

MONOGRAPHIE

Pr RIFATER®

(120 mg de rifampine, 50 mg d'isoniazide et 300 mg de pyrazinamide)

Norme-fabricant

Comprimé à association médicamenteuse fixe

Antibiotique antituberculeux

sanofi-aventis Canada Inc.
2150, boul. Saint-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8

Date de révision :
11 mars 2009

N° de contrôle de la présentation : 126678

MONOGRAPHIE

Pr RIFATER®

(120 mg de rifampine, 50 mg d'isoniazide et 300 mg de pyrazinamide)

Comprimés à association médicamenteuse fixe

Antibiotique antituberculeux

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Action

RIFATER (rifampine, isoniazide, pyrazinamide) est un antibactérien à association médicamenteuse fixe qui contient 120 mg de rifampine, 50 mg d'isoniazide et 300 mg de pyrazinamide, et qui est destiné au traitement de la tuberculose. La rifampine, l'isoniazide et le pyrazinamide sont des agents bactéricides exerçant une action sur le micro-organisme responsable de la tuberculose à la fois à l'intérieur et à l'extérieur des cellules.

La rifampine inhibe l'activité de l'ARN-polymérase ADN-dépendante dans les cellules sensibles. Plus précisément, elle 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. L'isoniazide détruit les bacilles tuberculeux en croissance en inhibant la synthèse des acides mycoliques. Le mode d'action du pyrazinamide est quant à lui inconnu. *In vitro* et *in vivo*, cet agent n'est actif qu'en milieu légèrement acide.

Pharmacocinétique

Des essais de pharmacocinétique menés chez des volontaires sains ont montré que la biodisponibilité des trois ingrédients actifs de RIFATER était comparable, qu'ils soient administrés individuellement, mais de façon concomitante, ou sous la forme de comprimés de RIFATER.

Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre, obtenues après l'administration de doses quotidiennes uniques de 4 à 7 comprimés de RIFATER à des tuberculeux, sont les suivantes :

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'isoniazide, de la rifampine et du pyrazinamide

	Demi-vie (h)	C _{max} (mg/L)	T _{max} (h)	SSC (mg/L·h)
Isoniazide	2,5	7,6	1,5	34,2
Rifampine	2,0	9,5	2,2	47,9
Pyrazinamide	7,7	41,7	1,8	509,4

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

RIFATER (rifampine, isoniazide, pyrazinamide) est indiqué pour la phase initiale du traitement de courte durée de la tuberculose pulmonaire. Au cours de cette phase, dont la durée devrait être de 2 mois, RIFATER devrait être administré tous les jours. Lorsque c'est indiqué, on peut envisager d'ajouter d'autres antituberculeux, tels que la streptomycine et/ou l'éthambutol, au traitement.

Après la phase initiale du traitement par RIFATER, on doit poursuivre l'administration de rifampine et d'isoniazide durant au moins 4 mois. On doit prolonger le traitement en présence d'expectorations ou encore si une culture met en évidence la présence de bacilles tuberculeux, s'il y a présence de micro-organismes résistants ou si le patient est séropositif pour le VIH. Lorsqu'on obtient des cultures positives de façon répétée au cours du traitement, on doit procéder à des épreuves de sensibilité aux antibiotiques.

Dans le contexte du traitement de la tuberculose, les cellules résistantes, présentes en petit nombre parmi un grand nombre de cellules sensibles, peuvent rapidement devenir prédominantes. Comme une résistance peut survenir rapidement, on doit procéder à des épreuves de sensibilité lorsqu'on obtient des cultures positives de façon répétée au cours du traitement. Avant de commencer ce dernier, on doit procéder à des épreuves bactériologiques, des frottis ou des cultures afin de confirmer la sensibilité du micro-organisme à la rifampine, à l'isoniazide et au pyrazinamide; on doit refaire ces épreuves tout au long du traitement afin d'évaluer la réaction au médicament. Si les résultats obtenus révèlent une résistance à l'un des principes actifs de RIFATER et que le patient ne réagit pas favorablement à son traitement, on doit modifier le schéma posologique.

L'emploi de RIFATER est déconseillé chez l'enfant (voir les sections **PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

CONTRE-INDICATIONS

RIFATER (rifampine, isoniazide, pyrazinamide) est contre-indiqué chez les patients qui possèdent des antécédents d'hypersensibilité à la rifampine, à l'isoniazide, au pyrazinamide ou à un autre des ingrédients du produit.

RIFATER est également contre-indiqué en présence des états suivants : altération grave de la fonction hépatique, survenue antérieure de réactions indésirables graves à l'isoniazide, telles qu'une fièvre médicamenteuse, des frissons ou de l'arthrite, hépatopathie aiguë, quelle qu'en soit l'étiologie, et goutte aiguë.

L'emploi de RIFATER en concomitance avec l'association saquinavir-ritonavir est également contre-indiqué (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

MISES EN GARDE

RIFATER (rifampine, isoniazide, pyrazinamide) contient trois médicaments ayant tous été associés à l'apparition d'une dysfonction hépatique.

Maladies associées à *Clostridium difficile*

Des cas de maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'emploi de bon nombre d'antibiotiques, y compris RIFATER. La MACD pourrait être de gravité variable, pouvant aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. C'est pourquoi il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de syndrome colectasique ou de perforation du côlon après avoir reçu un antibiotique. Des cas de MACD ont été signalés jusqu'à 2 mois après l'administration du traitement antibiotique.

Les antibiotiques peuvent altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, lesquelles contribuent à la survenue de MACD. La MACD, qui peut être réfractaire aux antibiotiques, est une cause fréquente de morbidité et de mortalité.

En cas de MACD présumée ou confirmée, on doit instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins de MACD répondent généralement bien à un simple arrêt du traitement antibiotique non dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, on doit envisager l'administration de liquides, d'électrolytes et d'un supplément protéique, ainsi qu'une antibiothérapie dont l'efficacité clinique contre *Clostridium difficile* est reconnue. Selon le tableau clinique, on doit procéder à une évaluation chirurgicale, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves (voir la section **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Isoniazide

Une hépatite grave et voire fatale peut survenir lorsqu'on administre de l'isoniazide, et ce, même après de nombreux mois de traitement. Le risque d'hépatite varie selon l'âge du patient. Les taux de morbidité approximatifs mesurés par groupe d'âge sont les suivants : 0 pour 1000 chez les moins de 20 ans, 3 pour 1000 chez les 20 à 34 ans, 12 pour 1000 chez les 35 à 49 ans, 23 pour 1000 chez les 50 à 64 ans et 8 pour 1000 chez les 65 ans et plus. De plus, la consommation quotidienne d'alcool accroît le risque d'hépatite. Il n'existe pas de données précises permettant d'établir le taux de létalité chez les patients présentant une hépatite attribuable à un traitement par l'isoniazide; cependant, une étude de pharmacovigilance menée par le *U.S. Public Health Service* a révélé que sur 13 838 personnes ayant pris de l'isoniazide, 174 avaient souffert d'une hépatite et 8 d'entre elles sont décédées.

En raison des risques liés au traitement, les personnes qui prennent de l'isoniazide doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, et on doit les rencontrer tous les mois. On note une élévation de la concentration sérique des transaminases chez environ 10 % à 20 % d'entre elles; cet accroissement survient habituellement au cours des premiers mois de traitement, mais peut se produire à n'importe quel moment. Généralement, la concentration des transaminases redevient normale même si on poursuit l'administration du médicament, mais dans certains cas, une dysfonction hépatique évolutive s'installe. On doit demander aux personnes prenant de l'isoniazide de signaler sans délai tout symptôme avant-coureur d'hépatite, tel que la fatigue, la faiblesse, les malaises, l'anorexie, les nausées et les vomissements. Si de tels symptômes se manifestent ou si on décèle des signes évoquant la possibilité d'une altération de la fonction hépatique, on doit suspendre l'administration d'isoniazide sans délai, la poursuite du traitement dans un tel contexte ayant entraîné une aggravation des troubles hépatiques.

Si on interrompt l'administration d'isoniazide chez un tuberculeux, on doit faire appel à un autre traitement médicamenteux approprié. Si on doit recommencer à administrer de l'isoniazide, on ne doit le faire qu'après la disparition des symptômes et le retour à la normale des résultats des épreuves de laboratoire. On doit alors administrer une très petite dose du médicament, l'augmenter graduellement, et mettre fin au traitement sans délai au moindre signe de réapparition des troubles hépatiques. Chez les personnes présentant une hépatopathie aiguë, on doit différer le traitement.

Avant d'instaurer un traitement par l'isoniazide, et périodiquement par la suite, on doit procéder à un examen ophtalmologique (entre autres à une ophtalmoscopie), et ce, même en l'absence de troubles visuels manifestes.

Rifampine

L'administration de rifampine a entraîné des cas de dysfonction hépatique. Des décès associés à un ictère sont survenus chez des patients souffrant d'une affection hépatique et chez des patients prenant de la rifampine avec d'autres agents hépatotoxiques. Le risque étant plus grand chez les personnes qui souffrent d'une atteinte hépatique, il faut soupeser les bienfaits en regard des risques d'aggravation de la maladie du foie. 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). Si on observe des signes d'atteinte hépatocellulaire, il faut interrompre l'administration de RIFATER, car il contient de la rifampine.

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.

L'administration de doses élevées de rifampine (supérieures à 600 mg) de même que la prise non quotidienne ou interrompue du médicament ont été associées à une incidence accrue de réactions immunologiques, telles que les réactions anaphylactiques, l'état de choc et l'insuffisance rénale; les troubles hématopoïétiques (thrombocytopénie, leucopénie et anémie hémolytique aiguë); le syndrome grippal (fièvre, frissons, céphalées, étourdissements, douleurs osseuses et malaises); l'essoufflement; ainsi que les réactions cutanées, gastro-intestinales et hépatiques. On doit surveiller étroitement l'état des patients susceptibles d'éprouver des réactions immunologiques. Il faut en outre insister auprès des patients sur l'importance de respecter le schéma posologique prescrit et de ne pas interrompre leur traitement (voir les sections **RÉACTIONS INDÉSIRABLES** et **RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**).

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.

Pyrazinamide

Avant d'instaurer un traitement par le pyrazinamide, on doit mesurer le taux sérique d'acide urique chez le patient et procéder à une exploration fonctionnelle hépatique. Les patients souffrant d'une hépatopathie ou présentant un risque accru d'hépatite d'origine médicamenteuse (p. ex., ceux dont la consommation d'alcool est excessive) doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

Lorsqu'on constate des signes d'atteinte hépatocellulaire ou encore une hyperuricémie accompagnée de goutte articulaire aiguë au cours du traitement par RIFATER, qui contient du pyrazinamide, on doit interrompre ce traitement de façon définitive. La prudence est de mise lorsqu'on administre RIFATER à des patients atteints d'insuffisance rénale (en raison du risque accru d'hyperuricémie) ou ayant des antécédents de goutte. Si l'hyperuricémie accompagnée de goutte articulaire aiguë survient sans qu'on constate de dysfonction hépatique, on peut adopter un autre schéma thérapeutique ne faisant pas appel au pyrazinamide (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

PRÉCAUTIONS

Généralités

RIFATER (rifampine, isoniazide, pyrazinamide) doit être utilisé avec prudence chez les personnes présentant des antécédents de diabète sucré, le traitement pouvant se révéler plus compliqué dans un tel contexte.

Avant d'instaurer un traitement par RIFATER, et périodiquement au cours de ce dernier, on doit déterminer la formule sanguine complète du patient, procéder à une exploration fonctionnelle hépatique (p. ex., bilirubinémie, excrétion de la bromo-sulfone-phtaléine [BSP], ainsi que taux des phosphatases alcalines et des transaminases sériques) et mesurer l'uricémie. Étant donné que RIFATER peut entraîner une élévation temporaire des taux de transaminases et de bilirubine, on doit prélever le sang nécessaire aux premières analyses biochimiques visant à établir les valeurs de départ avant de l'administrer (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions avec les analyses de laboratoire**).

Parce qu'il contient de la rifampine, RIFATER peut donner une coloration rougeâtre à l'urine, à la sueur, aux expectorations et aux larmes. On doit prévenir les patients de cette possibilité afin de leur épargner une anxiété inutile. On doit aussi informer les patients que les lentilles de contact souples peuvent être tachées de façon permanente.

Isoniazide :

Au premier signe d'hypersensibilité, on doit interrompre tout traitement médicamenteux et évaluer l'état du patient.

Une prédisposition accrue à la neuropathie périphérique (polynévrite se caractérisant, entre autres, par une paresthésie, une faiblesse musculaire et une diminution des réflexes ostéotendineux) a été constatée chez certains groupes de patients, notamment les adolescents, les femmes enceintes ou qui allaitent, les personnes âgées, les « acétylateurs lents », les alcooliques, les diabétiques, les personnes porteuses du VIH, ainsi que celles qui souffrent de malnutrition, d'insuffisance rénale ou de troubles convulsifs. On doit user de prudence lorsqu'on administre de l'isoniazide aux patients présentant cette

prédisposition, car ils pourraient également avoir besoin d'un supplément de pyridoxine (vitamine B₆) au cours du traitement afin de prévenir la neuropathie (voir les sections **RÉACTIONS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **PHARMACOLOGIE**).

L'administration d'isoniazide doit se faire sous étroite surveillance dans les cas suivants :

1. Personnes prenant de la phénytoïne (diphénylhydantoïne) en concomitance. L'isoniazide peut réduire l'excrétion de la phénytoïne ou encore augmenter ses effets. Pour éviter une intoxication par la phénytoïne, on doit ajuster de façon appropriée la posologie de cet anticonvulsivant.
2. Personnes consommant de l'alcool quotidiennement. L'ingestion quotidienne d'alcool peut accroître la fréquence des cas d'hépatite attribuable à l'isoniazide.
3. Personnes souffrant d'une hépatopathie chronique ou encore d'une dysfonction rénale grave.
4. L'administration de médicaments par voie intraveineuse est un facteur associé à un risque accru d'hépatite.
5. Les femmes de race noire ou d'origine hispanique sont plus exposées au risque d'hépatite.
6. Les cas d'hépatite associés à l'administration d'isoniazide étant plus fréquents chez les personnes de plus de 35 ans, on recommande de mesurer le taux des transaminases au début du traitement, puis au moins 1 fois par mois au cours du traitement dans ce groupe d'âge (voir la section **MISES EN GARDE**).
7. Des données semblent indiquer que le risque d'hépatite associée à l'administration d'isoniazide pourrait augmenter au cours de la période qui suit l'accouchement.
8. Les personnes porteuses du VIH présentent un risque accru de réactions indésirables attribuables à l'isoniazide. Elles doivent donc faire l'objet d'un étroit suivi médical prenant en compte toutes les affections sous-jacentes, telles que l'hépatopathie.

Rifampine :

L'administration de rifampine s'est en outre traduite par un accroissement des besoins en anticoagulants coumariniques. Cet effet n'apparaît qu'au cinquième jour du traitement. La diminution du temps de Quick dure généralement entre 5 et 7 jours. Chez les patients prenant un anticoagulant et de la rifampine en concomitance, il est recommandé de mesurer le temps de Quick quotidiennement ou au besoin pour déterminer la dose d'anticoagulant qu'il convient d'administrer. Cette mesure est particulièrement importante au moment d'amorcer ou d'interrompre le traitement par la rifampine.

On doit informer la patiente traitée par la rifampine que cet agent peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux et qu'elle doit envisager l'adoption d'une autre méthode contraceptive.

Pyrazinamide :

Le pyrazinamide inhibe l'excrétion rénale des urates, ce qui entraîne fréquemment une hyperuricémie qui est généralement asymptomatique. Si l'hyperuricémie s'accompagne de goutte articulaire aiguë, on doit interrompre l'administration de RIFATER, car il contient du pyrazinamide.

Utilisation au cours de la grossesse

Effets tératogènes :

RIFATER n'a fait l'objet d'aucune étude sur la reproduction animale. On ne sait donc pas s'il peut nuire au fœtus lorsqu'on l'administre à une femme enceinte. Par conséquent, il ne doit être administré au cours de la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

Isoniazide

On a signalé des cas d'effet embryocide chez des rates et des lapines à qui on avait administré de l'isoniazide par voie orale au cours de la période de gestation; on n'a toutefois observé aucune anomalie congénitale reliée à l'isoniazide dans le cadre d'études sur la reproduction menées chez des mammifères (souris, rats et lapins). Comme RIFATER contient de l'isoniazide, on ne doit le prescrire au cours de la grossesse que lorsqu'il est nécessaire sur le plan thérapeutique. On doit évaluer si les bienfaits possibles d'un traitement préventif l'emportent sur les risques pour le fœtus. On doit généralement instaurer un traitement prophylactique après l'accouchement, la mère courant alors un risque accru de contracter la tuberculose.

Rifampine

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 les effets de cet agent, administré seul ou en association avec d'autres antituberculeux, sur le fœtus humain. Un accroissement du nombre de malformations congénitales, principalement des cas de spina bifida et de division palatine, a été observé chez les petits de rongeurs qui avaient reçu de la rifampine par voie orale au cours de la période de gestation à raison de 150 à 250 mg/kg/jour. Avant d'administrer RIFATER à une femme capable de procréer, on doit évaluer soigneusement si les bienfaits possibles du traitement l'emportent sur les risques d'effets tératogènes.

Pyrazinamide

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec le pyrazinamide. De plus, on ne sait pas si cet agent peut se révéler néfaste pour le fœtus lorsqu'on l'administre à une femme enceinte. Comme il contient du pyrazinamide, RIFATER ne doit être administré à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité.

Effets non tératogènes :

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

Rifampine

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.

Femmes qui allaitent

Comme la rifampine, l'isoniazide et le pyrazinamide sont excrétés dans le lait maternel, on doit abandonner soit l'allaitement, soit l'administration de RIFATER, après avoir évalué l'importance du médicament pour la mère.

Utilisation chez l'enfant

L'innocuité et l'efficacité de RIFATER n'ont pas été établies chez l'enfant.

Carcinogénèse, mutagenèse et troubles de la fertilité

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.

Isoniazide :

On a signalé des cas de tumeur pulmonaire attribuables à l'isoniazide dans un certain nombre de lignées de souris.

Rifampine :

On ne dispose d'aucune donnée sur le pouvoir carcinogène et mutagène ainsi que sur les troubles de la fertilité associés à l'administration de rifampine à long terme chez les humains. Quelques cas d'accélération de la croissance de carcinomes pulmonaires ont été signalés chez l'humain, 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 particulièrement sujette 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 ensuite gardées en observation pendant 46 semaines. On n'a noté aucun effet carcinogène chez des souris mâles de la même lignée, chez des souris d'autres lignées et 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*.

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

Pyrazinamide :

Dans le cadre d'un essai biologique, visant à déterminer l'activité biologique du pyrazinamide, on a intégré cet agent au régime alimentaire de rats et de souris durant toute leur vie à des concentrations qui pouvaient atteindre 10 000 ppm. On estime ainsi avoir administré une dose quotidienne de 2 g/kg aux souris, soit 40 fois la dose maximale recommandée chez les humains, et de 0,5 g/kg aux rats, soit 10 fois la dose maximale recommandée chez les humains. Le pyrazinamide ne s'est pas révélé carcinogène chez les rats ni chez les souris mâles; on n'a rien pu conclure à ce sujet pour les souris femelles.

L'épreuve d'Ames n'a révélé aucun effet mutagène attribuable au pyrazinamide; ce dernier a cependant produit des aberrations chromosomiques dans des cultures de lymphocytes humains.

Interactions médicamenteuses

Isoniazide :

Inhibition enzymatique : On sait que l'isoniazide inhibe l'activité de certaines enzymes du cytochrome P-450. L'administration de RIFATER, parce qu'il contient de l'isoniazide, en concomitance avec d'autres médicaments métabolisés par ces enzymes peut réduire l'élimination de ces autres médicaments. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit RIFATER avec des médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P-450. Il se peut donc qu'on doive procéder à un ajustement de sa posologie, à l'instauration ou à l'arrêt du traitement par RIFATER, dans le but de maintenir une concentration sanguine de l'agent permettant un effet thérapeutique optimal.

On a constaté que l'isoniazide inhibait le métabolisme des agents suivants : anticonvulsivants (p.ex. la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone et l'acide valproïque), benzodiazépines (p. ex., le diazépam), halopéridol, kétoconazole, théophylline et warfarine. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de ces médicaments si on les administre en concomitance avec RIFATER qui contient de l'isoniazide. L'effet global produit par les actions opposées de la rifampine et de l'isoniazide sur le métabolisme de ces agents est inconnu.

Autres interactions

L'administration d'un antiacide en concomitance avec l'isoniazide peut entraîner une baisse de l'absorption de l'isoniazide. Le même phénomène peut se produire avec l'ingestion d'aliments. Pour prendre sa dose quotidienne d'isoniazide, le patient doit être à jeun; il doit en outre attendre au moins 1 heure avant de prendre un antiacide ou des aliments.

Les corticostéroïdes (p. ex., la prednisolone) peuvent réduire la concentration sérique d'isoniazide en accroissant la vitesse d'acétylation de cet agent ou encore sa clairance rénale. L'acide para-aminosalicylique peut quant à lui entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de l'isoniazide et prolonger la demi-vie d'élimination de ce dernier en lui faisant compétition pour les enzymes responsables de l'acétylation.

Interactions pharmacodynamiques

La consommation quotidienne d'alcool peut être associée à une augmentation de la fréquence des hépatites attribuables à l'administration d'isoniazide. L'isoniazide, lorsqu'on l'administre en concomitance avec de la rifampine, peut accroître les effets hépatotoxiques des deux médicaments. Les personnes qui prennent de la rifampine ainsi que de l'isoniazide, deux agents qu'on retrouve dans RIFATER, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à l'égard des effets hépatotoxiques.

Les effets de la mépéridine (sommolence), de la cyclosérine (étourdissements, somnolence) et du disulfirame (modifications importantes du comportement et troubles aigus de la coordination) sur le SNC peuvent être amplifiés par l'administration concomitante d'isoniazide. En outre, l'administration concomitante d'isoniazide et de lévodopa peut donner lieu à des symptômes indiquant une stimulation excessive des catécholamines (agitation, bouffées vasomotrices, palpitations), ou encore atténuer les effets de la lévodopa.

L'administration d'isoniazide peut provoquer une hyperglycémie et, de ce fait, entraîner une perte de la maîtrise glycémique chez les patients recevant des hypoglycémisants par voie orale.

L'acétylation rapide de l'isoniazide peut donner lieu à des concentrations élevées d'hydrazine et ainsi contribuer à la défluoruration de l'enflurane. On doit surveiller la fonction rénale des patients qui reçoivent de l'isoniazide ainsi que de l'enflurane.

Interactions alimentaires

Comme l'isoniazide exerce une certaine activité inhibitrice sur la monoamine-oxydase, une interaction entre cet agent et les aliments contenant de la tyramine (fromage, vin rouge) peut se produire. Une inhibition de la diamine-oxydase est aussi possible et se traduit par une exacerbation de la réaction (céphalées, transpiration, palpitations, bouffées vasomotrices, hypotension, etc.) aux aliments contenant de l'histamine (p. ex., les thonines, le thon et d'autres poissons tropicaux). Les patients prenant de l'isoniazide doivent éviter de consommer des aliments contenant de la tyramine ou de l'histamine.

Rifampine :

Induction enzymatique : La rifampine entraîne une forte induction de certaines enzymes du cytochrome P-450. L'administration de RIFATER, parce qu'il contient de la rifampine, en concomitance avec d'autres médicaments métabolisés par ces enzymes peut accélérer l'élimination de ces autres médicaments. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit RIFATER avec des médicaments métabolisés par le système

enzymatique du cytochrome P-450. Il se peut donc qu'on doive procéder à un ajustement de sa posologie, à l'instauration ou à l'arrêt du traitement par RIFATER, dans le but de maintenir une concentration sanguine permettant un effet thérapeutique optimal.

Exemples de médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P-450 : les anticonvulsivants (p. ex., la phénytoïne), les antiarythmiques (p. ex., le disopyramide, la mexilétine, la quinidine, la tocainide 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., la zolpidone et le zolpidem), les bloqueurs 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 hypoglycémisants oraux (p. ex., les sulfonurées), les immunosuppresseurs (p. ex., la cyclosporine et le tacrolimus), l'irinotécan, la lévothyroxine, le losartan, la méthadone, les analgésiques narcotiques, le praziquantel, les progestatifs, 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). Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec RIFATER, car ce dernier contient de la rifampine.

Autres interactions

Atovaquone : Une diminution de la concentration d'atovaquone et une augmentation de la concentration de rifampine ont été observées lors de l'emploi de ces deux médicaments en concomitance.

L'emploi du kétoconazole et de la rifampine en concomitance s'est traduit par une diminution de la concentration sérique de ces deux 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 RIFATER et de l'association saquinavir-ritonavir accroît le risque d'hépatotoxicité. Par conséquent, l'emploi concomitant de RIFATER avec l'association saquinavir-ritonavir est contre-indiqué (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 éviter d'administrer RIFATER en concomitance avec de l'halothane. Les personnes qui prennent de la rifampine et de l'isoniazide, deux agents que contient RIFATER, 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.

On doit informer la patiente traitée par RIFATER que cet agent peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux et qu'elle doit envisager l'adoption d'une autre méthode contraceptive.

Interactions avec les analyses de laboratoire

Rifampine :

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 bromo-sulfone-phtaléine [BSP], et perturbation du taux de phosphatase alcaline et des 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 RIFATER.

La rifampine et l'isoniazide peuvent modifier le métabolisme de la vitamine D. Dans certains cas, la baisse des taux de 25 hydroxycholécalférol et de 1,25-dihydroxycholécalférol observée était accompagnée d'une diminution des taux sériques de calcium et de phosphate, ainsi que d'une augmentation de la concentration de la parathormone. La rifampine peut également augmenter le métabolisme des hormones surrénales.

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 le système 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.

Pyrazinamide :

Le pyrazinamide peut interférer avec les analyses d'urine ACETEST® et KETOSTIX® en colorant la solution d'une couleur brun rosé.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables signalées au cours du traitement par RIFATER (rifampine, isoniazide, pyrazinamide) correspondent aux réactions indésirables observées avec chacun des principes actifs employés seuls.

Isoniazide

Les réactions indésirables les plus fréquentes causées par l'isoniazide sont celles qui intéressent le système nerveux et le foie (voir la section **MISES EN GARDE**).

Troubles sanguins et lymphatiques : Agranulocytose, anémie hémolytique, sidéroblastique ou aplasique, thrombocytopénie, éosinophilie et adénopathie (liée à des réactions d'hypersensibilité).

Troubles gastro-intestinaux : Nausées, vomissements, douleurs épigastriques et pancréatite.

Troubles généraux et touchant le point d'administration : Fièvre (liée à des réactions d'hypersensibilité).

Troubles hépatobiliaires : Élévation de la concentration sérique des transaminases (ALT, AST), bilirubinémie, bilirubinurie, ictère et, occasionnellement, hépatite grave pouvant se révéler fatale. Généralement, les symptômes avant-coureurs d'une atteinte hépatique sont les suivants : anorexie, nausées, vomissements, fatigue, malaises et faiblesse. On note une élévation légère et temporaire de la concentration sérique des transaminases chez 10 % à 20 % des personnes qui prennent de l'isoniazide. Cet accroissement survient habituellement au cours des 4 à 6 premiers mois de traitement, mais il peut se produire à n'importe quel moment au cours de ce dernier. Dans la plupart des cas, le taux des transaminases redevient normal sans qu'on ait à interrompre le traitement médicamenteux. Il peut arriver à l'occasion qu'on observe des symptômes révélant une altération progressive de la fonction hépatique. Dans un tel cas, on doit interrompre le traitement sans délai. Le risque d'atteinte hépatique évolutive s'accroît avec l'âge. Ce type d'affection est rare chez les personnes de moins de 20 ans, mais son incidence peut atteindre 2,3 % chez les personnes de plus de 50 ans.

Troubles immunitaires : Réactions d'hypersensibilité, telles que fièvre, éruptions cutanées (morbilliformes, maculo-papuleuses, purpuriques ou exfoliatrices), acné, pemphigus, rash, dermatite exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome lupoïde, adénopathie, vascularite et réactions anaphylactiques.

Troubles métaboliques et nutritionnels : Carence en pyridoxine, pellagre, hyperglycémie et acidose métabolique.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : Syndrome rhumatismal et syndrome lupoïde (en association avec des réactions d'hypersensibilité).

Troubles du système nerveux : L'effet toxique le plus fréquent est une neuropathie périphérique (polynévrite se caractérisant, entre autres, par une paresthésie, une faiblesse musculaire et une diminution des réflexes ostéotendineux). Cet effet, qui varie en fonction de la dose administrée, survient la plupart du temps chez les personnes présentant une prédisposition aux névrites ou une carence en pyridoxine (p. ex, les adolescents, les femmes enceintes ou qui allaitent, les personnes âgées, les « acétylateurs lents », les alcooliques, les diabétiques, les personnes porteuses du VIH, ainsi que celles qui souffrent de malnutrition, d'insuffisance rénale ou de troubles convulsifs); il est généralement précédé de paresthésie dans les pieds et les mains. Son incidence s'accroît chez les « inactivateurs lents » (voir les sections **PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

D'autres effets neurotoxiques ont été notés : convulsions (voir la section **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**), encéphalopathie d'origine médicamenteuse, névrite ophtalmique et atrophie oculaire, altération de la mémoire et psychose d'origine médicamenteuse.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : Gynécomastie.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Acné, syndrome de Stevens-Johnson, pemphigus, rash, dermatite exfoliatrice et éruptions cutanées (morbilliformes, maculo-papuleuses, purpuriques ou exfoliatrices), généralement liés à des réactions d'hypersensibilité.

Troubles vasculaires : Vascularite (liée à des réactions d'hypersensibilité).

Rifampine

Troubles sanguins et lymphatiques : Des cas de thrombocytopenie, s'accompagnant ou non de purpura, 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 thrombocytopenie 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. 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.

Des cas de leucopénie, d'éosinophilie (liée à des réactions d'hypersensibilité), d'anémie hémolytique (possiblement liée à des réactions d'hypersensibilité) et de baisse du taux sanguin d'hémoglobine ont été observés.

On a également rapporté de rares cas de coagulation intravasculaire disséminée et d'hémolyse.

De très rares cas d'agranulocytose ont également été signalés.

Troubles endocriniens : Des troubles menstruels ont été signalés. On a également rapporté de rares cas d'insuffisance surrénale chez les patients dont la fonction surrénale est altérée.

Troubles oculaires : Des troubles de la vision et des cas de conjonctivite (liés à des réactions d'hypersensibilité) ont été signalés.

Troubles gastro-intestinaux : Des brûlures d'estomac, des douleurs épigastriques, de l'anorexie, 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 ou de glossalgie liés à des réactions d'hypersensibilité au médicament.

Troubles généraux et touchant le point d'administration : Des cas d'œdème du visage et des extrémités ont été signalés.

Troubles hépatobiliaires : On a signalé, quoique rarement, des cas d'hépatite ou encore des cas de syndromes apparentés à un état de choc, accompagnés d'une atteinte hépatique et de résultats anormaux aux épreuves d'exploration de la fonction hépatique. 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 bromo-sulfone-phthaléine [BSP], et perturbation du taux de phosphatase alcaline et des transaminases sériques) (voir les sections **MISES EN GARDE** et **Interactions avec les analyses de laboratoire**). Quelques cas d'ictère s'accompagnant de signes d'atteinte hépatocellulaire ont été signalés chez des patients qui recevaient de la rifampine. Chez certains des patients dont les anomalies ne sont pas réapparues pendant un certain temps, le traitement a pu être repris sous étroite surveillance en laboratoire.

Troubles immunitaires : D'autres effets sont également survenus habituellement dans le cadre d'un traitement intermittent, notamment un syndrome grippal (épisodes de fièvre, frissons, céphalées, étourdissements, douleurs osseuses et malaises) et des réactions immunologiques, dont des réactions anaphylactiques avec essoufflement, une respiration sifflante, une baisse de la tension artérielle et un état de choc. Le syndrome grippal peut

aussi se manifester chez le patient qui prend de la rifampine de façon irrégulière ou qui recommence à en prendre de façon quotidienne après une période de sevrage thérapeutique. Ce syndrome survient rarement lorsqu'on administre le médicament quotidiennement et qu'on exerce une surveillance adéquate. En outre, on a occasionnellement observé les réactions d'hypersensibilité suivantes : prurit, urticaire, éruptions cutanées, réactions pemphigoïdes, éosinophilie, stomalgie, glossalgie, conjonctivite, anémie hémolytique et insuffisance rénale aiguë (habituellement attribuable à une nécrose tubulaire aiguë ou à une néphrite interstitielle aiguë).

Infections et infestations : Bien qu'il ait été démontré que *Clostridium difficile* était sensible *in vitro* à la rifampine, des cas de colite pseudo-membraneuse 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 **MISES EN GARDE**).

Évaluations : Des cas de baisse de la tension artérielle ont été observés (liés à des réactions d'hypersensibilité).

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : De rares cas de myopathie ont également été notés, de même que des douleurs osseuses (possiblement liées à des réactions d'hypersensibilité).

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

Troubles de la fonction rénale et de l'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 hémoglobinurie, une hématurie, une néphrite interstitielle, une insuffisance rénale, une insuffisance 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 respiratoires, thoraciques et médiastinaux : On a signalé des cas d'essoufflement et de respiration sifflante généralement liés à des réactions d'hypersensibilité.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Les réactions cutanées attribuables à la rifampine sont bénignes et spontanément résolutes, 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. Des réactions cutanées plus graves pouvant être attribuées à un phénomène d'hypersensibilité

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.

Pyrazinamide

Troubles sanguins et lymphatiques : Le pyrazinamide a entraîné, mais rarement, une thrombocytopénie, s'accompagnant ou non de purpura, et une anémie sidéroblastique avec hyperplasie de la lignée érythroblastique, une vacuolisation des érythrocytes ainsi qu'une augmentation de la concentration de fer sérique. De rares effets sur les mécanismes de coagulation ont aussi été constatés.

Troubles congénitaux familiaux et génétiques : On a signalé de rares cas de porphyrie.

Troubles gastro-intestinaux : Des troubles gastro-intestinaux, soit l'aggravation d'un ulcère gastroduodéal, des nausées, des vomissements et de l'anorexie, ont été signalés.

Troubles généraux et touchant le point d'administration : De rares cas de fièvre ont été signalés. On a également rapporté des cas de malaise.

Troubles hépatobiliaires : Le principal effet indésirable du pyrazinamide est de nature hépatique (voir la section **MISES EN GARDE**). Les manifestations hépatotoxiques qui surviennent semblent varier en fonction de la dose administrée, et peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement. Les réactions de nature hépatique peuvent se manifester sous la forme d'anomalies asymptomatiques de la fonction hépatocytaire (détectées uniquement à l'aide d'épreuves d'exploration de la fonction hépatique), d'un syndrome fébrile bénin, de malaises et de sensations douloureuses à la palpation du foie, ou encore de réactions plus graves, comme un ictère clinique et, rarement, une atrophie jaune aiguë du foie et la mort.

Troubles immunitaires : Des réactions d'hypersensibilité, soit des éruptions cutanées, de l'urticaire et du prurit, se sont produites.

Troubles métaboliques et nutritionnels : Le pyrazinamide peut causer de l'hyperuricémie et de la goutte (voir la section **PRÉCAUTIONS**).

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : Une arthralgie et une myalgie de faible intensité ont été observées fréquemment.

Troubles de la fonction rénale et de l'appareil urinaire : On a signalé de rares cas de dysurie et de néphrite interstitielle.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : De très rares cas d'œdème de Quincke ont été rapportés. On a signalé de rares cas d'acné et de photosensibilité. On a occasionnellement signalé des cas d'éruptions cutanées, d'érythème, d'urticaire et de prurit associés à des réactions d'hypersensibilité.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour le traitement d'un surdosage présumé par le médicament, il est recommandé de communiquer avec le centre antipoison de sa région.

Généralités

On n'a relevé aucun cas de surdosage par RIFATER (rifampine, isoniazide, pyrazinamide) chez les humains.

Isoniazide :

Les cas de surdosage important à l'isoniazide qui ne sont pas traités ou qui sont mal traités peuvent être fatals; on a toutefois noté une réaction favorable chez la plupart des patients traités dans les premières heures suivant l'ingestion du médicament.

L'ingestion, sur une très courte période, d'une dose d'isoniazide d'aussi peu que 1,5 g peut entraîner des effets toxiques chez l'adulte. Des doses variant entre 35 et 40 mg/kg ont pour leur part provoqué des convulsions.

L'ingestion d'isoniazide à raison de 80 à 150 mg/kg peut entraîner des effets toxiques graves; ces effets, lorsqu'ils ne sont pas traités, sont associés à un risque de mortalité important.

Rifampine :

La dose létale ou toxique minimale n'a pas été établie. Par contre, on a relevé chez des adultes des cas de surdosage aigu non mortel causé par l'ingestion de doses de rifampine allant de 9 à 12 g. Des cas de surdosage mortel ont également été rapportés chez des adultes suivant l'administration de doses se situant entre 14 à 60 g, dont celui d'un homme de 26 ans qui est décédé après avoir pris 60 g de rifampine. L'alcoolisme ou des antécédents d'alcoolisme ont été mis en cause dans certains surdosages mortels et non mortels. Des enfants âgés de 1 à 4 ans ont été victimes d'un surdosage non mortel après avoir reçu 1 ou 2 doses de rifampine à raison de 100 mg/kg.

Pyrazinamide :

On dispose de peu de renseignements sur le surdosage par le pyrazinamide.

Signes et symptômes

Les signes et symptômes de surdosage observés pour chacun des ingrédients actifs de RIFATER administré seul sont énumérés ci-dessous.

Isoniazide :

Les signes et symptômes du surdosage par l'isoniazide surviennent dans un délai de 30 minutes à 3 heures suivant l'ingestion du médicament. Nausées, vomissements, étourdissements, troubles de l'élocution, brouillement de la vision, hallucinations visuelles (entre autres, perception de couleurs vives et de motifs étranges) sont parmi les premières manifestations du surdosage par l'isoniazide. Lorsque le surdosage est important, on peut s'attendre à observer une détresse respiratoire ainsi qu'un ralentissement de l'activité du SNC évoluant rapidement de la stupeur au coma profond, de même que des convulsions réfractaires graves. Pour ce qui est des épreuves de laboratoire, on constate fréquemment une acidose métabolique prononcée, une acétonurie et une hyperglycémie.

Rifampine :

Des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, un prurit, une céphalée 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.

Pyrazinamide :

Dans un cas de surdosage par le pyrazinamide, on a obtenu des résultats anormaux aux épreuves d'exploration fonctionnelle hépatique. Ces résultats sont redevenus normaux de façon spontanée lorsque le patient a cessé de prendre le médicament.

Traitement

En cas de surdosage par RIFATER, on doit dégager les voies aériennes et maintenir des échanges respiratoires adéquats.

On peut maîtriser les convulsions au moyen de diazépam administré par voie intraveineuse ou d'un barbiturique à courte durée d'action ainsi que de pyridoxine administrée par voie intraveineuse (habituellement à une dose équivalant à la dose d'isoniazide ingéré).

On doit effectuer un prélèvement sanguin et procéder sans délai à un dosage des gaz, des électrolytes, de l'azote uréique, du glucose, etc.; on doit en outre déterminer le groupe sanguin du patient et procéder aux épreuves de compatibilité en prévision d'une éventuelle hémodialyse.

Il est recommandé d'effectuer un lavage gastrique dès que possible, dans les 2 à 3 heures suivant l'ingestion du médicament, mais on doit au préalable avoir maîtrisé les convulsions. Après l'évacuation du contenu gastrique, l'instillation d'une suspension aqueuse de charbon activé dans l'estomac peut aider à débarrasser le tractus gastro-intestinal des quantités de médicament toujours présentes. Il peut être nécessaire d'administrer un antiémétique pour maîtriser les nausées et les vomissements importants.

LA MAÎTRISE RAPIDE DE L'ACIDOSE MÉTABOLIQUE EST ESSENTIELLE AU TRAITEMENT DU SURDOSAGE. Il faut administrer du bicarbonate de sodium sans délai par voie intraveineuse et répéter l'administration au besoin, en ajustant la posologie selon les résultats des épreuves de laboratoire (p. ex., concentration sérique de sodium, pH, etc.).

On doit procéder à une diurèse osmotique forcée sans tarder et la poursuivre durant quelques heures après avoir constaté une amélioration sur le plan clinique, afin d'accélérer la clairance rénale du médicament et d'aider à prévenir le retour des symptômes; on doit alors surveiller la consommation de liquides de même que leur excrétion.

Dans les cas les plus graves, on recommande de faire une hémodialyse; si on n'a pas accès à cette technique, on peut effectuer une dialyse péritonéale et une diurèse osmotique.

En plus d'effectuer les démarches thérapeutiques commandées par les résultats des analyses de laboratoire (dosage des gaz sanguins et autres) effectuées avant le traitement et régulièrement au cours de ce dernier, on doit apporter toute l'aide respiratoire et tous les autres soins intensifs nécessaires pour prévenir l'hypoxie, l'hypotension, la pneumonie par aspiration, etc.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes

Les doses unquotidiennes recommandées sont les suivantes :

- Patients pesant 44 kg ou moins : 4 comprimés
- Patients pesant entre 45 et 54 kg : 5 comprimés
- Patients pesant 55 kg ou plus : 6 comprimés

La dose unquotidienne doit être prise 1 heure avant un repas ou 2 heures après un repas, avec un verre d'eau.

RIFATER (rifampine, isoniazide, pyrazinamide) est recommandé pour la phase initiale du traitement à court terme de la tuberculose, qui dure habituellement 2 mois. Lorsque c'est indiqué, on peut envisager d'ajouter d'autres antituberculeux, tels que la streptomycine et/ou l'éthambutol, au traitement.

Après la phase initiale de traitement, on doit poursuivre l'administration de rifampine et d'isoniazide durant au moins 4 mois. On doit prolonger le traitement en présence d'expectorations ou encore si une culture met en évidence la présence de bacilles tuberculeux, s'il y a présence de micro-organismes résistants ou si le patient est séropositif pour le VIH.

On recommande d'administrer de la pyridoxine (vitamine B₆) en concomitance avec RIFATER aux personnes présentant une prédisposition aux neuropathies (p. ex., les adolescents, les femmes enceintes ou qui allaitent, les personnes âgées, les « acétylateurs lents », les alcooliques, les diabétiques, les personnes porteuses du VIH, ainsi que celles qui souffrent de malnutrition, d'insuffisance rénale ou de troubles convulsifs).

Les doses quotidiennes maximales chez l'adulte, sans égard au poids, sont les suivantes :

rifampine : 720 mg/jour (voir la section **MISES EN GARDE**)

isoniazide : 300 mg/jour

pyrazinamide : 1800 mg/jour

Enfants

Les proportions des divers ingrédients actifs de RIFATER peuvent ne pas convenir aux enfants (p. ex., on administre habituellement une quantité plus élevée d'isoniazide par kilogramme de poids corporel aux enfants qu'aux adultes). Par conséquent, l'emploi de RIFATER est contre-indiqué chez l'enfant (voir la section **PRÉCAUTIONS**).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Isoniazide :

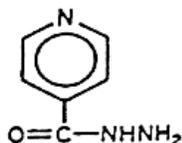
Dénomination commune

ISONIAZIDE

Dénomination chimique

hydrazide d'acide 4-pyridinecarboxylique

Formule développée



Formule moléculaire

C₆H₇N₃O

Poids moléculaire

137,14

Description

L'isoniazide se présente sous forme de cristaux blancs ou incolores ou de poudre cristalline blanche. Il est inodore et s'altère lentement lorsqu'il est exposé à l'air et à la lumière. Il est très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, légèrement soluble dans le chloroforme et très légèrement soluble dans l'éther. Son point de fusion se situe entre 170 et 173 °C. En solution (1/10), son pH s'établit entre 6,0 et 7,5.

Rifampine :

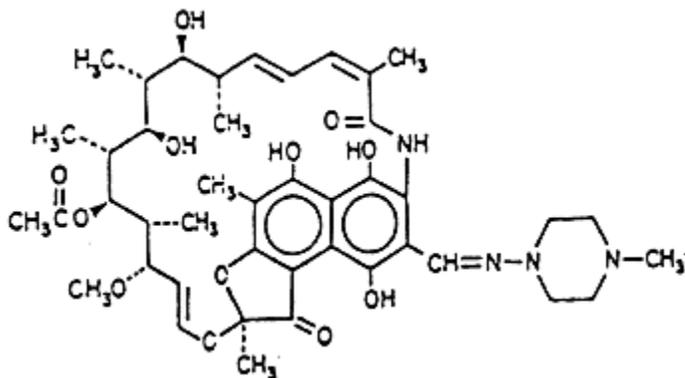
Dénomination commune

RIFAMPINE

Dénomination chimique

5,6,9,17,19,21-hexahydroxy-23-méthoxy-2,4,12,16,18,20,22-hexaméthyl-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 développée



Formule moléculaire

$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$

Poids moléculaire

822,94

Description

La rifampine est un antibiotique et un dérivé semisynthétique de la rifamycine B. Elle se présente sous la forme d'une poudre cristalline rouge-brun très légèrement soluble dans l'eau, très soluble dans le chloroforme et soluble dans l'acétate d'éthyle et dans le méthanol. Son point de décomposition se situe entre 183 et 188 °C. La rifampine est un zwitterion dont le pK_a est de 1,7 à l'égard du groupement 4-hydroxy, et de 7,9 à l'égard de l'azote 3-pipérazine. Son pH se situe entre 4,5 et 6,5 lorsqu'elle est en suspension (1/100).

Pyrazinamide :

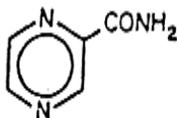
Dénomination commune

PYRAZINAMIDE

Dénomination chimique

Pyrazinecarboxamide

Formule développée



Formule moléculaire

$C_5H_5N_3O$

Poids moléculaire

123,11

Description

Le pyrazinamide se présente sous forme de poudre cristalline blanche ou presque blanche, inodore ou presque inodore, peu soluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme. Son point de sublimation se situe à 60 °C et son point de fusion, entre 188 et 191 °C. Son pK_a s'établit à 0,5.

Composition

Chaque comprimé de RIFATER contient 120 mg de rifampine, 50 mg d'isoniazide et 300 mg de pyrazinamide.

Les comprimés de RIFATER contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : carbonate de magnésium, carboxyméthylcellulose sodique, cire d'abeille blanche, cire de carnauba, colophane, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, encre noire, gomme arabique, gel d'hydroxyde d'aluminium, kaolin, oxyde de fer rouge, paraffine, polyvinylpyrrolidone, saccharose, stéarate de calcium, sulfate sodique de lauryle, talc.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) et à l'abri de l'humidité.

PRÉSENTATION

Les comprimés de RIFATER (120 mg de rifampine, 50 mg d'isoniazide, 300 mg de pyrazinamide) sont ronds, dragéifiés et de couleur beige rosé clair; ils sont destinés à l'administration par voie orale. Ils sont offerts en flacon de 60 comprimés.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT

Information fournie verbalement au patient par le prescripteur

Interactions alimentaires : Comme l'isoniazide exerce une certaine activité inhibitrice sur la monoamine-oxydase, une interaction entre cet agent et les aliments contenant de la tyramine (fromage, vin rouge) peut se produire. Une inhibition de la diamine-oxydase est aussi possible, et se traduit par une exacerbation de la réaction (céphalées, transpiration, palpitations, bouffées vasomotrices, hypotension, etc.) aux aliments contenant de l'histamine (p. ex., les thonines, le thon et les autres poissons tropicaux). Le patient doit éviter de consommer des aliments contenant de la tyramine ou de l'histamine.

La consommation quotidienne d'alcool est déconseillée, en raison du risque accru d'inflammation du foie.

Parce qu'il contient de la rifampine, RIFATER (rifampine, isoniazide, pyrazinamide) peut donner une coloration rouge orangé à l'urine, à la sueur, aux expectorations et aux larmes, et on doit en avertir le patient. RIFATER peut en outre tacher de façon permanente les lentilles cornéennes souples.

On doit dire au patient de prendre RIFATER 1 heure avant un repas ou encore 2 heures après un repas.

L'administration concomitante d'antiacides peut réduire l'absorption de l'isoniazide et de la rifampine. Les antiacides doivent être administrés au moins 1 heure après la dose quotidienne de RIFATER.

On doit informer les patientes que la fiabilité des contraceptifs oraux peut être affectée; il convient d'envisager l'emploi d'autres méthodes de contraception.

On doit demander au patient d'informer son médecin de tous ses antécédents médicaux pertinents (notamment la goutte et des troubles rénaux ou hépatiques) et de tous les autres médicaments qu'il prend en concomitance (y compris les produits en vente libre ou à base d'herbes médicinales).

On doit demander au patient d'aviser rapidement son médecin si l'un des effets indésirables suivants survient : fièvre, frissons, fatigue, perte d'appétit, malaises, faiblesse, anaphylaxie y compris essoufflement, nausées et vomissements, obscurcissement de la couleur des urines, coloration jaunâtre anormale de la peau et des yeux, éruptions ou réactions cutanées et enflure ou douleur aux articulations.

On doit demander au patient d'informer rapidement leur médecin en cas de diarrhée persistante ou grave.

Il faut insister auprès du patient sur l'importance d'être fidèle au traitement, tant sur le plan de la durée que sur celui de la régularité dans la prise des doses, en raison de la fréquence accrue d'effets indésirables, y compris des réactions d'hypersensibilité, associée à l'interruption du traitement.

Épreuves de laboratoire

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

MICROBIOLOGIE

Isoniazide

L'isoniazide exerce une action bactéricide sur *M. tuberculosis* en phase de division active, mais une action bactériostatique sur les micro-organismes semi-latents. Bien qu'il agisse sur les mycobactéries, qu'elles se trouvent à l'extérieur ou à l'intérieur des cellules, il possède un pouvoir stérilisant moindre que celui de la rifampine ou du pyrazinamide. L'isoniazide agit également contre d'autres espèces de mycobactérie, entre autres *M. kansasii*. La concentration minimale inhibitrice (CMI₉₀) de l'isoniazide pour *M. tuberculosis* varie de 0,05 à 0,2 µg/mL.

Rifampine

La rifampine exerce une action bactéricide contre un grand nombre de micro-organismes. Elle agit principalement contre les mycobactéries extracellulaires en pleine multiplication, mais en raison de son caractère lipophile et de sa facilité à pénétrer les tissus, elle agit également à l'intérieur des cellules ainsi que contre *M. tuberculosis* en multiplication lente et intermittente. Elle exerce également une action *in vitro* contre *M. leprae* et contre des mycobactéries autres que celles responsables de la tuberculose telles que *M. kansasii* et certaines souches de *M. avian-intracellularae*. La concentration minimale inhibitrice (CMI₉₀) de la rifampine pour *M. tuberculosis* est de 0,5 µg/mL.

Pyrazinamide

Le pyrazinamide exerce une action bactéricide contre *M. tuberculosis* en milieu acide, et se révèle efficace sur le plan thérapeutique contre les micro-organismes persistants, latents ou semi-latents. Il n'agit contre aucune autre mycobactérie. La concentration minimale inhibitrice (CMI₉₀) du pyrazinamide pour *M. tuberculosis* est de 20 µg/mL à un pH de 5,5.

Épreuves de sensibilité

Avant d'instaurer le traitement, on doit effectuer un prélèvement pour identifier le micro-organisme infectieux et pour procéder à des épreuves de sensibilité *in vitro*.

On recommande d'utiliser la méthode des proportions modifiées proposée par le *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) pour déterminer la sensibilité de *Mycobacterium tuberculosis* à la rifampine, à l'isoniazide et au pyrazinamide.

Pour déterminer la sensibilité d'un micro-organisme à une substance médicamenteuse à l'aide de la méthode des proportions modifiées, on doit introduire un inoculum standard de ce micro-organisme dans un milieu de culture contenant le médicament ainsi que dans un milieu de culture témoin, et observer la croissance de la colonie pendant 3 semaines. Par la suite, on doit comparer le nombre d'unités formant colonie (UFC) se trouvant dans le milieu contenant la substance médicamenteuse avec le nombre d'UFC se trouvant dans le milieu témoin. Si l'isolat de *M. tuberculosis* exposé au médicament a produit plus de 1 % de la quantité d'UFC produite par l'isolat cultivé dans le milieu témoin, on le considère comme étant résistant sur le plan clinique à l'antibiotique étudié.

Cette méthode normalisée requiert l'utilisation de concentrations de 1,0 µg/mL pour la rifampine, de 0,2 µg/mL et de 1,0 µg/mL pour l'isoniazide, et de 25,0 µg/mL (à un pH de 5,5) pour le pyrazinamide. On doit en outre employer *M. tuberculosis* ATCC 27294 comme micro-organisme témoin.

PHARMACOLOGIE

Rifater

La biodisponibilité de RIFATER comparativement aux composantes individuelles des produits administrés en concomitance a été étudiée dans le cadre d'une étude ouverte, avec répartition aléatoire et double permutation, portant sur une dose unique. Cinq comprimés de RIFATER (rifampine, isoniazide, pyrazinamide) (traitement A, $n = 23$), ou encore 600 mg de RIFADIN, 250 mg d'isoniazide et 1500 mg de pyrazinamide (produits individuels; traitement B, $n = 24$) ont été administrés à des hommes adultes en bonne santé. Les valeurs moyennes (\pm ÉT) obtenues pour les divers paramètres pharmacocinétiques mesurés figurent dans le Tableau 2 (voir également les Figures 1, 2 et 3).

Tableau 2 : Valeurs moyennes (\pm ÉT) obtenues pour divers paramètres pharmacocinétiques mesurés après l'administration d'une dose unique de 5 comprimés de Rifater (traitement A) par comparaison à 600 mg de Rifadin, 250 mg d'isoniazide et 1500 mg de pyrazinamide (traitement B) chez des sujets sains

Paramètre	Cmax (µg/mL)		Demi-vie (h)		Clairance apparente (L/h)		Biodisponibilité (5)
	A	B	A	B	A	B	
Isoniazide	3,09 \pm 0,88	3,14 \pm 0,92	2,80 \pm 1,02	2,80 \pm 1,11	24,02 \pm 15,29	25,72 \pm 18,38	100,6 \pm 16,6
Rifampine	11,04 \pm 3,08	13,61 \pm 3,96	3,19 \pm 0,63	3,41 \pm 0,86	9,62 \pm 3,00	8,30 \pm 2,50	88,8 \pm 6,5
Pyrazinamide	28,02 \pm 4,52	29,21 \pm 4,35	10,04 \pm 1,54	10,08 \pm 1,29	3,82 \pm 0,65	3,70 \pm 0,59	96,8 \pm 7,6

Insuffisance rénale :

Les paramètres pharmacocinétiques de RIFATER en présence d'insuffisance rénale n'ont fait l'objet d'aucune étude.

Insuffisance hépatique :

Les paramètres pharmacocinétiques de RIFATER en présence d'insuffisance hépatique n'ont fait l'objet d'aucune étude.

Isoniazide**Absorption :**

Après son administration par voie orale, l'isoniazide est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal; sa concentration sanguine maximale est obtenue en 1 à 2 heures.

Distribution :

L'isoniazide se distribue rapidement dans tous les liquides organiques (liquide céphalo-rachidien, liquide pleural et liquide ascitique), dans les tissus, dans les organes et dans les excréta (salive, expectorations et fèces). L'isoniazide ne se lie pas dans une mesure importante aux protéines plasmatiques. Il traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel, où il se retrouve à une concentration semblable à la concentration plasmatique.

Demi-vie biologique :

La demi-vie plasmatique de l'isoniazide chez les personnes présentant des fonctions rénale et hépatique normales varie entre 1 et 4 heures, selon la vitesse du métabolisme.

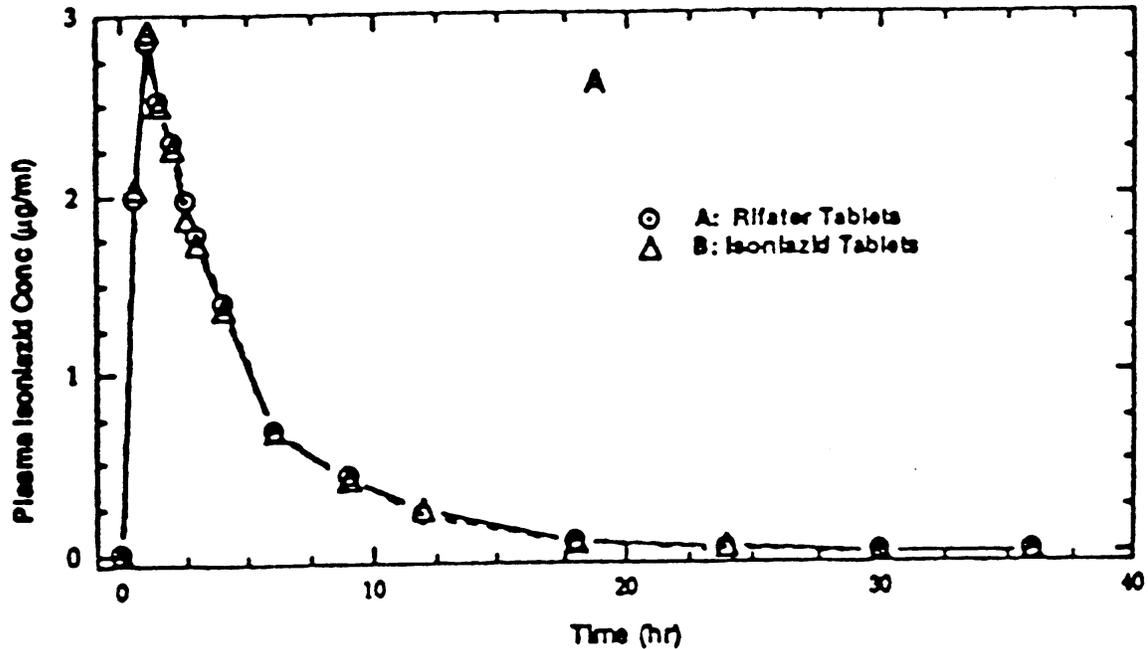
Excrétion :

De 50 % à 70 % d'une dose d'isoniazide est excrétée dans l'urine en 24 heures, principalement sous forme de métabolites.

L'isoniazide est métabolisé dans le foie, surtout par acétylation et par déshydratation. La vitesse d'acétylation est déterminée par des facteurs génétiques. Environ 50 % des personnes de race noire et des personnes de race blanche sont des « inactivateurs lents », et les autres sont des « inactivateurs rapides »; la plupart des Orientaux sont des « inactivateurs rapides ». La vitesse d'acétylation n'influe pas de façon notable sur l'efficacité de l'isoniazide; cependant, une acétylation lente peut entraîner un accroissement des concentrations du médicament dans le sang et, par conséquent, une augmentation des effets toxiques.

On observe parfois une carence en pyridoxine (vitamine B₆) chez les adultes qui prennent des doses élevées d'isoniazide; cette carence est probablement due à une compétition entre l'isoniazide et le phosphate de pyridoxal pour l'enzyme apotryptophanase.

Figure 1 : Concentration plasmatique moyenne d'isoniazide après l'administration d'une dose unique de 5 comprimés de Rifater par comparaison à 250 mg d'isoniazide



Concentration plasmatique d'isoniazide ($\mu\text{g/mL}$)

A : Comprimés de Rifater

B : Comprimés d'isoniazide

Temps (heures)

Rifampine

Absorption :

La rifampine est bien absorbée dans le tractus gastro-intestinal. Selon ce qu'on a observé chez des adultes et des enfants dont l'état de santé était normal, sa concentration sanguine maximale varie grandement d'un individu à l'autre. Elle s'établit en moyenne à $7 \mu\text{g/mL}$, mais peut se situer entre $4 \mu\text{g/mL}$ et $32 \mu\text{g/mL}$. La prise d'aliments en même temps que la rifampine réduit son absorption.

Distribution :

La rifampine se distribue largement dans tout l'organisme. Elle se retrouve à une concentration efficace dans un bon nombre d'organes et de liquides organiques, dont le liquide céphalorachidien. 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'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. À la suite de l'administration d'une dose unique de 900 mg de rifampine par voie orale chez des patients atteints d'insuffisance rénale à divers degrés, la demi-vie est passée de 3,6 heures chez les sujets normaux à 5,0, 7,3 et 11,0 heures chez les patients ayant un taux de filtration glomérulaire de 30 à 50 mL/min, de moins de 30 mL/min et des patients anuriques, respectivement. Pour des renseignements sur l'emploi de la rifampine chez les personnes souffrant d'insuffisance hépatique, consulter la section **MISES EN GARDE**.

Excrétion :

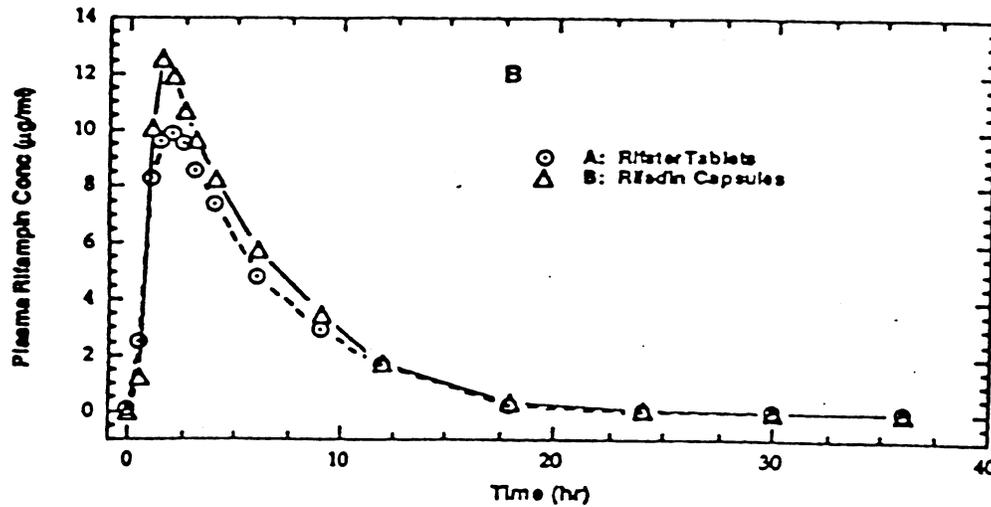
Après avoir été absorbée, la rifampine est rapidement excrétée dans la bile et entreprend le cycle entéro-hépatique. La rifampine subit alors une désacétylation progressive et est transformée presque entièrement en un métabolite désacétylé dans un délai d'environ 6 heures. Le métabolite ainsi produit possède un pouvoir antibactérien.

La désacétylation réduit l'ampleur de la réabsorption intestinale, ce qui facilite le processus d'élimination. Jusqu'à 30 % de la rifampine administrée est excrétée dans l'urine; environ la moitié de cette quantité est excrétée sous forme inchangée.

Circulation transplacentaire de la rifampine :

On a administré de la rifampine par voie orale à 20 femmes à la fin de leur grossesse, à raison de 300 mg (3,75 à 5,00 mg/kg) toutes les 8 à 12 heures, durant des périodes variées. On a prélevé des échantillons de sang maternel et fœtal à l'accouchement. Dans cinq cas, on a aussi recueilli du liquide amniotique. On a constaté (par dosage microbiologique) que la rifampine traversait rapidement la barrière placentaire et le chorion, et qu'elle se retrouvait en grande quantité dans le sang fœtal et dans le liquide amniotique. Les concentrations de rifampine dans le sang maternel se sont quant à elles révélées supérieures aux concentrations obtenues chez les hommes. On est arrivé à la conclusion que le fœtus éliminait le médicament plus lentement que la mère. La quantité de rifampine qui se retrouve dans le sang fœtal est cependant toujours moindre que celle qui se retrouve dans le sang maternel; après l'administration de doses répétées, le rapport entre la concentration sanguine chez le fœtus et chez la mère est d'environ 1:3.

Figure 2 : Concentration plasmatique moyenne de rifampine après l'administration d'une dose unique de 5 comprimés de Rifater par comparaison à 600 mg de Rifadin



Concentration plasmatique de rifampine (µg/mL)

A : Comprimés de Rifater

B : Capsules de Rifadin

Temps (heures)

Pyrazinamide

Absorption :

Le pyrazinamide est bien absorbé dans le tractus gastro-intestinal; sa concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 heures. L'administration d'une dose de 20 à 25 mg/kg de pyrazinamide donne habituellement lieu à une concentration plasmatique de médicament variant entre 30 et 50 µg/mL.

Distribution :

Le pyrazinamide se distribue largement dans les tissus et les liquides organiques, entre autres dans le foie, dans les poumons et dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Chez les personnes présentant une inflammation des méninges, sa concentration dans le LCR est à peu près la même que sa concentration plasmatique à l'état d'équilibre. Le pyrazinamide se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 10 %.

Demi-vie biologique :

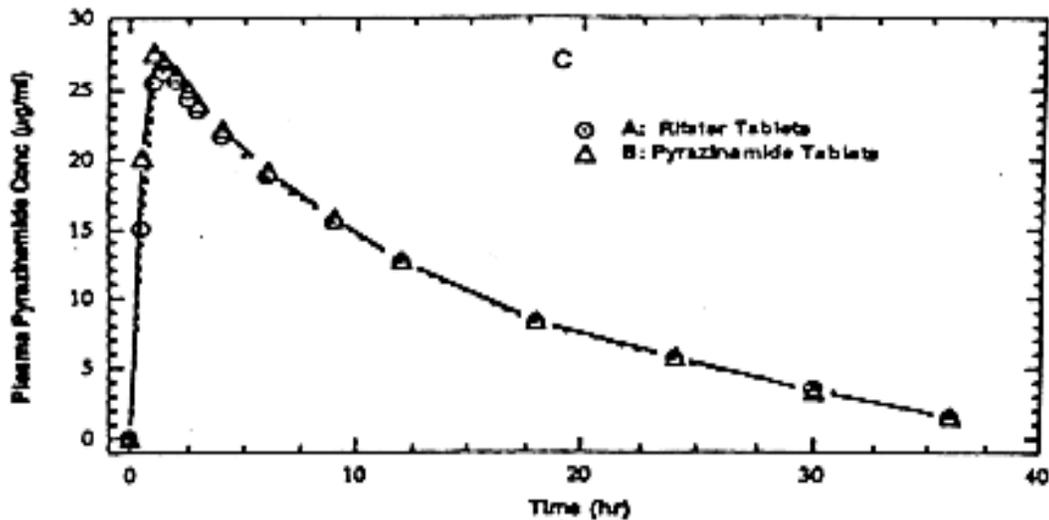
La demi-vie plasmatique du pyrazinamide varie entre 9 et 10 heures chez les personnes dont les fonctions rénale et hépatique sont normales; elle peut être plus longue en présence d'une dysfonction rénale ou hépatique.

Excrétion :

Le pyrazinamide est hydrolysé dans le foie; ce processus entraîne la production de son principal métabolite actif, l'acide pyrazinoïque. L'acide pyrazinoïque subit ensuite une hydroxylation et est transformé en acide 5-hydroxy-pyrazinoïque, principal produit d'excrétion.

En 24 heures, environ 70 % d'une dose de pyrazinamide administrée par voie orale est excrétée dans l'urine, principalement par filtration glomérulaire. Environ 4 % à 14 % de la dose est excrétée sous forme inchangée et le reste, sous forme de métabolites.

Figure 3 : Concentration plasmatique moyenne de pyrazinamide après l'administration d'une dose unique de 5 comprimés de Rifater par comparaison à 1500 mg de pyrazinamide



Concentration plasmatique de pyrazinamide (µg/mL)

A : Comprimés de Rifater

B : Comprimés de pyrazinamide

Temps (heures)

TOXICOLOGIE

Aucune étude de toxicologie n'a été menée sur les comprimés d'association.

Isoniazide

L'isoniazide a entraîné la formation de tumeurs pulmonaires chez des souris à qui on l'avait administré par voie orale, intrapéritonéale ou sous-cutanée. On n'a décelé aucune tumeur chez des hamsters traités par voie orale. Les études menées chez le rat n'ont pas fourni de résultats analysables.

Rifampine

On ne dispose d'aucune donnée relative au pouvoir de carcinogénèse, de mutagenèse et aux troubles de la fertilité à long terme de la rifampine 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*.

Pyrazinamide

Dans le cadre d'une étude qui visait à déterminer le pouvoir carcinogène du pyrazinamide, on a administré ce médicament durant 78 semaines à des souris et à des rats à raison de 5 000 et de 10 000 ppm, et on a effectué un suivi supplémentaire de 26 semaines; on a comparé les résultats obtenus avec les résultats observés chez des sujets témoins. Chez les souris femelles, on a noté des lymphomes dont l'incidence était reliée à la dose administrée, mais en raison du faible taux de survie et de la petite taille du groupe témoin, on n'a pu établir une association nette entre l'incidence des tumeurs et l'administration du médicament. Le pyrazinamide ne s'est pas révélé carcinogène chez les souris mâles ni chez les rats.

MUTAGENICITÉ

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.

Isoniazide

Des études qui visaient à évaluer le pouvoir mutagène de l'isoniazide n'ont révélé aucune synthèse imprévue d'ADN ni aucune mutation létale dominante provoquées par ce médicament. Des aberrations chromosomiques ont été observées dans des cultures de cellules de rongeurs, mais pas dans des lymphocytes provenant d'humains ni chez des rongeurs traités *in vivo*. L'isoniazide n'a pas provoqué de conversion génique dans les levures. Il a exercé une action mutagène sur *Salmonella typhimurium*, mais pas sur *E. coli*.

Rifampine

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 du nombre de cassures de chromatides.

Pyrazinamide

L'épreuve d'Ames n'a révélé aucun effet mutagène dû au pyrazinamide; ce dernier a cependant produit des aberrations chromosomiques dans des cultures de lymphocytes humains.

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

RIFATER (rifampine, isoniazide, pyrazinamide) n'a fait l'objet d'aucune étude de reproduction animale. On ne sait pas s'il peut être néfaste pour le fœtus lorsqu'on l'administre à une femme enceinte. Par conséquent, il ne doit être administré au cours de la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

Isoniazide

On a signalé des cas d'effet embryocide chez des rates et des lapines à qui on avait administré de l'isoniazide par voie orale au cours de la période de gestation; on n'a toutefois observé aucune anomalie congénitale reliée à l'isoniazide dans le cadre d'études sur la reproduction menées chez des mammifères (souris, rats et lapins). L'isoniazide ne doit être prescrit au cours de la grossesse que lorsque les besoins thérapeutiques l'exigent. On doit évaluer si les bienfaits possibles d'un traitement préventif l'emportent sur les risques pour le fœtus. On doit généralement instaurer un traitement préventif après l'accouchement, la mère courant alors un risque accru de contracter une tuberculose.

Rifampine

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 les effets de cet agent, administré seul ou en association avec d'autres antituberculeux, sur le fœtus humain. Un accroissement du nombre de malformations congénitales, principalement des cas de spina bifida et de division palatine, a été observé chez les petits de rongeurs qui avaient reçu de la rifampine par voie orale au cours de la période de gestation à raison de 150 à

250 mg/kg/jour. Une dose de 200 mg/kg a amené une élévation de l'incidence de résorptions fœtales, une baisse du nombre de fœtus par épisode de gestation ainsi que des anomalies squelettiques. Avant d'administrer RIFATER à une femme capable de procréer, on doit évaluer soigneusement si les bienfaits possibles du traitement l'emportent sur les risques d'effets tératogènes.

Pyrazinamide

Aucune étude de reproduction animale n'a été menée avec le pyrazinamide. On ne sait pas si cet agent peut se révéler néfaste pour le fœtus lorsqu'on l'administre à une femme enceinte. Le pyrazinamide ne doit être administré à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Acocella, G., R. Conti, M. Luisetti, E. Pozzi et C. Orassi. Pharmacokinetic Studies on Antituberculosis Regimens in Humans 1. Absorption and Metabolism of the Compounds Used in the Initial Intensive Phase of the Short Course Regimens : Single Administration Study. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132 : 510-515.
2. Acocella, G., A. Nonis, G. Gialdroni-Grassi et C. Grassi. Comparative Bioavailability of Isoniazid, Rifampicin and Pyrazinamide Administered in Free Combination and in a Fixed Triple Formulation Designed for Daily Use in Antituberculosis Chemotherapy 1. A Single Dose Study. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138 : 886-890.
3. Agounitestani, D., M. Chiheb, S. Khaled, N. Air Khaled, F. Boulahbal et P. Chaulet. Therapeutic Trial of a Combination of Three Essential Drugs in Short-Duration Chemotherapy of Tuberculosis : Results Six Months After the End of the Treatment. *Rev Mal Resp* 1990; 7 : 209-213.
4. Barnes, P. et S. Barrows. Tuberculosis in the 1990s. *Ann Intern Med* 1993; 119 : 400-410.
5. Binda, G., E. Domenichini, A. Gottardi, B. Orlandi, E. Ortelli, B. Pacini et G. Foust. Rifampicin, A General Review. *Arzneim Forsch* 1971; 21 : 12a, 1907.
6. Bioassay of Pyrazinamide for Possible Carcinogenicity. Publication no (NIH) 78-848 du National Cancer Institute DHEW, décembre 1977.
7. Ellard, G.A. Absorption, Metabolism and Excretion of Pyrazinamide in Man. *Tubercle* 1969; 50 : 144-158.
8. Ellard, G.A. et P.T. Gammon. Pharmacology of Isoniazid Metabolism in Man. *J Pharmacokinet Biopharm* 1976; 4 : 83-113.
9. Ellard, G.A., D.R. Ellard, B.W. Allen, D.J. Girling, A.J. Nunn, T. Seng-Kee, T. Tiong-Har, N. Hin-Hwong et C. Siu-Lun. The Bioavailability of Isoniazid, Rifampicin and Pyrazinamide in Two Commercially Available Combined Formulations Designed for Use in the Short Course Treatment of Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133 : 1076-1080.
10. Essentials of Tuberculosis Control for the practicing physician. *Can Med Assoc J* 1994; 150 (10) : 1561-1571.
11. IARC Monographs on the Evaluation of Human Cancer Risks to Humans: Isoniazid, 7^e supplément, 1987.

12. Bartmann, K. Antituberculosis Drugs. Dans Handbook of Experimental Pharmacology, volume 84, éd. Springer-Verlag, Berlin, 1988.
13. Interpretation of Negative Epidemiological Evidence for Carcinogenicity : Isoniazid. Publication de l'IARC no 65, 1985.
14. Kenney, M.T. et B. Strathes. Metabolism and Pharmacokinetics of the Antibiotic Rifampin. Drug Metab Rev 1981; 12 : 150-218.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1990. Antimycobacterial susceptibility testing (Proposed Standard). Document M24-P.
16. Rosenberg E., J. Manfreda et E. Hershfield. Two-step Tuberculin Testing in Staff and Residents of a Nursing Home. Rev Respir Dis 1993; 148 : 1537-1540.
17. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Assessment of a Daily Combined Preparation of Isoniazid, Rifampicin and Pyrazinamide in a Controlled Trial of Three 6-month Regimens for Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1991; 143 : 707-712.
18. Wolde, K., E. Lema, G. Roscigno et A. Abdi. Fixed Dose Combination Short Course Chemotherapy in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. Ethiop Med J 1992; 30 : 63-68.