

**Monographie de produit**  
**Avec Renseignements destinés aux patient·e·s**

**Pr COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE**

Voie orale  
150 mg de rifapentine  
Antimycobactérien

Macleods Pharmaceuticals Limited,  
304, Atlanta Arcade, Marol Church Road,  
Andheri (East), Mumbai Maharashtra – 400059  
India

Date d'approbation :  
2026-02-12

Globyz Pharma  
2201 Drew Road  
Mississauga, ON  
L5S 1E5

Numéro de contrôle : 293336

**Modifications importantes apportées récemment à la monographie**

Aucune au moment de l'approbation la plus récente	
---	--

**Table des matières**

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

<b>Modifications importantes apportées récemment à la monographie</b> .....	<b>2</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>2</b>
<b>Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Indications</b> .....	<b>4</b>
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie.....	4
<b>2 Contre-indications</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Posologie et administration</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	5
<b>5 Surdose</b> .....	<b>6</b>
<b>6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement</b> .....	<b>6</b>
<b>7 Mises en garde et précautions</b> .....	<b>6</b>
Généralités.....	6
Carcinogénèse et génotoxicité.....	7
Système endocrinien et métabolisme.....	7
Appareil digestif.....	7
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique.....	7
Système immunitaire.....	8
Surveillance et examens de laboratoire.....	8
Santé reproductive.....	8
Sensibilité / résistance.....	8
Appareil cutané.....	8
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Grossesse.....	9
7.1.2 Allaitement.....	9
7.1.3 Enfants et adolescents.....	9
7.1.4 Personnes âgées.....	10

<b>8</b>	<b>Effets indésirables.....</b>	<b>10</b>
	8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	10
	8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents.....	11
	8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	12
	8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation .....	12
<b>9</b>	<b>Interactions médicamenteuses.....</b>	<b>12</b>
	9.3 Interactions médicament-comportement .....	12
	9.4 Interactions médicament-médicament .....	13
	9.5 Interactions médicament-aliment .....	15
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	15
	9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire .....	15
<b>10</b>	<b>Pharmacologie clinique .....</b>	<b>15</b>
	10.1 Mode d'action .....	15
	10.3 Pharmacocinétique .....	15
<b>11</b>	<b>Conservation, stabilité et mise au rebut .....</b>	<b>18</b>
	<b>Partie 2 : Renseignements scientifiques .....</b>	<b>19</b>
<b>13</b>	<b>Renseignements pharmaceutiques .....</b>	<b>19</b>
<b>14</b>	<b>Études cliniques .....</b>	<b>19</b>
	14.1 Études cliniques par indication .....	19
	14.2 Études de biodisponibilité comparatives.....	20
<b>15</b>	<b>Microbiologie .....</b>	<b>22</b>
<b>16</b>	<b>Toxicologie non clinique.....</b>	<b>22</b>
	<b>Renseignements destinés aux patient·e·s .....</b>	<b>24</b>

## Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

### 1 Indications

Les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE (rifapentine) sont indiqués pour :

- Le traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITL) causée par *Mycobacterium tuberculosis*, en association avec l'isoniazide, chez les patients âgés de 2 ans et plus présentant un risque élevé de progression vers une tuberculose active.

Afin de réduire le développement de bactéries résistantes aux médicaments et de maintenir l'efficacité des COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE et des autres médicaments antibactériens, les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE doivent être utilisés uniquement pour traiter des infections dont il est démontré, ou fortement suspecté, qu'elles sont causées par des bactéries sensibles. Lorsque des données sur la culture et la sensibilité sont disponibles, elles doivent être prises en compte dans le choix ou la modification du traitement antibactérien. En l'absence de telles données, l'épidémiologie locale et les profils de sensibilité peuvent contribuer au choix empirique du traitement.

#### Limites d'utilisation

La tuberculose active doit être exclue avant l'instauration d'un traitement pour l'ITL.

Les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE doivent toujours être utilisés en association avec l'isoniazide selon un schéma posologique de 12 semaines à raison d'une fois par semaine pour le traitement de l'ITL (voir la section [4 Posologie et administration](#)).

L'utilisation des COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE en association avec l'isoniazide n'est pas recommandée chez les personnes présumées avoir été exposées à une souche de *M. tuberculosis* résistante aux rifamycines ou à l'isoniazide.

#### 1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (âgés de 2 ans à < 18 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité des COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour l'usage pédiatrique (voir la section [7.1.3 Enfants et adolescents](#) [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

#### 1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Un nombre limité de patients âgés de 65 ans et plus ont été traités dans le cadre d'études cliniques. L'utilisation au sein des populations gériatriques peut être associée à des différences sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité (voir la section [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### 2 Contre-indications

- Les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE sont contre-indiqués chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament, ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité à l'une des rifamycines ou à tout ingrédient de la formulation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section [6. Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

## 4 Posologie et administration

### 4.1 Considérations posologiques

- Les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE doivent être administrés une fois par semaine en association avec l'isoniazide pendant 12 semaines, dans le cadre d'un traitement sous observation directe. Pour plus d'information sur l'utilisation de l'isoniazide, consulter la monographie de produit de l'isoniazide.

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- Adultes et enfants de 12 ans et plus :** La dose recommandée de COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE doit être déterminée en fonction du poids du patient, jusqu'à une dose maximale de 900 mg une fois par semaine (voir Tableau 1). La dose recommandée d'isoniazide est de 15 mg/kg (arrondie à la dose la plus proche de 50 mg ou 100 mg), jusqu'à une dose maximale de 900 mg une fois par semaine pendant 12 semaines.
- Enfants de 2 à 11 ans :** La dose recommandée de COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE doit être déterminée en fonction du poids du patient, jusqu'à une dose maximale de 900 mg une fois par semaine (voir Tableau 1). La dose recommandée d'isoniazide est de 25 mg/kg (arrondie à la dose la plus proche de 50 mg ou 100 mg), jusqu'à une dose maximale de 900 mg une fois par semaine pendant 12 semaines.

**Tableau 1 : Dose de rifapentine basée sur le poids dans le traitement de l'infection tuberculeuse latente**

Intervalle de poids	Dose de COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE	Nombre de COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE
10-14 kg	300 mg	2
14,1-25 kg	450 mg	3
25,1-32 kg	600 mg	4
32,1-50 kg	750 mg	5
>50 kg	900 mg	6

### 4.4 Administration

- Les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE doivent être pris au moment des repas. L'administration des COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE au moment des repas augmente la biodisponibilité orale et peut réduire l'incidence des troubles gastro-intestinaux, des nausées et/ou des vomissements (voir la section [9.5 Interactions médicament-aliment](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).
- Pour les patients qui ne peuvent pas avaler les comprimés, ceux-ci peuvent être écrasés et ajoutés à une petite quantité d'aliments semi-solides, le tout devant être consommé immédiatement (voir la section 10.3 Pharmacocinétique).

### 4.5 Dose oubliée

Une dose oubliée peut être administrée le jour suivant où vous le pouvez au cours de la même semaine, à condition qu'un intervalle minimal de 72 heures entre les doses soit respecté et qu'un maximum de 5 doses soient administrées sur une période de 28 jours.

## 5 Surdose

Bien qu'il n'existe aucune expérience concernant le traitement d'un surdosage aigu avec les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE, l'expérience clinique avec les rifamycines suggère qu'un lavage gastrique visant à évacuer le contenu gastrique (dans les quelques heures suivant le surdosage), suivi de l'instillation d'une suspension de charbon activé dans l'estomac, peut aider à adsorber tout médicament restant dans le tractus gastro-intestinal.

La rifapentine et la 25-désacétyl-rifapentine sont fortement liées aux protéines plasmatiques. La rifapentine et les composés apparentés excrétés dans l'urine ne représentent que 17 % de la dose administrée ; par conséquent, ni l'hémodialyse ni la diurèse forcée ne devraient augmenter l'élimination systémique de la rifapentine inchangée du corps d'un patient ayant subi un surdosage de COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

## 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 2 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimé 150 mg	Stéarate de calcium, dioxyde de silicium colloïdal, EDTA disodique, hydroxypropylcellulose, oxyde de fer rouge, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, amidon pré-gélatinisé, ascorbate de sodium, Laurysulfate de sodium, glycolate d'amidon sodique, talc et dioxyde de titane.

Les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE sont des comprimés pelliculés.

### Description

Les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE sont fournis sous forme de comprimés pelliculés de 150 mg de couleur brun rougeâtre, ronds, à bords biseautés, biconvexes, gravés « K » et « 23 » sur une face et lisses sur l'autre face.

Ils sont disponibles en plaquettes alvéolées et en bandes thermoformées.

Boîte de 24 comprimés (3 plaquettes de 8 comprimés sous plaquettes alvéolées pelables)

Boîte de 48 comprimés (6 plaquettes de 8 comprimés sous plaquettes alvéolées pelables)

Boîte de 70 comprimés (7 plaquettes de 10 comprimés)

## 7 Mises en garde et précautions

### Généralités

#### Décoloration des liquides et des tissus biologiques

Les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE peuvent provoquer une coloration rouge-orangé des tissus et/ou des liquides biologiques (p. ex., la peau, les dents, la langue, l'urine, les selles, la salive, les crachats, les larmes, la sueur et le liquide céphalorachidien). Les lentilles de contact ou les prothèses dentaires peuvent être colorées de façon permanente.

### **Carcinogène et génotoxicité**

Voir la section [16 Toxicologie non clinique](#).

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Interactions médicamenteuses**

La rifapentine est un inducteur des enzymes du CYP450. L'utilisation concomitante de la rifapentine avec d'autres médicaments métabolisés par ces enzymes, tels que les inhibiteurs de la protéase, certains inhibiteurs de la transcriptase inverse et les contraceptifs hormonaux, peut entraîner une diminution importante des concentrations plasmatiques et une perte d'effet thérapeutique (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

#### **Porphyrie**

Des cas de porphyrie ont été signalés chez des patients recevant de la rifampicine, attribués à l'induction de la synthétase de l'acide delta-aminolévulinique. Puisque la rifapentine peut posséder des propriétés d'induction enzymatique similaires, il convient d'éviter l'utilisation de la rifapentine chez les patients atteints de porphyrie.

### **Appareil digestif**

#### **Infections à Clostridioides difficiles**

Des cas d'infections à *Clostridioides difficile* ont été signalés avec l'utilisation de nombreux agents antibactériens, y compris les rifapentine. La gravité de ces infections peut varier d'une diarrhée légère à une colite potentiellement fatale. Il est important de considérer ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacolon toxique ou de perforation du côlon après l'administration de tout agent antibactérien. Des cas ont été rapportés jusqu'à deux mois après l'administration d'agents antibactériens.

Le traitement par des agents antibactériens peut modifier la flore normale du côlon et permettre la prolifération de *Clostridioides difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, qui contribuent au développement de l'infection. Ces infections peuvent entraîner une morbidité et une mortalité importantes. Elles peuvent également être réfractaires au traitement antimicrobien.

Si une infection à *Clostridioides difficile* est suspectée ou confirmée, des mesures thérapeutiques appropriées doivent être instaurées. Les cas légers répondent habituellement à l'arrêt des agents antibactériens non dirigés contre *Clostridioides difficile*. Dans les cas modérés à graves, il convient d'envisager une prise en charge incluant administration de liquides et d'électrolytes, supplémentation en protéines et traitement par un agent antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridioides difficile*. Une évaluation chirurgicale doit être envisagée selon l'indication clinique, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves.

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

#### **Hépatotoxicité**

Des élévations des transaminases hépatiques peuvent survenir chez les patients recevant les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE (voir la section [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). Les patients sous COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE doivent être surveillés pour détecter les signes d'atteinte hépatique.

Chez les patients présentant des résultats anormaux aux tests hépatiques et/ou une maladie hépatique, les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE ne doivent être administrés qu'en cas de nécessité et sous surveillance médicale stricte. Chez ces patients, les taux sériques de transaminases doivent être évalués avant le début du traitement, puis toutes les 2 à 4 semaines pendant le traitement. Si des signes d'atteinte hépatique apparaissent, le traitement par COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE doit être interrompu.

## Système immunitaire

### Hypersensibilité et réactions apparentées

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les patients recevant les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE. Les signes et symptômes de ces réactions peuvent inclure : hypotension, urticaire, angioœdème, bronchospasme aigu, conjonctivite, thrombocytopénie, neutropénie ou syndrome pseudo-grippal (faiblesse, fatigue, douleurs musculaires, nausées, vomissements, céphalées, fièvre, frissons, courbatures, éruption cutanée, prurit, sueurs, étourdissements, dyspnée, douleur thoracique, toux, syncope, palpitations). Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés.

Les patients sous rifapentine doivent être surveillés pour tout signe ou symptôme de réaction d'hypersensibilité. En cas de survenue de ces symptômes, le traitement par COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE doit être interrompu et des mesures de soutien appropriées doivent être mises en œuvre.

### Surveillance et examens de laboratoire

Des concentrations thérapeutiques de rifampicine ont montré qu'elles pouvaient inhiber les dosages microbiologiques standards du folate sérique et de la vitamine B12. Des interactions similaires doivent être envisagées pour les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE, et des méthodes analytiques alternatives doivent être considérées (voir la section [9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire](#)).

## Santé reproductive

### Contraception

L'utilisation de la rifapentine peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Les patientes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent recourir à une méthode contraceptive non hormonale alternative ou ajouter une méthode barrière pendant le traitement par COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE (voir la section [7.1.1 Grossesse](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [16 Toxicologie non clinique](#)).

## Sensibilité et résistance

### Développement de bactéries résistantes aux médicaments

La prescription de COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE en l'absence d'une infection bactérienne démontrée ou fortement suspectée est peu susceptible d'apporter un bénéfice et augmente le risque de développement de bactéries résistantes.

## Appareil cutané

### Effets indésirables cutanés graves

Des effets indésirables cutanés graves (SCAR) telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportées en association avec les schémas thérapeutiques contenant de la rifapentine chez les patients atteints de tuberculose active ou latente. Le traitement par COMPRIMÉS DE

RIFAPENTINE doit être interrompu dès la première apparition d'une éruption cutanée, de lésions muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité (voir la section [7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire](#)).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Grossesse

Les données sur l'utilisation de la rifapentine pendant la grossesse sont limitées dans les essais cliniques. Sur la base de données animales, les patientes enceintes ou susceptibles de le devenir pendant la prise de rifapentine doivent être informées du risque d'effets néfastes pour le fœtus. Le traitement par COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE ne doit être instauré pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Dans les études de toxicité de reproduction et de développement chez les animaux, la rifapentine a entraîné des effets néfastes sur le fœtus et s'est révélée tératogène chez les rats et les lapins à des doses correspondant approximativement à 0,3 à 1,3 fois une dose humaine unique de 600 mg, sur la base de la surface corporelle (voir la section [16 Toxicologie non clinique](#)).

#### Risques maternels et/ou fœtaux associés à la maladie

La tuberculose active pendant la grossesse est associée à des issues maternelles et néonatales défavorables, incluant anémie maternelle, césarienne, naissance prématurée, faible poids à la naissance, asphyxie néonatale et mortalité périnatale.

#### Travail et/ou accouchement

L'administration de COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE au cours des dernières semaines de grossesse peut augmenter le risque d'hémorragie postpartum maternelle et de saignement chez le nouveau-né exposé. Le temps de prothrombine des femmes enceintes et des nouveau-nés exposés aux COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE au cours des dernières semaines de grossesse doit être surveillé. Un traitement par vitamine K peut être indiqué.

### 7.1.2 Allaitement

Aucune donnée n'est disponible sur la présence de la rifapentine ou de son métabolite dans le lait humain ou animal, ni sur les effets chez le nourrisson allaité, ni sur la production de lait. Comme les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE peuvent provoquer une coloration rouge-orangée des liquides biologiques, un risque de coloration du lait maternel existe.

Les nourrissons exposés à la rifapentine via le lait maternel doivent être surveillés pour tout signe d'hépatotoxicité, incluant irritabilité, pleurs prolongés inexplicables, jaunisse des yeux, perte d'appétit, vomissements et modifications de la couleur des urines (assombrissement) ou des selles (éclaircissement, pâles ou brun clair). Les bénéfices pour le développement et la santé liés à l'allaitement doivent être pris en compte en parallèle des besoins cliniques de la mère en COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE et des éventuels effets indésirables sur le nourrisson allaité, liés soit aux COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE, soit à l'état pathologique maternel sous-jacent.

### 7.1.3 Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de la rifapentine en association avec l'isoniazide en schéma hebdomadaire ont été évaluées chez les patients pédiatriques (2 à <18 ans) pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente. Dans les études cliniques, le profil de sécurité chez l'enfant était similaire à celui observé chez l'adulte (voir la section [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents](#) et [14.1 Essais cliniques par indication](#)).

Dans une étude pharmacocinétique menée chez des patients pédiatriques de 2 à 11 ans, la

rifapentine a été administrée une fois par semaine selon le poids (15 à 30 mg/kg, jusqu'à un maximum de 900 mg). Les expositions (ASC) chez les enfants de 2 à 11 ans étaient en moyenne 31 % plus élevées que chez les adultes recevant 900 mg de rifapentine une fois par semaine (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

#### 7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques avec la rifapentine n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. Dans une étude pharmacocinétique, aucune différence substantielle n'a été observée dans la pharmacocinétique de la rifapentine et de son métabolite 25-désacétyl chez les sujets âgés comparés aux adultes plus jeunes (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

## 8 Effets indésirables

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont réalisés dans des conditions très spécifiques. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

La rifapentine, en association avec l'isoniazide administrée une fois par semaine pendant 3 mois (3RPT/INH), a été comparée à l'isoniazide administrée une fois par jour pendant 9 mois (9INH) dans un essai randomisé ouvert chez des patients ayant un test cutané à la tuberculine positif et présentant un risque élevé de progression de l'infection tuberculeuse latente vers la tuberculose active. La rifapentine a été dosée en fonction du poids, et la dose d'isoniazide en mg/kg a été déterminée selon l'âge (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)), jusqu'à un maximum de 900 mg pour chaque médicament.

Au total, 4040 patients ont reçu au moins une dose du schéma une fois par semaine pendant 3 mois (3RPT/INH), dont 348 enfants âgés de 2 à 17 ans et 105 individus infectés par le VIH. Au total, 3759 patients ont reçu au moins une dose du schéma une fois par jour pendant 9 mois (9INH), dont 342 enfants âgés de 2 à 17 ans et 95 individus infectés par le VIH.

Le suivi des patients a duré 33 mois à partir de l'inclusion. Les effets indésirables survenus pendant le traitement et jusqu'à 60 jours après la dernière dose ont été définis comme des effets indésirables émergents du traitement. Cent soixante-et-un (4 %) patients du groupe 3RPT/INH ont présenté une réaction d'hypersensibilité aux rifamycines, définie comme suit : a) l'apparition, en relation avec le médicament de l'étude, de l'un des événements suivants : hypotension, urticaire, angioœdème, bronchospasme aigu ou conjonctivite ; ou b) l'apparition d'au moins quatre des symptômes suivants, avec au moins un symptôme de grade 2 ou plus selon le CTCAE : faiblesse, fatigue, nausées, vomissements, céphalées, fièvre, douleurs musculaires, sueurs, étourdissements, dyspnée, bouffées de chaleur ou frissons. Aucune définition spécifique n'a été utilisée pour l'hypersensibilité à l'isoniazide ; 18 patients (0,5 %) du groupe 9INH ont été classés comme ayant présenté une réaction d'hypersensibilité. L'hépatotoxicité a été définie comme une ASAT  $\geq 3 \times$  la limite supérieure de la normale en présence de signes et symptômes spécifiques d'hépatite, ou une ASAT  $> 5 \times$  la limite supérieure de la normale, quel que soit le contexte clinique. Cent treize patients (3 %) du groupe 9INH et 24 patients (0,6 %) du groupe 3RPT/INH ont développé une hépatotoxicité.

Cent quatre-vingt-seize patients (4,9 %) du groupe 3RPT/INH et 142 patients (3,8 %) du groupe 9INH ont interrompu le traitement en raison d'un effet indésirable lié au traitement. Dans le groupe 3RPT/INH, l'effet indésirable entraînant le plus fréquemment l'arrêt du traitement était la réaction d'hypersensibilité, survenue chez 120 patients (3 %). Dans le groupe 9INH, l'effet indésirable

entraînant le plus fréquemment l'arrêt du traitement était l'hépatotoxicité, survenue chez 76 patients (2 %).

Soixante-et-onze décès sont survenus au cours des 33 mois de l'étude : 31/4040 (0,77 %) dans le groupe 3RPT/INH et 40/3759 (1,06 %) dans le groupe 9INH. Pendant la période d'émergence des effets indésirables, 11 décès ont été enregistrés, 4 dans le groupe 3RPT/INH et 7 dans le groupe 9INH. Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au traitement par les médicaments de l'étude ni attribué à la tuberculose. Le tableau 3 présente les effets indésirables représentatifs observés pendant la période d'émergence des effets indésirables chez les patients atteints d'infection tuberculeuse latente traités par les schémas 3RPT/INH ou 9INH, avec une fréquence supérieure à 0,5 %.

**Tableau 3 : Effets indésirables survenant chez  $\geq 0,5$  % des patients dans l'étude principale sur l'infection tuberculeuse latente\***

Classification par système et organe Effet indésirable	3RPT/INH (N = 4040) N (%)	9INH (N = 3759) N (%)
<b>Affections du système immunitaire</b>		
Hypersensibilité	161 (4)	18 (0,5)
<b>Affections hépatobiliaires</b>		
Hépatite	24 (0,6)	113 (3)
<b>Affections du système nerveux</b>		
Céphalées	26 (0,6)	17 (0,5)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Réaction cutanée	31 (0,8)	21 (0,6)

\*Inclut les événements rapportés jusqu'à 60 jours après la dernière dose du médicament à l'étude.

### Sous-étude chez les patients vivant avec le VIH

Deux cents patients infectés par le VIH atteints d'infection tuberculeuse latente ont reçu au moins une dose des médicaments à l'étude dans l'étude principale, et 193 patients supplémentaires ont reçu au moins une dose dans l'étude d'extension (total : 393; 207 ont reçu le schéma 3RPT/INH et 186 reçu le schéma 9INH). Comparativement aux patients négatifs au VIH inclus dans l'étude principale, une proportion plus élevée de patients infectés par le VIH dans chaque bras thérapeutique a présenté des effets indésirables apparus en cours de traitement, notamment une incidence plus élevée d'hépatotoxicité. Une hépatotoxicité a été observée chez 3/207 (1,5 %) patients dans le bras 3RPT/INH et chez 14/186 (7,5 %) patients dans le bras 9INH. Une réaction d'hypersensibilité aux rifamycines a été observée chez un seul patient infecté par le VIH. Au total, onze décès sont survenus au cours de la période de suivi de 33 mois (6/207 dans le groupe 3RPT/INH et 5/186 dans le groupe 9INH), dont un décès dans le bras 9INH durant la période d'émergence des effets indésirables. Aucun des décès rapportés n'a été considéré comme lié au traitement par les médicaments à l'étude ni à la tuberculose.

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Six cent quatre-vingt-dix enfants âgés de 2 à 17 ans ont reçu au moins une dose des médicaments à l'étude dans l'étude principale. Trois cent quarante-deux enfants supplémentaires ont reçu au moins une dose dans l'étude pédiatrique d'extension (total : 1 032 enfants; 539 ont reçu le schéma

3RPT/INH et 493 le schéma 9INH).

Aucun cas d'hépatotoxicité n'a été observé dans l'un ou l'autre des bras thérapeutiques. Selon la définition utilisée dans l'étude principale, une réaction d'hypersensibilité aux rifamycines a été observée chez 7 (1,3 %) enfants du groupe 3RPT/INH. Le profil des effets indésirables était comparable entre les enfants âgés de 2 à 11 ans et ceux âgés de 12 à 17 ans.

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

**Affections hématologiques et du système lymphatique** : leucopénie, anémie, lymphadénopathie, neutropénie.

**Affections oculaires** : conjonctivite.

**Affections gastro-intestinales** : nausées, diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, constipation, bouche sèche, dyspepsie, irritation œsophagienne, gastrite, pancréatite.

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fatigue, pyrexie, asthénie, douleur thoracique, frissons, sensation de nervosité.

**Infections et infestations** : pharyngite, infection virale, candidose vulvovaginale.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : hyperglycémie, goutte, hyperkaliémie, diminution de l'appétit, hyperlipidémie.

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : arthralgie, myalgie, douleurs dorsales, rhabdomyolyse.

**Affections du système nerveux** : étourdissements, convulsions, paresthésies, céphalées, neuropathie périphérique, syncope.

**Affections psychiatriques** : dépression, anxiété, désorientation, idées suicidaires.

**Affections rénale et urinaires** : azotémie

**Affections des organes de reproduction et du sein** : prurit vulvovaginal.

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : toux, dyspnée, douleur oropharyngée, asthme, hyperréactivité bronchique, épistaxis.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : éruption cutanée, hyperhidrose, prurit, urticaire.

### 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation de la rifapentine après sa mise sur le marché. Étant donné que ces effets sont rapportés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'en estimer de manière fiable la fréquence ni d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : Affections de la peau et du tissu sous-cutané : effets indésirables cutanés graves (SCAR), notamment syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (Voir [Z Mises en garde et précautions, Appareil cutané](#)).

## 9 Interactions médicamenteuses

### 9.3 Interactions médicament-comportement

L'influence potentielle des COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE en interaction avec des facteurs comportementaux individuels (p. ex. tabagisme, consommation de cannabis et/ou d'alcool) n'a pas été étudiée.

## 9.4 Interactions médicament-médicament

### Inhibiteurs de la protéase et inhibiteurs de la transcriptase inverse

La rifapentine est un inducteur des enzymes du CYP450. L'administration concomitante des COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE avec des médicaments métabolisés par ces enzymes, tels que les inhibiteurs de la protéase et certains inhibiteurs de la transcriptase inverse, peut entraîner une diminution significative de leurs concentrations plasmatiques et une réduction de leur efficacité thérapeutique (Voir la section [7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme](#)

### Association à dose fixe d'éfavirenz, emtricitabine et ténofovir

L'administration hebdomadaire concomitante de rifapentine 900 mg avec l'association antirétrovirale à dose fixe d'éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg et fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg chez des patients infectés par le VIH n'a entraîné aucune modification substantielle des expositions à l'état d'équilibre de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir. Aucune modification cliniquement significative du nombre de cellules CD4 ni de la charge virale n'a été observée.

### Contraceptifs hormonaux

Les comprimés de rifapentine peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Il convient de recommander aux patientes utilisant une contraception hormonale d'avoir recours à une méthode contraceptive alternative non hormonale ou d'ajouter une méthode contraceptive barrière pendant le traitement par COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE (voir section [7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive, 7.1.1 Grossesse](#), et [16 Toxicologie non clinique](#)).

### Cytochrome P450 3A4 et 2C8/9

La rifapentine est un inducteur des cytochromes P450 3A4 et P450 2C8/9. Par conséquent, les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE peuvent augmenter le métabolisme d'autres médicaments coadministrés métabolisés par ces enzymes. L'induction de l'activité enzymatique par la rifapentine survient dans les 4 jours suivant l'administration de la première dose. L'activité enzymatique revient aux valeurs initiales dans les 14 jours suivant l'arrêt de la rifapentine.

Il a été rapporté que la rifampicine accélère le métabolisme et peut réduire l'activité des médicaments listés ci-dessous ; par conséquent, les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE peuvent également augmenter le métabolisme et diminuer l'activité de ces médicaments. Un ajustement posologique des médicaments mentionnés dans le Tableau 4, ou d'autres médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4 ou P450 2C8/9, peut être nécessaire en cas d'administration concomitante avec les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE.

Les médicaments présentés dans ce tableau reposent soit sur des observations issues de cas d'interactions médicamenteuses ou d'études dédiées, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur attendue et de la gravité clinique de l'interaction (c'est-à-dire celles identifiées comme contre-indiquées).

### Interaction médicament-médicament avec l'isoniazide

L'administration concomitante de rifapentine (dose unique de 900 mg) et d'isoniazide (dose unique de 900 mg), à jeun, n'a entraîné aucune modification significative de l'exposition à la rifapentine et à l'isoniazide par rapport à leur administration séparée à jeun.

La rifapentine est un inducteur des cytochromes P450 3A4 et P450 2C8/9. Par conséquent, elle peut augmenter le métabolisme et diminuer l'activité d'autres médicaments coadministrés métabolisés par ces enzymes. Un ajustement posologique des médicaments coadministrés peut être nécessaire en cas d'association avec la rifapentine.

### Interaction médicament-médicament avec l'indinavir

Dans une étude, l'administration de rifapentine 600 mg deux fois par semaine pendant 14 jours, suivie de rifapentine deux fois par semaine en association avec l'indinavir 800 mg trois fois par jour pendant 14 jours supplémentaires, a entraîné une diminution de la  $C_{max}$  de l'indinavir de 55 % et de l'ASC de 70 %. La clairance de l'indinavir a été multipliée par trois en présence de rifapentine, tandis que la demi-vie est restée inchangée. En revanche, lorsque l'indinavir a été administré pendant 14 jours avant d'être coadministré avec la rifapentine pendant 14 jours supplémentaires, aucune modification de la pharmacocinétique de la rifapentine n'a été observée (voir section [7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme](#)).

**Tableau 4 : Interactions médicamenteuses avec les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE : Un ajustement posologique peut être nécessaire**

Classe thérapeutique	Exemples de médicaments appartenant à cette classe
Antiarythmiques	Disopyramide, mexilétine, quinidine, tocainide
Antibiotiques	Chloramphénicol, clarithromycine, dapsone, doxycycline ; fluoroquinolones (telles que ciprofloxacine)
Anticoagulants oraux	Warfarine
Anticonvulsivants	Phénytoïne
Antipaludiques	Quinine
Antifongiques azolés	Fluconazole, Itraconazole, kétoconazole
Antipsychotiques	Halopéridol
Barbituriques	Phénobarbital
Benzodiazépines	Diazépam
Bêta-bloquants	Propranolol
Inhibiteurs calciques	Diltiazem, nifédipine, vérapamil
Préparations à base de glycosides cardiaque	Digoxine
Corticostéroïdes	Prednisone
Fibrates	Clofibrate
Hypoglycémiant oraux	Sulfamides hypoglycémiant (par ex. glyburide, glipizide)
Contraceptifs hormonaux / progestatifs	Éthinylestradiol, lévonorgestrel
Immunosuppresseurs	Ciclosporine, tacrolimus
Méthylxanthines	Théophylline
Analgésiques narcotiques	Méthadone
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5)	Sildénafil
Inhibiteurs de la protéase et inhibiteurs de la transcriptase inverse	Indinavir, association à dose fixe d'éfavirenz emtricitabine et ténofovir
Préparations thyroïdiennes	Lévothyroxine
Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline, nortriptyline

La conversion de la rifapentine en 25-désacétyl-rifapentine est catalysée par des estérases. Sur la base des caractéristiques des estérases, le potentiel d'inhibition ou d'induction du métabolisme de la rifapentine par un autre médicament est faible.

La rifapentine étant fortement liée à l'albumine, des interactions par déplacement de liaison protéique peuvent également survenir (voir section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE doivent être pris au moment des repas. L'administration des COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE au moment des repas augmente la biodisponibilité orale et peut réduire l'incidence des troubles gastro-intestinaux, des nausées et/ou des vomissements (voir 4.4 Administration).

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Des concentrations thérapeutiques de rifampicine ont montré qu'elles pouvaient inhiber les dosages microbiologiques standards du folate sérique et de la vitamine B12. Des interactions similaires doivent être envisagées pour les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE, et des méthodes analytiques alternatives doivent être considérées.

## 10 Pharmacologie clinique

### 10.1 Mode d'action

La rifapentine, une rifamycines cyclopentyle, est un agent antimycobactérien. Elle inhibe l'ARN polymérase ADN-dépendante dans les souches sensibles de *Mycobacterium tuberculosis*, sans affecter les cellules de mammifères aux concentrations actives contre ces bactéries (voir [15 Microbiologie](#)).

### 10.3 Pharmacocinétique

Lorsque des doses orales de rifapentine ont été administrées une fois par jour ou toutes les 72 heures à des volontaires sains pendant 10 jours, l'ASC<sub>(0-∞)</sub> après dose unique de rifapentine était similaire aux valeurs d'ASC à l'état d'équilibre ASC<sub>ss (0-24h)</sub> ou ASC<sub>ss (0-72h)</sub>, ce qui suggère l'absence d'effet d'auto-induction cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la rifapentine à l'état d'équilibre. Les conditions d'état d'équilibre ont été atteintes au 10<sup>e</sup> jour après administration quotidienne de 600 mg de rifapentine. Aucune accumulation plasmatique de rifapentine ni de 25-désacétyl-rifapentine (métabolite actif) n'est attendue après une administration hebdomadaire de rifapentine.

Les paramètres pharmacocinétiques de la rifapentine et de la 25-désacétyl-rifapentine au 10<sup>e</sup> jour, après administration orale de 600 mg de rifapentine toutes les 72 heures chez des volontaires sains, sont présentés dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Pharmacocinétique de la rifapentine et du 25-désacétyl-rifapentine chez des volontaires sains**

Paramètre	Rifapentine	25-désacétyl-rifapentine
	Moyenne ± ET (n = 12)	
C <sub>max</sub> (µg/mL)	15,05 ± 4,62	6,26 ± 2,06

Paramètre	Rifapentine	25-désacétyl-rifapentine
	Moyenne ± ET (n = 12)	
ASC <sub>(0-72h)</sub> (µg·h/mL)	319,54 ± 91,52	215,88 ± 85,96
T <sub>1/2</sub> (h)	13,19 ± 1,38	13,35 ± 2,67
T <sub>max</sub> (h)	4,83 ± 1,80	11,25 ± 2,73
Cl/F (L/h)	2,03 ± 0,60	--

Les paramètres pharmacocinétiques de la rifapentine et de la 25-désacétyl-rifapentine après administration orale unique de 900 mg de rifapentine en association avec 900 mg d'isoniazide, en conditions postprandiales, sont présentés dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques moyens ± écart-type de la rifapentine et du 25-désacétyl-rifapentine chez des volontaires sains lorsque la rifapentine est coadministrée avec l'isoniazide en conditions postprandiales (N = 16)**

Paramètre	Rifapentine	25-désacétyl-rifapentine
C <sub>max</sub> (µg/mL)	25,8 ± 5,83	13,3 ± 4,83
ASC (µg·h/mL)	817 ± 128	601 ± 187
T <sub>1/2</sub> (h)	16,6 ± 5,02	17,5 ± 7,42
T <sub>max</sub> (h)*	8 (3-10)	24 (10-36)
Cl/F (L/h)	1,13 ± 0,174	S/O**

\*Médiane (Min-Max)

\*\* Sans objet.

### Absorption

La biodisponibilité absolue de la rifapentine n'a pas été déterminée. La biodisponibilité relative, en utilisant une solution orale comme référence, après une dose unique de 600 mg chez des volontaires adultes sains était de 70 %. Les concentrations maximales ont été atteintes entre 5 et 6 heures après l'administration de la dose unique de 600 mg de rifapentine.

La prise de rifapentine avec un repas riche en graisses a entraîné une augmentation de 40 à 50 % de la C<sub>max</sub> et de l'ASC par rapport à l'administration à jeun.

L'administration concomitante de rifapentine (900 mg dose unique) et d'isoniazide (900 mg dose unique) avec un petit-déjeuner pauvre en graisses et riche en glucides a entraîné une augmentation de 47 % et 51 % de la C<sub>max</sub> et de l'ASC de la rifapentine, respectivement. En comparaison, la C<sub>max</sub> et l'ASC de l'isoniazide ont diminué de 46 % et 23 % respectivement.

### Distribution

Dans une analyse pharmacocinétique de population chez 351 patients tuberculeux ayant reçu 600 mg de rifapentine en association avec de l'isoniazide, pyrazinamide et éthambutol, le volume de distribution apparent était estimé à 70,2 ± 9,1 L. Chez des volontaires sains, la liaison aux protéines plasmatiques de la rifapentine et du 25-désacétyl-rifapentine était de 97,7 % et 93,2 %, respectivement. La rifapentine est principalement liée à l'albumine. Des profils de liaison protéique similaires ont été observés chez les volontaires sains, les patients VIH asymptomatiques et les patients présentant une insuffisance hépatique.

### Métabolisme et élimination

Après administration orale unique de 600 mg de rifapentine radiomarquée chez des volontaires sains (n=4), 87 % de la dose totale de <sup>14</sup>C-rifapentine a été récupérée dans les urines (17 %) et les fèces (70 %). Plus de 80 % de la dose totale de <sup>14</sup>C-rifapentine ont été éliminés dans les 7 jours. La rifapentine est hydrolysée par une enzyme estérase pour former le 25-désacétyl-rifapentine, actif sur le plan microbiologique. La rifapentine et son métabolite représentent 99 % de l'activité radioactive totale dans le plasma. L'ASC<sub>(0-∞)</sub> et la C<sub>max</sub> plasmatiques du métabolite étaient respectivement d'environ la moitié et le tiers de ceux de la rifapentine. Sur la base de l'activité relative *in vitro* et des valeurs d'ASC<sub>(0-∞)</sub>, la rifapentine et le 25-désacétyl-rifapentine contribuent approximativement à 62 % et 38 % de l'activité clinique contre *Mycobacterium tuberculosis*, respectivement.

### Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents**

Dans une étude pharmacocinétique menée auprès de patients pédiatriques (âgés de 2 à 12 ans), une dose orale unique de 150 mg de rifapentine a été administrée à ceux pesant moins de 30 kg (n = 11) et une dose orale unique de 300 mg a été administrée à ceux pesant plus de 30 kg (n = 12). Les estimations moyennes de l'ASC et de la C<sub>max</sub> étaient environ 30 % à 50 % inférieures chez ces patients pédiatriques à celles observées chez des adultes sains ayant reçu des doses orales uniques de 600 mg et 900 mg.

Une étude a comparé la pharmacocinétique de la rifapentine chez des patients pédiatriques (âgés de 2 ans à 11 ans) atteints d'une infection tuberculeuse latente (n = 80) recevant de la rifapentine une fois par semaine en fonction du poids (15 mg/kg à 30 mg/kg, jusqu'à un maximum de 900 mg, voir Tableau 1) à celle d'adultes (n = 77) recevant 900 mg de rifapentine une fois par semaine. Les enfants qui ne pouvaient pas avaler de comprimés entiers ont reçu des comprimés écrasés mélangés à des aliments mous. Globalement, la moyenne géométrique de l'ASC de la rifapentine dans ce groupe d'âge était supérieure de 31 % à celle des patients adultes recevant 900 mg de rifapentine une fois par semaine (720 contre 551 mcg h/mL). La moyenne géométrique de l'ASC de la rifapentine était supérieure de 60 % chez les enfants ayant reçu des comprimés entiers (884 contre 551 mcg h/mL) et de 19 % supérieure chez les enfants ayant reçu des comprimés écrasés (656 contre 551 mcg-h/mL), comparativement aux expositions chez les adultes. Les patients pédiatriques ayant reçu de la rifapentine écrasée présentaient des expositions à la rifapentine 26 % inférieures à celles des patients pédiatriques ayant reçu des comprimés entiers.

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance de la rifapentine ajustée au poids corporel diminuait avec l'augmentation de l'âge des patients pédiatriques (2 à 18 ans).

Dans une autre étude pharmacocinétique sur la rifapentine menée auprès d'adolescents en bonne santé (âgés de 12 à 15 ans), 600 mg de rifapentine ont été administrés à ceux pesant ≥ 45 kg (n = 10) et 450 mg ont été administrés à ceux pesant moins de 45 kg (n = 2). La pharmacocinétique de la rifapentine était similaire à celle observée chez les adultes en bonne santé.

- **Personnes âgées**

Suivant l'administration orale d'une dose unique de 600 mg de rifapentine à des volontaires sains de sexe masculin âgés (65 ans et plus) (n = 14), la pharmacocinétique de la rifapentine et du métabolite 25-désacétylé était similaire à celle observée chez de jeunes volontaires sains de sexe masculin (18 à 45 ans) (n = 20).

- **Sexe**

Dans une analyse pharmacocinétique de population d'échantillons sanguins clairsemés obtenus auprès de 351 patients tuberculeux ayant reçu 600 mg de rifapentine en association avec de l'isoniazide, du pyrazinamide et de l'éthambutol, la clairance orale apparente estimée de la rifapentine pour les hommes et les femmes était de  $2,51 \pm 0,14$  L/h et  $1,69 \pm 0,41$  L/h, respectivement. La signification clinique de l'écart observé entre les valeurs estimées de la clairance orale apparente n'a pas été établie.

- **Insuffisance hépatique**

Suivant l'administration orale d'une dose unique de 600 mg de rifapentine à des patients présentant une insuffisance hépatique légère à grave ( $n = 15$ ), la pharmacocinétique de la rifapentine et du métabolite 25-désacétylé était similaire chez les patients présentant divers degrés d'insuffisance hépatique et à celle observée dans une autre étude chez des volontaires sains ( $n = 12$ ).

- **Insuffisance rénale**

La pharmacocinétique de la rifapentine n'a pas été évaluée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Bien qu'environ 17 % seulement d'une dose administrée soit excrétée par les reins, la signification clinique d'une fonction rénale altérée sur la disposition de la rifapentine et de son métabolite 25-désacétylé n'est pas connue.

- **Volontaires asymptomatiques infectés par le VIH**

Suivant l'administration orale d'une dose unique de 600 mg de rifapentine à des volontaires asymptomatiques infectés par le VIH ( $n = 15$ ) à jeun, la  $C_{max}$  et l' $ASC_{(0-\infty)}$  moyennes de la rifapentine étaient inférieures (20 %-32 %) à celles observées dans d'autres études chez des volontaires sains ( $n = 55$ ). Dans une comparaison entre études, les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l' $ASC$  de la 25-désacétyl-rifapentine, comparativement aux volontaires sains, étaient plus élevées (6 %-21 %) dans une étude ( $n = 20$ ), mais plus faibles (15 %-16 %) dans une autre étude ( $n = 40$ ). La signification clinique de cette observation n'est pas connue. La nourriture (850 calories au total : 33 g de protéines, 55 g de lipides et 58 g de glucides) augmente l' $ASC$  et la  $C_{max}$  moyennes de la rifapentine observées à jeun chez les volontaires asymptomatiques infectés par le VIH d'environ 51 % et 53 %, respectivement.

## 11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Le produit doit être conservé entre 15 °C et 30 °C.

## Partie 2 : Renseignements scientifiques

### 13 Renseignements pharmaceutiques

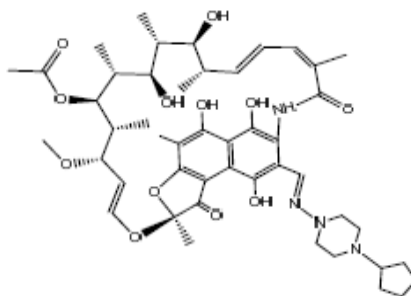
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : Rifapentine

Nom chimique : 3-[N-(4-Cyclopentyl-1-pipérazinyl) formimidoyl] Rifamycine

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{47}H_{64}N_4O_{12}$ , 877,03

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La rifapentine est une poudre de couleur orange clair à rouge foncé.

Elle est soluble dans le chloroforme, légèrement soluble dans l'éthanol, l'acétone et l'acétate d'éthyle, et pratiquement insoluble dans l'eau à une température de  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °}$

### 14 Études cliniques

#### 14.1 Études cliniques par indication

##### Infection tuberculeuse latente

Un essai multicentrique, prospectif, ouvert, randomisé et contrôlé par témoin actif a comparé l'efficacité de 12 doses hebdomadaires de rifapentine en association avec l'isoniazide (bras 3RPT/INH) administrées selon un schéma de traitement par observation directe, par rapport à un schéma d'auto-administrations quotidienne d'isoniazide pendant 9 mois (bras 9INH). L'essai a recruté des patients âgés de deux ans ou plus présentant un test cutané à la tuberculine positif et un risque élevé de progression vers la tuberculose active. Les patients recrutés comprenaient ceux ayant eu un contact étroit avec un patient atteint de tuberculose active, une conversion récente (au cours des deux dernières années) vers un test cutané à la tuberculine positif, une infection par le VIH ou une fibrose à la radiographie pulmonaire. La rifapentine a été dosée selon le poids, jusqu'à un maximum de 900 mg par semaine. La dose d'isoniazide en mg/kg a été déterminée selon l'âge, jusqu'à un maximum de 900 mg par semaine dans le bras 3RPT/INH et de 300 mg par jour dans le bras 9INH (voir section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Le critère d'évaluation était le développement de la tuberculose active, définie comme une tuberculose confirmée par culture chez les adultes et une tuberculose confirmée par culture ou clinique chez les enfants de moins de 18 ans, 33 mois après l'inclusion dans l'essai. Ont été exclus de l'analyse les patients jugés inéligibles après l'inclusion pour les motifs suivants : présence d'une tuberculose active, contact avec un cas source dont la tuberculose était à culture négative ou pharmacorésistance, ou absence de données sur la sensibilité de *M. tuberculosis*. Les jeunes enfants n'ayant pas présenté de TCT positif lors du test initial et du test de rappel ont également été exclus. Une tuberculose active est apparue chez 5 des 3074 patients randomisés dans le groupe 3RPT/INH

(0,16 %) contre 10 des 3074 patients dans le groupe 9INH (0,32 %), pour une différence des taux cumulatifs de 0,17 %, IC à 95 % (-0,43, 0,09) (Tableau 7).

**Tableau 7 : Résultats chez les patients randomisés 33 mois après l'inclusion\***

Résultat	3RPT/INH (n = 3074)	9INH (n = 3074)	Différence**, IC à 95%
Tuberculose n (%)	5 (0,16)	10 (0,32)	-0,16 (-0,42, 0,01)
Taux d'incidence cumulatif de la TB (%)	0,17	0,35	-0,17 (-0,43, 0,09)
Décès	22 (0,72)	35 (1,14)	-0,42 (-0,91, 0,06)
Sujets perdus de vue	320 (10,41)	357 (11,61)	-1,20 (-2,77, -0,36)

\* Des résultats similaires ont été observés lorsque tous les patients admis dans l'essai ont été inclus dans l'analyse.

\*\* Taux dans le groupe 3RPT/INH moins le taux dans le groupe 9INH.

La proportion de patients ayant terminé le traitement était de 81,2 % dans le groupe 3RPT/INH et de 68,3 % dans le groupe 9INH, pour une différence (3RPT/INH - 9INH) de 12,8 %, IC à 95 % (10,7, 15,0).

Dans le groupe de traitement 9INH, deux des treize cas confirmés par culture présentaient une résistance à l'isoniazide. Dans le groupe de traitement 3RPT/INH, l'un des sept cas était une infection par *M. bovis* résistante à la rifampicine et sensible à l'isoniazide.

- Sous-étude pédiatrique

L'inclusion des enfants a été prolongée après que le nombre cible global de patients a été atteint dans l'étude principale. Les données de l'étude principale et de la prolongation ont été regroupées, ce qui a permis d'obtenir une population admissible à l'analyse de 375 enfants dans le bras 3RPT/INH et de 367 dans le bras 9INH.

Un enfant du groupe 9INH a développé une tuberculose (1/367, taux d'incidence cumulée de 0,32 %) contre aucun cas de tuberculose dans le groupe 3RPT/INH (0/375) 33 mois après l'inclusion. La proportion de patients ayant terminé le traitement dans les groupes 3RPT/INH et 9INH était de 87,5 % et 79,6 % respectivement, pour une différence de 7,9 %, IC à 95 % (2,5, 13,2).

- Sous-étude sur le VIH

L'inclusion des patients séropositifs pour le VIH a été prolongée après que le nombre cible global de patients a été atteint dans l'étude principale. Les données de l'étude principale et de la prolongation ont été regroupées, ce qui a permis d'obtenir une population admissible à l'analyse de 206 patients dans le groupe 3RPT/INH et de 193 dans le groupe 9INH. Une tuberculose active est apparue chez 2/206 patients du groupe 3RPT/INH (taux d'incidence cumulée de 1,01 %) et chez 6/193 patients du groupe 9INH (taux d'incidence cumulée de 3,45 %). La proportion de patients ayant terminé le traitement dans les groupes 3RPT/INH et 9INH était de 88,8 % et 63,7 % respectivement, pour une différence de 25,1 %, IC à 95 % (16,8, 32,9).

## 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité orale relative, ouverte, croisée, randomisée, à deux traitements, deux périodes, deux séquences et à dose unique (dose de 150 mg sous forme de 1 x 150 mg), a été menée auprès de 40 participants humains adultes sains à jeun afin de comparer les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE (Macleods Pharmaceuticals Ltd.) et PRIFTIN® (Sanofi-Aventis U.S. LLC, États-Unis). Les données de biodisponibilité relative des 40 participants inclus dans l'analyse statistique sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparatives

<b>Rifapentine</b> <b>(1 × 150 mg)</b> <b>Nombre d'unités x teneur</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	100164,87 107018,36 (32,81)	95871,92 103795,98 (38,67)	104,5	94,9 – 115,0
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	104110,81 110586,13 (31,68)	99562,92 107431,70 (37,83)	104,6	95,5 – 114,5
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	4780,89 5056,91 (30,81)	4461,61 4715,63 (31,05)	107,2	97,7 – 117,5
T <sub>MAX</sub> <sup>3</sup> (h)	4,33 (1,50 - 7,00)	4,33 (1,50 - 7,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	12,83 (21,76)	12,63 (20,05)		

<sup>1</sup> COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE, 150 mg (Macleods Pharmaceuticals Ltd.)

<sup>2</sup> Comprimés PRIFTIN® (rifapentine), 150 mg (Sanofi-aventis U.S. LLC, États-Unis)

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement.

<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

Une étude de biodisponibilité relative orale, ouverte, croisée, randomisée, à deux traitements, deux périodes, deux séquences et à dose unique (dose de 150 mg sous forme de 1 x 150 mg), a été menée auprès de 24 participants humains adultes sains après la consommation d'un repas riche en graisses et en calories afin de comparer les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE (Macleods Pharmaceuticals Ltd.) et PRIFTIN® (Sanofi-aventis U.S. LLC, États-Unis). Les données de biodisponibilité relative des 21 participants inclus dans l'analyse statistique sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparatives

<b>Rifapentine</b> <b>(1 × 150 mg)</b> <b>Nombre d'unités x teneur</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	125593,30 130942,40 (17,60)	122914,30 128568,20 (20,76)	102,2	98,6 – 106,0
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	129038,37 134148,22 (17,18)	126904,88 132261,68 (20,02)	101,7	98,3 – 105,2

C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	5669,07 5813,83 (18,65)	5598,02 5670,93 (14,72)	101,3	93,5 – 109,6
T <sub>MAX</sub> <sup>3</sup> (h)	5,67 (5,00 - 18,00)	5,67 (3,00 - 10,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	11,23 (15,60)	11,77 (17,98)		

<sup>1</sup> COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE, 150 mg (Macleods Pharmaceuticals Ltd.)

<sup>2</sup> Comprimés PRIFTIN® (rifapentine), 150 mg (Sanofi-aventis U.S. LLC, États-Unis)

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement.

<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

## 15 Microbiologie

### Mode d'action

La rifapentine, une Rifamycine cyclopentyle, est un agent antimycobactérien. Elle inhibe l'ARN polymérase ADN-dépendante dans les souches sensibles de *Mycobacterium tuberculosis*, sans affecter les cellules de mammifères aux concentrations actives contre ces bactéries. À des concentrations thérapeutiques, la rifapentine inhibe la transcription de l'ARN en empêchant l'initiation de la formation de la chaîne d'ARN. Elle forme un complexe stable avec l'ARN polymérase ADN-dépendante bactérienne, ce qui entraîne la répression de la synthèse de l'ARN et la mort cellulaire. La rifapentine et son métabolite 25-désacétylé s'accumulent dans les macrophages dérivés des monocytes humains et exercent une action bactéricide sur les bacilles de *M. tuberculosis* tant intracellulaires qu'extracellulaires.

La rifapentine présente un profil d'activité microbiologique similaire à celui de la rifampicine.

### Mode de résistance

Le mécanisme de résistance à la rifapentine semble être similaire à celui de la rifampicine. La résistance bactérienne à la rifapentine est causée par une altération du site cible, soit la sous-unité bêta de l'ARN polymérase ADN-dépendante, résultant d'une mutation ponctuelle du gène *rpoB*. L'incidence de mutants résistants à la rifapentine au sein d'une population par ailleurs sensible de souches de *M. tuberculosis* est d'environ un sur 10<sup>7</sup> à 10<sup>8</sup> bacilles. La résistance à la rifapentine semble être associée à la monothérapie. Par conséquent, la rifapentine doit toujours être utilisée en association avec d'autres antituberculeux.

### Résistance croisée

Les organismes de *M. tuberculosis* résistants aux autres rifamycines sont susceptibles d'être résistants à la rifapentine. Un niveau élevé de résistance croisée entre la rifamycine et la rifapentine a été démontré chez des souches de *M. tuberculosis*. Aucune résistance croisée entre la rifapentine et les agents antimycobactériens n'appartenant pas à la classe des rifamycines n'a été identifiée dans des isolats cliniques.

### Méthodes d'analyse de sensibilité

Les analyses de sensibilité *in vitro* doivent être effectuées selon les méthodes publiées. Les critères d'interprétation des analyses de sensibilité et les plages de contrôle qualité pour les analyses de sensibilité *in vitro* de la rifapentine n'ont pas été établis.

## 16 Toxicologie non clinique

### Génotoxicité

La rifapentine a donné des résultats négatifs lors des tests de génotoxicité suivants : le test de

mutation génique *in vitro* chez les bactéries (test d'Ames); test de mutation ponctuelle *in vitro* chez *Aspergillus nidulans*; test de conversion génique *in vitro* chez *Saccharomyces cerevisiae*; test de conversion génique catalysé par l'hôte (souris) avec *Saccharomyces cerevisiae*; test de mutation directe *in vitro* sur des cellules d'ovaires de hamster chinois/hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (CHO/HGPRT); test d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes de rat; et test du micronoyau *in vivo* sur de la moelle osseuse de souris.

Le métabolite 25-désacétylé de la rifapentine a donné des résultats positifs au test d'aberration chromosomique sur les mammifères *in vitro* sur des cellules V79 de hamster chinois, mais a donné des résultats négatifs lors du test de mutation génique *in vitro* chez les bactéries (test d'Ames), du test de mutation directe CHO/HGPRT *in vitro* et du test du micronoyau *in vivo* sur de la moelle osseuse de souris.

### **Cancérogénicité**

Une augmentation des carcinomes hépatocellulaires a été observée chez des souris mâles traitées par voie orale avec de la rifapentine pendant deux ans à des doses égales ou supérieures à 5 mg/kg/jour (0,04 fois une dose humaine unique de 600 mg selon la conversion de la surface corporelle [SC]). Dans une étude de deux ans chez le rat, une augmentation des adénomes de la cavité nasale a été observée chez des rats traités par voie orale avec de la rifapentine à 40 mg/kg/jour (0,6 fois une dose humaine unique de 600 mg selon la conversion de la SC).

### **Toxicité pour la reproduction et le développement**

La fertilité et la performance reproductrice n'ont pas été affectées par l'administration orale de rifapentine à des rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour (0,3 fois une dose humaine unique de 600 mg selon la conversion de la SC).

Des études chez l'animal (rats et lapins) ont révélé une toxicité embryofœtale, y compris des malformations et d'autres issues défavorables sur le plan du développement dans les deux espèces. Des rates gestantes ayant reçu de la rifapentine par voie orale pendant l'organogenèse (du jour de gestation [JG] 5 au JG 15) à 40 mg/kg/jour (0,6 fois une dose humaine unique de 600 mg selon des comparaisons de la SC) ont produit des ratons présentant des fentes palatines et des arcs aortiques mal positionnés, un retard d'ossification, une augmentation du nombre de côtes, une diminution de la taille de la portée et du poids moyen de la portée, une augmentation du nombre de mort-nés et une augmentation de la mortalité pendant la lactation.

Lorsque la rifapentine a été administrée par voie orale à des rates accouplées à la fin de la gestation, à raison de 20 mg/kg/jour (0,3 fois une dose humaine unique de 600 mg selon la SC), le poids des ratons et la survie gestationnelle (ratons nés vivants/ratons nés) étaient réduits par rapport aux témoins. Une augmentation des résorptions et des pertes post-implantatoires, une diminution du poids fœtal moyen, une augmentation du nombre de ratons mort-nés et une légère augmentation de la mortalité des ratons pendant la lactation ont également été notées.

Lorsque des lapines gestantes ont reçu de la rifapentine par voie orale à des doses de 10 mg/kg à 40 mg/kg (0,3 à 1,3 fois une dose humaine unique de 600 mg selon la SC) pendant l'organogenèse (du JG 6 au JG 18), des malformations fœtales majeures sont survenues, notamment : agénésie ovarienne, pesé varus, archine, microphthalmie et irrégularités des tissus faciaux ossifiés. À 40 mg/kg/jour, on a observé une augmentation des pertes post-implantatoires et de l'incidence des fœtus mort-nés.

## Renseignements destinés aux patient·e·s

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

#### Pr **COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE**

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

#### À quoi sert **COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE**

Les **COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE** sont utilisés avec l'isoniazide pour traiter l'infection tuberculeuse latente (ITL). Ils doivent être pris par les patients âgés de 2 ans ou plus qui présentent un risque élevé de développer une infection tuberculeuse.

Les médicaments antibactériens comme les **COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE** ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales comme le rhume.

#### Comment fonctionne **COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE**

La rifapentine est un agent antimycobactérien. Elle aide à prévenir les infections en tuant les bactéries responsables de la tuberculose et en empêchant leur croissance.

#### Les ingrédients de **COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE** sont :

Ingrédients médicinaux : Rifapentine

Ingrédients non médicinaux :

Stéarate de calcium, dioxyde de silicium colloïdal, EDTA disodique, hydroxypropylcellulose, oxyde de fer rouge, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, amidon prégélatinisé, ascorbate de sodium, Laurysulfate de sodium, glycolate d'amidon sodique, talc et dioxyde de titane.

**COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE** se présentent sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes : Les comprimés contiennent 150 mg de rifapentine.

#### N'utilisez pas **COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE** dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique (hypersensible) aux rifamycines ou à l'un des ingrédients de la formulation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser **COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE**, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous souffrez d'une tuberculose active ;
- si vous savez que vous avez une tuberculose résistante au traitement par certains médicaments ;
- si vous avez un ou des trouble(s) hépatique(s) ;
- si vous souffrez d'une maladie génétique appelée porphyrie ;
- si vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse ; Discutez avec votre professionnel de la santé des risques liés à la prise des **COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE** pendant la grossesse.

- si vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ignore si la rifapentine passe dans le lait maternel. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant que vous prenez les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE.

**Autres mises en garde :**

Décoloration des liquides biologiques :

Les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE peuvent provoquer une coloration rouge-orange des tissus ou des liquides biologiques, tels que la peau, les dents, la langue, l'urine, les selles, la salive, les larmes ou la sueur. Cela peut également tacher les prothèses dentaires ou les lentilles de contact.

Contraception :

Les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux oraux. D'autres méthodes de contraception doivent être utilisées pendant que vous prenez les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.**

**Les produits suivants pourraient interagir avec COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE :**

Type de médicament :	Exemples :
Antiarythmiques utilisés pour traiter les troubles du rythme cardiaque	Disopyramide, mexilétine, quinidine, tocaïnide
Antibiotiques utilisés pour traiter les infections	Chloramphénicol, clarithromycine, dapsonne, doxycycline ; fluoroquinolones (telles que ciprofloxacine)
Anticoagulants oraux utilisés pour prévenir les caillots sanguins	Warfarine
Anticonvulsivants utilisés pour maîtriser les crises d'épilepsie	Phénytoïne
Antipaludiques	Quinine
Antifongiques azolés	Fluconazole, itraconazole, kétoconazole
Antipsychotiques utilisés pour traiter la schizophrénie	Halopéridol
Barbituriques utilisés comme sédatifs	Phénobarbital
Benzodiazépines utilisées comme sédatifs	Diazépam
Bêta-bloquants utilisés pour abaisser la pression artérielle	Propranolol
Bloqueurs des canaux calciques utilisés pour abaisser la pression artérielle	Diltiazem, nifédipine, vérapamil
Préparations de glycosides cardiaques utilisées pour traiter les maladies du cœur	Digoxine

Corticostéroïdes	Prednisone
Fibrates utilisés pour traiter le cholestérol élevé	Clofibrate
Hypoglycémiant oraux utilisés pour traiter le diabète	Sulfamides hypoglycémiant (par ex. glyburide, glipizide)
Contraceptifs hormonaux / progestatifs	Éthinylestradiol, lévonorgestrel
Immunosuppresseurs utilisés pour aider lors de transplantations d'organes	Ciclosporine, tacrolimus
Méthylxanthines utilisées pour traiter l'asthme et d'autres maladies pulmonaires	Théophylline
Analgésiques narcotiques utilisés pour traiter la douleur	Méthadone
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) utilisés pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire et la dysfonction érectile	Sildénafil
Inhibiteurs de la protéase et inhibiteurs de la transcriptase inverse	Indinavir, association à dose fixe d'éfavirenz emtricitabine et ténofovir
Préparations thyroïdiennes	Lévothyroxine
Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline, nortriptyline

Interactions avec les tests médicaux :

Les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE peuvent interférer avec certains tests microbiologiques. Avisez votre professionnel de la santé que vous prenez ce COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE si l'on vous prescrit des analyses de laboratoire.

#### Comment utiliser COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE ?

- Même si vous vous sentez mieux au début du traitement, les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE doivent être pris exactement tel que prescrit.
- La mauvaise utilisation ou l'utilisation excessive peut entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par le COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE (résistance). Cela signifie que le traitement pourrait ne plus fonctionner pour vous à l'avenir.
- Ne partagez pas votre médicament.
- Prenez les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE au moment des repas.
- Si vous ne pouvez pas avaler les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE entiers, ils peuvent être écrasés et mélangés à une petite quantité d'aliments semi-solides. Assurez-vous de prendre immédiatement toute la portion d'aliment semi-solide contenant les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE.

**Dose habituelle :**

**Adultes et enfants de 2 ans et plus :**

Prenez les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE une fois par semaine avec de l'isoniazide. Votre dose sera déterminée en fonction de votre poids. La dose maximale est de 900 mg (6 comprimés) par semaine.

Intervalle de poids	Dose de rifapentine	Nombre de COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE
10-14 kg	300 mg	2
14,1-25 kg	450 mg	3
25,1-32 kg	600 mg	4
32,1-50 kg	750 mg	5
>50 kg	900 mg	6

#### Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

#### Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, vous pouvez la prendre le jour suivant où vous le pouvez au cours de la même semaine. Laissez un intervalle de 72 heures entre les doses et ne prenez pas plus de 5 doses sur une période de 28 jours.

#### Effets secondaires possibles de l'utilisation COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE ?

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- constipation ;
- toux, mal de gorge ;
- bouche sèche ;
- maux de tête ;
- fatigue ;
- fièvre ;
- douleurs articulaires, douleurs dorsales ;
- inconfort gastrique ou diminution de l'appétit ;
- sueurs ;
- démangeaisons vaginales et infection à levures ;
- changement du taux de sucre dans le sang ;
- changement des résultats des analyses sanguines ;
- Changement lors des tests de la fonction hépatique ,

## Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Très fréquent</b>			
<b>Réactions allergiques</b> : rougeur ou démangeaison de la peau (urticaire); enflure du visage, de la langue, des mains ou des organes génitaux; resserrement des voies respiratoires ou difficulté à respirer; rougeur et démangeaison des yeux; symptômes pseudo-grippaux (faiblesse, fatigue, douleurs musculaires, nausées, vomissements, maux de tête, fièvre, frissons, courbatures, sueurs, essoufflement, douleur thoracique, toux, palpitations); étourdissements ou évanouissement; basse pression artérielle ou pouls faible.			✓
<b>Effets indésirables cutanés graves (SCAR)</b> (réactions cutanées graves) : éruption cutanée pouvant s'accompagner de cloques, de desquamation ou de saignement sur n'importe quelle partie de la peau (y compris les lèvres, les yeux, la bouche, le nez, les organes génitaux, les mains ou les pieds). Vous pourriez aussi ressentir de la fièvre, des frissons, des courbatures, de l'essoufflement ou avoir des ganglions enflés.			✓
<b>Peu fréquent</b>			
<b>Infections à Clostridioides difficile</b> (infection du côlon) : diarrhée aqueuse, perte d'appétit, crampes et sensibilité abdominales sévères, fièvre, sang dans les selles.  Cela peut devenir mortel si ce n'est			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
pas traité. Cela peut survenir jusqu'à 2 mois après la prise de rifapentine.			
<b>Rare</b>			
<b>Porphyrie</b> (maladie rare causée par l'accumulation de substances chimiques dans le corps) : déclenchement ou aggravation des symptômes de la porphyrie. Apparition de cloques sur la peau lors de l'exposition au soleil. Croissance de poils sur le visage et les zones exposées au soleil. Changements de la coloration de la peau.		✓	

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

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://www.canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation :

Les COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE doivent être conservés entre 15 °C et 30 °C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

#### Pour en savoir plus sur COMPRIMÉS DE RIFAPENTINE :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>) et sur le site Web du fabricant <https://www.macleodspharma.com/> ou peut être obtenu en téléphonant au +91-22-

61132900.

Le présent feuillet été rédigé par Macleods Pharmaceuticals Limited, 304, Atlanta Arcade, Marol Church road, Andheri (East), Mumbai – 400 059, India.

Nom et adresse du distributeur ou de l'importateur canadiens:

Globyz Pharma

2201 Drew Rd,

Mississauga ON

L5S1E5

Date d'approbation [2026-02-12]