculosis regimens, *J. Antimicrob. Chemother.*, 3, 115-132, 1977.
13. Grumbach, F., Rist, N.: Activité antituberculeuse expérimentale de la rifampicine, dérivé de la rifamycine SV, (Ref. Tuberc.) (Paris), 31, 749-762, 1967.

14. Hobby, G.L. *et al.*: Primary Resistance: a continuing study of drug resistance in tuberculosis in a veteran population within the United States, VIII Sept. 1965 to Sept. 1969, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 102, 347-355, 1970.
15. Hobby, G.L. *et al.*: *In vitro* activity of rifampin against the H37RV strain of mycobacterium tuberculosis, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 99, 453, 1969.
16. Hunter, J.: Enzyme Induction and Medical Treatment, *J. Roy. Coll. Phycns. Lond.*, 8(2), 163-174, (January 1974).
17. Hussels, H., Kroening, U., and Magdorf, J.: Ethambutol and Rifampicin Serum Levels in children: Second report on the combined Administration of Ethambutol and Rifampicin, *Pneumonologie*, 149, 31-38, 1973.
18. Karlson, A.G.: Comparison of three mediums for rifampin susceptibility test of mycobacteria, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 101, 765-767, 1970.
19. Keberle, H. *et al.*: The metabolic fate of Rimactane in the animal and in man. A Symposium on Rimactane. Basle, Nov. 1, 1968.
20. Lorian, V. and Finland, M.: *In vitro* effect of rifampin on mycobacteria, *Appl. Microbiol. (USA)*, 17:2, 202-207, 1969.
21. Lyons, R.W.: Correspondence: Orange contact lenses from Rifampin, *N. Engl. J. Med.*, 372-373, Feb. 15, 1979.
22. Manten, A. *et al.*: Development of drug resistance of rifampicin, *Chemotherapy (Basle)*, 14, 93, 1969.
23. Michot, F., Burgi, M., and Buttner, J.: Rimactane (Rifampicine) and Anticoagulant Treatment, *Schweiz. Med. Wschr.*, 100, 583-584, 1970.
24. Nitti, V. *et al.*: Activity of rifampicin in experimental tuberculosis of the guinea pig, *Chemotherapia*, 12, 369-400, 1967.
25. Nocke-Finck, L., Breuer, H., and Reimers, D.: Wirkung von Rifampicin auf den Menstruationszyklus und die Ostrogenausscheidung bei Einnahme oraler Kontrazeptiva, *Dtsch. Med. Wschr.*, 98, 1521-1523, 17 Aug. 1973, (English Abstract: page 1521).
26. O'Reilly, R.A.: Interaction of Sodium Warfarin and Rifampin. Studies in Man, *Annals of Internal Medicine*, 81, 337-340, 1974.

27. Peters, U., Hausamen, T.-U., and Grosse-Brockhoff, F.: The Influence of Tuberculostatic Treatment on the Blood Dgitoxin Level, *Verhandl. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 80, 1533, 1974.
28. Reimers, D.: Rifampicin and Ovulation Inhibitors, Presented: 64th Meeting of Professional Society of Lung and Bronchial Specialists, Berlin, Feb. 19, 1973.
29. Serralunga, M.G.: Rifamycin AF/AMP - Acute toxicity in three species: mouse, rat (i.p and p.o.) and rabbit (p.o.), (Unpublished report, 1967).
30. Spring, P.: The pharmacokinetics of Rimactane in patients with impaired liver and kidney function. A Symposium on Rimactane, Nov. 1, 1968.
31. Sylvalhti, E.K.G.: Half-life of tolbutamide in patients receiving tuberculostatic agents, *Scand. J. Resp. Dis. Suppl.* 88, 1974.
32. Termine, A. and Santuari, E.: Transplacental transfer of rifampicin, *Chem. Abstracts* 72, 195, 1970.
33. Tuchmann-Duplessis: Report on a teratological study of rifamycin (Rimactane) N 41 166E. Unpublished report, 1968.
34. Vorherr, H.: Drug Excretion in Breast Milk, *Postgrad. Med.*, 56(4), 97-104, October 1974.
35. Walter, J.E. *et al.*: 30-Day oral administration in the rat - Rifampin (alone). Unpublished report, 1969.
36. Walter, J.E. and Diener, R.M.: 12 month interim toxicity report: oral administration in the rat. Unpublished report, 1970.
37. Warner, S.D.: Twelve-month chronic oral toxicity test of Rifampin (3(4-methyl-piperazinyl iminomethyl) rifamycin SV) in cynomolgus and rhesus monkeys. Unpublished report, 1970a.
38. Warner, S.D.: Twelve-month chronic oral toxicity test of Rifampin (3(4-methyl-piperazinyl iminomethyl) rifamycin SV) in the rhesus monkey (macaca mulatta). Unpublished report, 1970b.
39. Wehrli, W. *et al.* Action of rifamycins on RNA polymerase, *Biochem. Biophys. Acta.*, 157:215-217, 1968.
40. Wolinsky, E. *et al.*: *In vitro* and *in vivo* activity of rifampin on atypical mycobacteria, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 101:994-995, 1970.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

RIFADIN

Capsules de rifampine, 150 mg et 300 mg

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **RIFADIN** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. 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 **RIFADIN**.

Pour quoi RIFADIN est-il utilisé?

Les capsules de Rifadin contiennent un médicament appelé rifampine. Il appartient au groupe de médicaments appelé antibactériens.

Les capsules de Rifadin sont utilisées pour le traitement des infections bactériennes suivantes :

- la tuberculose (TB), avec d'autres médicaments.

Les capsules de Rifadin peuvent aussi être utilisées pour contrer les infections suivantes :

- la méningite (infection des membranes du cerveau et de la moelle épinière);
- l'*haemophilus influenza* (la grippe).

Les médicaments antibactériens comme Rifadin traitent seulement les infections d'origine bactérienne. Ils ne traitent pas les infections virales comme le rhume. Il est possible que vous vous sentiez mieux dès le début du traitement, mais il faut tout de même utiliser Rifadin exactement selon les directives qui vous sont données. Une mauvaise utilisation ou une surutilisation de Rifadin pourrait provoquer la croissance de bactéries survivant au Rifadin (résistance). Cela signifie que Rifadin pourrait ne plus fonctionner pour vous dans le futur. Ne partagez pas vos médicaments.

Comment RIFADIN agit-il?

Il agit en tuant les bactéries qui causent des infections.

Quels sont les ingrédients de RIFADIN?

Ingrédients médicinaux : chaque capsule renferme de la rifampine.

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, D&C rouge n° 28, dioxyde de titane, encre blanche, FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 40, gélatine et stéarate de magnésium. Sans tartrazine.

RIFADIN est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Capsules, 150 mg et 300 mg.

Ne prenez pas RIFADIN si :

- Vous êtes allergique (hypersensible) à
 - la rifampine ou à des antibiotiques dérivés de la rifamycine;
 - tout autre ingrédient contenu dans les capsules de Rifadin (voir les ingrédients contenus dans Rifadin)
- Vous présentez un ictère associé à une diminution de l'excrétion de bilirubine
- Vous allaitez
- Vous prenez une association de saquinavir-ritonavir contre une infection par le VIH
- La personne prenant ce médicament est un bébé prématuré ou un nouveau-né

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre RIFADIN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous avez des problèmes de foie
- Vous avez des problèmes de rein
- Vous avez le diabète. Votre diabète pourrait devenir difficile à maîtriser pendant que vous prenez ce médicament
- Votre poids est insuffisant ou vous souffrez de malnutrition
- Vous portez des lentilles de contact. Prendre des capsules de Rifadin pourrait teindre de vos lentilles de contact souples de façon permanente
- Vous êtes atteint de porphyrie (un trouble génétique lié à une enzyme qui affecte la peau ou le système nerveux)
- La personne prenant ce médicament est un enfant
- Vous utilisez une méthode de contraception hormonale. L'efficacité de la méthode de contraception pourrait diminuer. Il pourrait être nécessaire d'utiliser une autre méthode de contraception.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.

Autres mises en garde à connaître :

Analyses sanguines

Votre médecin devra faire analyser votre sang avant que vous preniez ce médicament. Cela l'aidera à savoir si des changements surviennent dans votre sang après la prise de ce médicament. Il serait aussi possible que vous ayez à passer des analyses sanguines régulières afin de surveiller le fonctionnement de votre foie.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.

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

- Les antiacides utilisés pour l'indigestion. Prenez Rifadin au moins une heure avant de prendre des antiacides.
- Les médicaments contre l'hypertension (p. ex. : inhibiteurs de l'ECA, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II).
- Les médicaments pour les problèmes de cœur ou la régulation du rythme cardiaque (p. ex., le disopyramide, la mexilétine, la quinidine, la tocaïnide et la propafénone).
- Les médicaments utilisés pour fluidifier le sang, comme la warfarine.
- Les médicaments pour abaisser le taux de cholestérol (p. ex., les statines, les clofibrates).
- Les médicaments contre les troubles de la pensée, appelés antipsychotiques, comme l'halopéridol.
- Les médicaments pour calmer ou réduire l'anxiété (hypnotiques, anxiolytiques).
- Les médicaments pour vous aider à dormir (barbituriques).
- Les médicaments contre l'épilepsie, comme la phénytoïne.
- Certains médicaments utilisés pour la dépression, comme l'amitriptyline et la nortriptyline.
- Le riluzole, utilisé contre les maladies neuromotrices.
- Certains médicaments utilisés contre les infections virales comme la zidovudine, l'indinavir, l'éfavirenz et le saquinavir.
- Les médicaments utilisés contre les infections fongiques (p. ex., les antifongiques comme le fluconazole, l'itraconazole et le kétoconazole).
- Les médicaments utilisés contre les infections bactériennes (les antibiotiques comme la télichromycine, la clarithromycine, la doxycycline).
- Les médicaments utilisés pour supprimer votre système immunitaire, comme la cyclosporine et le tacrolimus.
- Le praziquantel, utilisé contre les infections par le ver solitaire.
- L'atovaquone, utilisé contre la pneumonie.
- Certains médicaments hormonaux (œstrogènes, hormones multisystémiques, progestatifs), dont les pilules anticonceptionnelles (contraceptifs oraux).
- Certains médicaments hormonaux (antioœstrogènes) utilisés contre le cancer du sein ou l'endométriome, comme le tamoxifène et le torémifène.
- La lévothyroxine (hormone thyroïde) utilisée pour les problèmes de la thyroïde.
- L'irinotécan, utilisé contre le cancer.
- Les médicaments utilisés pour la douleur comme la codéine, la morphine, le fentanyl ou la péthidine.
- Les corticostéroïdes utilisés contre l'inflammation, comme l'hydrocortisone, le bétaméthasone et la prednisolone.
- La méthadone, utilisée pour le sevrage de l'héroïne.
- Les médicaments contre le diabète.
- Les médicaments utilisés pour relâcher les muscles avant une intervention chirurgicale (anesthésiques), comme l'halothane.
- Certains médicaments utilisés contre les nausées ou les vomissements, comme l'ondansétron.
- La quinine, utilisée contre la malaria.
- La théophylline, utilisée contre la respiration sifflante ou les difficultés respiratoires.

Comment prendre RIFADIN :

Prenez Rifadin à jeun. Cela signifie au moins une heure avant le déjeuner.

Dose habituelle :**Traitement de la tuberculose**

Adultes : 600 mg en une seule dose quotidienne. On pourrait avoir besoin de réduire la dose pour certains patients. Suivez les conseils de votre médecin sur la façon de prendre RIFADIN, le moment où le prendre et la durée pendant laquelle vous devez le prendre.

Enfants (≥ 5 ans) : 10 à 20 mg/kg sans excéder 600 mg/jour.

Phophylaxie contre *H. influenza* de type b

Adultes :	600 mg toutes les 24 heures pendant 4 jours
Enfants (≥ 1 mois) :	20 mg par kilogramme (jusqu'à 600 mg) toutes les 24 heures pendant 4 jours
Nouveau-nés (< 1 mois) :	10 mg par kilogramme toutes les 24 heures pendant 4 jours

Prophylaxie contre *N. meningitidis*

Adultes :	600 mg toutes les 12 heures pendant 2 jours
Enfants (≥ 1 mois) :	10 mg par kilogramme (jusqu'à 600 mg) toutes les 12 heures pendant 2 jours
Nouveau-nés (< 1 mois) :	5 mg par kilogramme toutes les 12 heures pendant 2 jours

Surdosage :

Si vous prenez plus de capsules de Rifadin que vous ne le devriez, dites-le à un médecin ou rendez-vous au service des urgences d'un hôpital immédiatement. Apportez l'emballage de médicaments. Cela indiquera au médecin quel médicament vous avez pris.

Vous pourriez vous sentir malade (nausées), être malade (vomissements), avoir mal à l'estomac, sentir des démangeaisons ou éprouver un mal de tête. Vous pourriez aussi vous sentir fatigué, somnolent ou étourdi, ou avoir la tête qui tourne. D'autres signes de surdosage sont notamment l'enflure du visage, des yeux ou des paupières, un rythme cardiaque accéléré ou irrégulier, des convulsions et une crise cardiaque.

Si vous croyez avoir pris trop de RIFADIN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptôme.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Cependant, si c'est presque le moment de prendre votre dose suivante, omettez la dose oubliée. Ne prenez pas une dose double pour compenser les capsules oubliées.

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

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

Vous pourriez remarquer une couleur orange ou rougeâtre dans votre urine, votre sueur, vos mucosités (expectorations), votre salive ou vos larmes. Ceci est plutôt courant et vous n'avez pas à vous en inquiéter. Toutefois, la couleur rouge pourrait teindre vos lentilles de contact souples de façon permanente. La couleur rouge des larmes peut durer un certain temps après l'arrêt de la prise de Rifadin.

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
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
RARE Vous présentez une réaction allergique. Les signes sont notamment : une éruption cutanée, des problèmes pour avaler ou respirer, une respiration sifflante, une enflure des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue.			✓
Vous présentez des symptômes comme une diarrhée grave (sanglante ou liquide) avec ou sans fièvre, une douleur ou de la sensibilité abdominale, vous pourriez avoir une colite (inflammation de l'intestin) à Clostridium difficile.			✓
Vous avez de la fièvre, votre peau ou le blanc de vos yeux est jaunâtre, vous êtes fatigué ou faible ou malade, vous avez un malaise, vous n'avez pas d'appétit (anorexie), vous vous sentez malade (nausées), vous êtes malade (vomissements). Ceci pourrait être des signes de problèmes au foie.			✓

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
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) pouvant aller jusqu'à la mort avec toute combinaison d'éruption rouge qui démange comportant des cloques et une desquamation de la peau ou des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales. Il est souvent accompagné de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs au corps ou aux articulations. Votre urine pourrait être en quantité moindre ou foncée, et votre peau ou vos yeux pourraient être jaunes.			✓
Il est possible que vous ayez des bleus plus facilement qu'à l'habitude. Vous pourriez aussi présenter une éruption douloureuse de taches rouge foncé sous la peau, qui ne disparaissent pas lorsque vous appuyez dessus (purpura). Ceci pourrait être dû à un problème de sang grave.			✓
Vous avez des frissons, de la fatigue, une peau anormalement pâle, de l'essoufflement, un rythme cardiaque accéléré ou de l'urine foncée. Ceci pourrait être le signe d'un type grave d'anémie.			✓
Vous avez du sang dans votre urine, ou une augmentation ou une diminution de la quantité d'urine que vous produisez. Vous pourriez aussi être enflé, particulièrement aux jambes, aux chevilles ou aux pieds. Ceci pourrait être dû à de graves problèmes de reins.			✓
Vous avez un mal de tête soudain et intense. Ceci pourrait être le signe de saignement dans votre cerveau.			✓
Essoufflement et respiration sifflante.			✓
Vous êtes désorienté ou somnolent, votre peau est froide et moite, vous avez une dépression respiratoire légère ou de la difficulté à respirer, vos battements de cœur sont très rapides et votre peau est plus pâle qu'à la normale. Cela pourrait être le signe d'un choc.			✓

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
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
Vous contractez des infections plus facilement qu'à l'habitude. Les signes sont notamment la fièvre, le mal de gorge et les ulcères dans la bouche. Ceci pourrait être dû à une faible numération de globules blancs.			✓
Votre nez, vos oreilles, vos gencives, votre gorge, votre peau ou votre estomac saignent. Les signes de cela sont notamment une sensibilité et une enflure de votre estomac, des taches pourpres sur votre peau et des selles noires ou goudronneuses.			✓
Des problèmes mentaux accompagnés de pensées inhabituelles et de visions étranges (hallucinations).		✓	
Des symptômes pseudogrippaux comme des frissons, de la fièvre, des maux de tête, des étourdissements et des douleurs aux os.		✓	
Rougeurs de la peau ou démangeaisons.	✓		
Cycles menstruels irréguliers.	✓		
Diarrhée ou malaise gastrique.	✓		
Perte de l'appétit (anorexie).	✓		
Maux de tête.	✓		

En cas de symptôme ou de malaise pénible 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.

Signalement des effets secondaires

Pour déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

- consultez la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet secondaire en ligne, par courrier ou par télécopieur;
- composez sans frais le 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.

Conservation :

Conserver entre 15 et 30 °C.

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

Pour en savoir davantage au sujet de RIFADIN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez 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 (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant, www.sanofi.com, ou vous pouvez l'obtenir en téléphonant au 1-800-265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision 7 mars 2017