PHARMACIE BÉCHIEAU

ANSM - Mis à jour le : 14/04/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RIFADINE 300 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rifampicine..... 300 mg

Pour une gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la rifampicine.

Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées à :

1. TUBERCULOSE sous toutes ses formes :

a) Traitement en polythérapie :

- tuberculose pulmonaire de 1ère atteinte ou rechute,
- tuberculoses extra-pulmonaires: méningite tuberculeuse, tuberculose uro-génitale, ostéo-articulaire, ganglionnaire, des séreuses, digestives, hépatosplénique, cutanée, etc...

b) Chimioprophylaxie en bi ou monothérapie :

- virages isolés des réactions cutanées tuberculiniques,
- sujets à réactions tuberculiniques négatives, en contact avec des tuberculeux bacillaires,
- patients immunodéprimés en présence d'un contact avec des tuberculeux bacillaires ou susceptibles d'un réveil tuberculeux.

2. Autres infections à mycobactéries sensibles.
3. LEPRE dans le cadre de la polythérapie.
4. BRUCELLOSE.

5. INFECTIONS GRAVES, traitées en milieu hospitalier à germes Gram + (staphylocoques, entérocoques) ou à germes Gram - sensibles.

6. PROPHYLAXIE DES MENINGITES A MENINGOCOQUE :

- le but est d'éradiquer le germe (Neisseria meningitidis) du nasopharynx,
- la rifampicine n'est pas un traitement de la méningite à méningocoque,
- elle est préconisée en prophylaxie chez deux types de personnes :
  - le malade après son traitement curatif et avant sa réintégration en collectivité,
  - les sujets ayant été exposés aux sécrétions oropharyngées du malade dans les dix jours précédant son hospitalisation.
- La décision de traiter l'ensemble des membres d'une collectivité, en particulier les enfants, doit tenir compte des risques « d'exposition ». Cette prescription doit être rigoureuse afin de limiter les effets secondaires de la rifampicine et la possibilité d'apparition de souche résistante (1 à 10% dans certaines études après traitement prophylactique).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

1) TUBERCULOSE

a) Principes de traitement

La notion de traitement correct et bien suivi est, avec la négativation durable des examens bactériologiques, le critère de guérison essentiel.

Quel que soit le contexte, on ne commencera le traitement qu'une fois obtenue la preuve bactériologique de la tuberculose. L'examen bactériologique comprend systématiquement l'examen direct, la mise en culture et l'antibiogramme.

Toutefois, s'il y a urgence ou si les lésions sont typiques et la bacilloscopie négative malgré sa répétition (4 à 6 prélèvements), le traitement peut être institué et sera reconsidéré lorsque l'on disposera des résultats de la culture.

Pour être efficace, ce traitement doit :

- associer plusieurs antituberculeux :
  - trois ou quatre jusqu'aux résultats de l'antibiogramme pour tenir compte d'une éventuelle résistance primaire (et, de toute façon, pendant au moins 2 mois),
  - au moins deux ensuite, pour éviter l'apparition d'une résistance acquise.
- Utiliser les antituberculeux les plus actifs (bactéricides) à des doses efficaces (mais adaptées pour éviter tout surdosage).

La chimiothérapie de la tuberculose associe habituellement la rifampicine (RMP), l'isoniazide (INH), le pyrazinamide (PZA) avec adjonction éventuelle d'éthambutol (EMB).

b) Posologie du traitement

Adulte : 8 à 12 mg/kg/j de préférence à distance des repas en une prise.

Enfant à partir de 6 ans : 15 (10-20) mg/kg/j, en une prise, sans dépasser la dose de 600 mg/j.

Les doses les plus élevées sont recommandées pour le traitement des formes sévères de la maladie.

Ces posologies peuvent nécessiter d'être ajustées au cas par cas en tenant compte des facteurs pouvant influencer la pharmacocinétique des médicaments (statut nutritionnel, maturité enzymatique,).

Le schéma habituel recommandé pour le traitement de la tuberculose pulmonaire non compliquée, à bacilles sensibles est une trithérapie initiale : rifampicine, pyrazinamide, isoniazide pendant 2 mois.

Celle-ci peut être remplacée par une quadrithérapie initiale incluant l'éthambutol en cas de rechute, de suspicion de résistance ou d'antécédents de tuberculose.

Ce traitement initial est suivi d'une phase de consolidation de 4 mois associant rifampicine et isoniazide (durée totale du traitement : 6 mois).

Si le malade n'a pas reçu de pyrazinamide à la phase initiale, la phase de consolidation doit être poursuivie 7 mois (durée totale du traitement : 9 mois).

A la phase de consolidation (à partir du 3ème mois), l'association rifampicine + isoniazide peut être prescrite de façon intermittente 2 ou 3 fois par semaine. Ce mode d'administration rentre surtout dans le cadre des traitements supervisés et nécessite l'augmentation de la prise unitaire d'isoniazide.

c) En chimioprophylaxie

La posologie est la même qu'en cas de tuberculose avérée. La durée du traitement est habituellement de 6 à 12 mois.

2) LEPRE

Pour le traitement de la lèpre, les posologies recommandées par l'O.M.S. sont :

Formes multibacillaires (LL, BL, BB)

Adulte

Rifampicine : 600 mg une fois par mois, sous surveillance.

Dapsone : 100 mg par jour, auto-administrée.

Clofazimine : 300 mg une fois par mois, sous surveillance, et 50 mg par jour, auto-administrée.

Population pédiatrique

Rifampicine : 10 mg/kg, 1 fois par mois.

Dapsone : 1-2 mg/kg/j.

Clofazimine : 200 mg 1 fois par mois + 50 mg un jour sur deux.

Durée du traitement : au moins 2 ans.

Formes paucibacillaires (TT, BT)

Adulte

Rifampicine : 600 mg une fois par mois, sous surveillance.

Dapsone : 100 mg (1-2 mg/kg) une fois par jour.

Population pédiatrique

Rifampicine : 10 mg/kg, 1 fois par mois.

Dapsone : 1-2 mg/kg/j.

Durée du traitement : 6 mois.

3) BRUCELLOSE

En association :

Rifampicine : 900 mg/jour en une prise le matin à jeun.

Doxycycline : 200 mg/jour en une prise, lors du repas du soir.

Pour les brucelloses aiguës la durée du traitement est de 45 jours.

4) INFECTIONS GRAVES A GERMES GRAM + et -

Après élimination d'une éventuelle tuberculose, la rifampicine sera administrée, toujours en association à un autre antibiotique actif, en fonction des résultats de l'antibiogramme, à la posologie suivante :

Adulte : 20 à 30 mg/kg/jour répartis en 2 prises, à prendre en dehors des repas.

Enfant à partir de 6 ans : même posologie que l'adulte.

5) PROPHYLAXIE DES MENINGITES A MENINGOCOQUE

La rifampicine sera donnée pendant 48 heures à la posologie suivante :

Adulte : 600 mg toutes les 12 heures.

Enfant à partir de 6 ans : 10 mg/kg toutes les 12 heures.

INSUFFISANCE HEPATIQUE PREEXISTANTE

La posologie devra être diminuée (par exemple, pour la tuberculose, 5 mg/kg/jour en 1 prise sans dépasser 900 mg/jour). On pourra s'aider du dosage de la rifampicinémie.

INSUFFISANCE RENALE

Aux posologies élevées dans les infections graves à germes Gram + ou Gram -, le degré d'insuffisance rénale peut imposer d'espacer les prises :

- Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 30 ml/mn) : vérifier la rifampicinémie au 2ème ou 3ème jour du traitement pour, éventuellement, espacer les prises.

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn) : l'espacement des prises est indispensable.

- Les jours de dialyse, la posologie à utiliser sera celle préconisée chez le sujet non insuffisant rénal.

Mode d'administration

La forme gélule est réservée aux adultes et aux enfants à partir de 6 ans.

Pour garantir une absorption optimale, les gélules de rifampicine doivent être prises de préférence à jeun, au moins ½ heure avant un repas.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux rifamycines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Porphyries.

- Association avec bictégravir, cabotégravir, cobicistat, daclatasvir, dasabuvir, délamanid, fostemsavir, grazoprévir/elbasvir, les inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir, isavuconazole, lédipasvir, lénacapavir, lurasidone, midostaurine, ombitasvir/paritaprévir, praziquantel, rilpivirine, sofosbuvir, velpatasvir, voriconazole, voxilaprévir (voir rubrique 4.5).

- Chez l'enfant en dessous de 6 ans en raison du risque de fausse route.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde :

En cours de traitement, l'émergence de mutants résistants, en particulier de staphylocoques, est possible. En conséquence, une telle acquisition de résistance devra être recherchée lors d'un échec thérapeutique, afin, le cas échéant, de modifier l'antibiothérapie.

Réactions cutanées :

Des cas de réactions d'hypersensibilité systémique sévères, incluant des cas fatals tels que des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS « Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms »), ont été observés sous traitement antituberculeux (voir rubrique 4.8).

Il est important de noter que des symptômes précoces des manifestations d'hypersensibilité, comme la fièvre, une lymphadénopathie ou des anomalies biologiques (incluant une hyperéosinophilie, des anomalies hépatiques), peuvent survenir, bien que l'éruption ne soit pas évidente.

Si de tels signes ou symptômes surviennent, il convient d'indiquer au patient de consulter immédiatement son médecin.

Le traitement par RIFADINE 300 mg, gélule doit être interrompu si la raison de la survenue des signes et des symptômes ne peut être établie.

Des cas de cholestase modérée à sévère ont été rapportés sous traitement avec de la rifampicine. Les patients doivent être informés de contacter immédiatement leur médecin s'ils ressentent des symptômes tels que des démangeaisons, une perte d'appétit, des nausées, des vomissements, une douleur abdominale, une coloration jaune des yeux ou de la peau ou des urines foncées. Si une cholestase est confirmée, ce médicament doit être interrompu.

Réactions bulleuses graves : des cas de réactions bulleuses graves, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique ou NET), ont été rapportés lors de l'utilisation de ce médicament. Si des signes ou symptômes de SJS ou de NET se développent, le traitement par ce médicament doit être immédiatement arrêté.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé :

- en association avec l'abiratérone, l'apixaban, l'aprémilast l'aprépitant, l'atovaquone, l'atorvastatine, la bédaquiline, le bosentan, le cannabidiol, certains médicaments utilisés pour fluidifier le sang tel que le clopidogrel (pour les antivitamines K, voir rubrique 4.5, paragraphe « Associations faisant l'objet de précautions d'emploi »), le cyclophosphamide, la cyprotérone, le dabigatran, le darolutamide, le docétaxel, le dolutégravir (uniquement en cas de résistance aux inhibiteurs d'intégrases), la dronédarone, le dutastéride, l'étoposide, le fentanyl, le finastéride, le fluconazole, l'idélalisib, le glasdégib, les inhibiteurs des tyrosine kinases métabolisés, l'irinotécan, l'itraconazole, l'ivacaftor, le kétoconazole, le macitentan, le maribavir, la miansérine, le midazolam, le naloxégol, le nétupitant, la névirapine, le nimodipine, les oestroprogestatifs et progestatifs contraceptifs, l'olaparib, l'oxycodone, l'ozanimod, le paclitaxel, le posaconazole, la quétiapine, la quinine, le raltégravir, la

ranolazine, le régorafénib, le rivaroxaban, le rolapitant, la sertraline, la simvastatine, le sotorasib, la télithromycine, le ténofovir alafénamide le ticagrélor, l'ulipristal, le vémurafénib, le vénétoclax, les vinca-alcaloïdes cytotoxiques, le vismodégib, le voxelotor et la zidovudine (voir rubrique 4.5) ;

- au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6).

Réaction paradoxale

Après une amélioration initiale de la tuberculose sous traitement avec RIFADINE 300 mg, gélule, les symptômes peuvent s'aggraver à nouveau. Chez ces patients, une détérioration clinique ou radiologique des lésions tuberculeuses existantes ou le développement de nouvelles lésions ont été observés.

Ces réactions ont été observées pendant les premières semaines ou premiers mois après l'initiation du traitement antituberculeux. Les cultures sont habituellement négatives et de telles réactions n'indiquent habituellement pas un échec du traitement.

La cause de cette réaction paradoxale est encore incertaine, mais une réaction immunitaire exagérée est suspectée comme cause possible. Dans le cas où une réaction paradoxale est suspectée, un traitement symptomatique pour supprimer la réaction immunitaire excessive doit être initié si nécessaire. De plus, il est recommandé de poursuivre le traitement antituberculeux planifié.

Il faut recommander aux patients de demander immédiatement un avis médical si leurs symptômes s'aggravent. Les symptômes sont généralement spécifiques des tissus atteints. Les symptômes généraux possibles incluent toux, fièvre, fatigue, essoufflement, maux de tête, perte d'appétit, perte de poids ou faiblesse (voir rubrique 4.8).

Maladie pulmonaire interstitielle (ILD)/pneumonie

Des cas de maladies pulmonaires interstitielles (ILD) ou de pneumonies ont été rapportés chez des patients prenant RIFADINE 300 mg, gélule dans le traitement de la tuberculose (voir rubrique 4.8). L'ILD/ la pneumonie sont des affections potentiellement létales. Une évaluation minutieuse de tous les patients présentant une apparition soudaine et/ou une aggravation inexpliquée des symptômes pulmonaires (dyspnée accompagnée d'une toux sèche) et de la fièvre doit être réalisée pour confirmer le diagnostic d'ILD/pneumonie. Si une ILD/pneumonie est diagnostiquée, RIFADINE 300 mg, gélule doit être arrêté de façon permanente en cas de manifestations sévères (insuffisance respiratoire et syndrome de détresse respiratoire aigüe) et un traitement approprié doit être mis en place si nécessaire.

Précautions d'emploi :

- Si on réinstaure un traitement par la rifampicine après un arrêt plus ou moins long, il convient d'administrer une posologie progressive. Chez l'adulte, on commencera par 150 mg par jour, dose que l'on augmente chaque jour de 150 mg jusqu'à ce que l'on atteigne la dose utile. Dans ces cas, on surveillera attentivement la fonction rénale. En cas exceptionnel d'apparition de thrombocytopénie, de purpura, d'anémie hémolytique ou de grande insuffisance rénale, on cessera immédiatement et définitivement la médication.

- On évitera la prise discontinue de rifampicine en insistant, lors de la prescription, sur la nécessité d'une prise quotidienne régulière excepté pour le traitement de la lèpre (voir rubrique 4.2).

- Après la fin du traitement, le produit éventuellement restant ne doit jamais être réutilisé sans avis médical (risque d'hypersensibilité).

- La rifampicine est un inducteur puissant et bien connu des transporteurs et des enzymes responsables du métabolisme des médicaments. Elle pourrait, diminuer ou augmenter l'exposition aux médicaments associés et par conséquent leur efficacité et leur sécurité (voir rubrique 4.5). Il est donc recommandé aux patients de ne pas prendre d'autres médicaments sans avis médical.

- Surveillance régulière des fonctions hépatiques (en particulier en cas d'association avec l'isoniazide (voir aussi le Résumé Caractéristique Produit de ce produit) et de l'hémogramme (+ plaquettes) par exemple au 8ème jour, à la fin du 1er mois, puis de façon plus espacée (2 mois) (voir rubrique 4.8).

- Les patients ayant une fonction hépatique altérée ne doivent prendre de la rifampicine qu'en cas de nécessité absolue et sous surveillance médicale stricte. Chez ces patients, la fonction hépatique, et plus particulièrement les concentrations sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) doivent être surveillées avant l'initiation du traitement et pendant toute la durée du traitement toutes les 2 à 4 semaines. Si des signes d'atteinte hépatocellulaire apparaissent, le traitement doit être interrompu.

- Dans certains cas, une hyperbilirubinémie peut se produire dans les premiers jours de traitement, résultant d'une compétition au niveau cellulaire entre la rifampicine et la bilirubine pour l'excrétion hépatique. Une hyperbilirubinémie isolée et modérée ne constitue pas en soi une indication pour interrompre le traitement ; cette décision devant être prise après répétition des tests, en fonction des tendances observées et en tenant compte de l'état clinique du patient (voir rubrique 4.8).

- Des cas de troubles de la coagulation ont été rapportés au cours de l'utilisation de rifampicine, notamment associée à des médicaments de la classe des céphalosporines (dont la céfazoline). Une surveillance appropriée doit être mise en place chez les patients à risque (patients présentant des facteurs de risques induisant une déficience en vitamine K ou affectant d'autres mécanismes de la coagulation). Une administration supplémentaire de vitamine K doit être envisagée si appropriée (carence en vitamine K, hypoprothrombinémie).

- La prise de RIFADINE 300 mg, gélule peut décompenser une insuffisance surrénale latente ou compensée par un traitement corticoïde. Il est donc recommandé de surveiller ces patients et de réaliser les tests de fonction cortico-surrénalienne au moindre doute (voir rubrique 4.8).

- La posologie doit être adaptée en cas :

    - d'insuffisance hépatique préexistante,

    - d'insuffisance rénale pour les posologies élevées (voir rubrique 4.2).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Coloration anormale des dents, de l'urine, de la sueur, des crachats et des larmes

La rifampicine peut entraîner une coloration anormale (jaune, orange, rouge, brune) des dents, de l'urine, de la sueur, des crachats et des larmes ; le patient doit en être informé. Elle

peut colorer de façon permanente les lentilles de contact.

Interaction avec les examens paracliniques :

La rifampicine peut retarder l'excrétion biliaire des produits de contraste utilisés pour l'examen radiographique de la vésicule biliaire.

Les méthodes microbiologiques servant à déterminer la concentration plasmatique de l'acide folique et de la vitamine B12 ne sont pas utilisables pendant le traitement par la rifampicine.

La rifampicine entre en compétition, à titre temporaire, avec la bilirubine et la BSP. Pour éviter les faux résultats positifs, le test à la BSP devra être réalisé le matin avant l'administration de la rifampicine.

Une réactivité croisée avec fausse positivité urinaire aux opiacés ayant été rapportée chez des patients traités par rifampicine, en particulier lors de la détection par méthode KIMS (Kinetic Interaction of Microparticules in Solution), il est recommandé de vérifier les résultats par des tests tels que chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Anti-infectieux et INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité antivitamine K ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR.

L'utilisation concomitante de la rifampicine avec d'autres antibiotiques pouvant provoquer une coagulopathie dépendante de la vitamine K, telle que la céfazoline (ou d'autres céphalosporines à chaînes latérales N-méthylthiotétrazole) doit être évitée car elle peut entraîner de graves troubles de la coagulation pouvant être fatales (surtout à doses élevées). En cas de co-administration, il est recommandé de renforcer la surveillance de l'INR.

Induction enzymatique

La rifampicine est un inducteur puissant d'enzymes du métabolisme, notamment les cytochromes P450 (CYP450) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 3A4, les UDP-glucuronosyltransférases (UGT). Des études in vitro et in vivo ont montré qu'elle induit également les transporteurs tels que la P-glycoprotéine (P-gp), la Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) et la protéine 2 de multi-résistance aux médicaments (MRP2 ? Multidrug Resistance associated Protein 2). De nombreux médicaments sont des substrats d'au moins une ou plusieurs enzymes ou/et de ces transporteurs. La rifampicine pourrait accélérer le métabolisme et donc diminuer l'activité de certains médicaments co-administrés ou augmenter l'activité d'une prodrogue co-administrée (lorsqu'une activation métabolique est requise), et est par conséquent susceptible d'induire des interactions médicamenteuses cliniquement importantes avec de nombreux médicament appartenant à différentes classes de médicaments. A l'instauration ou à l'arrêt de l'administration de ces médicaments, un ajustement de la posologie de ces traitements peut être nécessaire afin de maintenir des concentrations sanguines optimales sachant que l'effet inducteur atteint un niveau maximum en 15 jours environ et persiste 1 à 2 semaines après l'arrêt de la rifampicine.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Bictégravir

Diminution très importante des concentrations du bictégravir avec risque de perte d'efficacité.

+ Cabotégravir

Diminution importante des concentrations de cabotégravir avec la rifampicine, avec risque de réduction de la réponse virologique.

+ Cobicistat

Risque de diminution de l'efficacité du cobicistat par augmentation de son métabolisme par la rifampicine.

+ Daclatasvir

Diminution des concentrations plasmatiques de daclatasvir par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

+ Dasabuvir

Risque de diminution des concentrations plasmatiques du dasabuvir par la rifampicine.

+ Délamanid

Diminution des concentrations plasmatiques de delamanid par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

+ Fostemsavir

Diminution importante des concentrations de fostemsavir avec la rifampicine, avec risque de réduction de la réponse virologique.

+ Grazoprévir / elbasvir

Risque de diminution des concentrations de grazoprévir et d'elbasvir par la rifampicine, avec possible retentissement sur l'efficacité.

+ Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir (amprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)

Diminution très importante des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de protéases, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

Pour l'association (saquinavir+ritonavir) : risque de toxicité hépatocellulaire sévère.

Dans l'attente de données complémentaires avec les inhibiteurs de protéases ?boostés'.

+ Isavuconazole

Diminution des concentrations plasmatiques d'isavuconazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

+ Lédipasvir

Diminution importante des concentrations plasmatiques du lédipasvir par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

+ Lénacapavir

Diminution, éventuellement considérable, des concentrations de lénacapavir, avec risque de réduction de la réponse virologique.

+ Lurasidone

Diminution de l'exposition à la lurasidone par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Il a été montré que la rifampicine à la dose de 600 mg diminue nettement l'exposition à la lurasidone par rapport à l'utilisation de la lurasidone seule. La lurasidone ne doit pas être administrée de façon concomitante avec la rifampicine (voir rubrique 4.3).

+ Midostaurine

Diminution des concentrations de midostaurine par la rifampicine.

+ Ombitasvir-paritaprévir

Diminution des concentrations plasmatiques de la bithérapie par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

+ Praziquantel

Diminution très importante des concentrations plasmatiques du praziquantel, avec risque d'échec du traitement, par augmentation du métabolisme hépatique du praziquantel par la rifampicine.

+ Rilpivirine

Diminution significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

+ Sofosbuvir

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de sofosbuvir par diminution de son absorption intestinale par la rifampicine.

+ Velpatasvir

Diminution des concentrations plasmatiques de velpatasvir par la rifampicine, avec possible retentissement sur l'efficacité.

+ Voriconazole

Diminution importante des concentrations plasmatiques du voriconazole avec risque de perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

+ Voxilaprévir

Diminution des concentrations plasmatiques du voxilaprévir par la rifampicine avec risque de perte d'efficacité.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Abiratérone

Diminution notable des concentrations plasmatiques de l'abiratérone, avec risque de moindre efficacité.

+ Apixaban, dabigatran, rivaroxaban

Diminution des concentrations plasmatiques de l'apixaban, du dabigatran ou du rivaroxaban par la rifampicine, avec risque de diminution de leur effet thérapeutique.

+ Aprémilast

Diminution des concentrations plasmatiques d'aprémilast par augmentation de son métabolisme par la rifampicine.

+ Aprépitant

Diminution très importante des concentrations d'aprépitant.

+ Atorvastatine, simvastatine

Diminution très importante des concentrations plasmatiques d'atorvastatine ou de simvastatine, par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine.

+ Atovaquone

Diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone par l'inducteur enzymatique.

+ Bédaquiline

Diminution des concentrations plasmatiques de bédaquiline par augmentation de son métabolisme par la rifampicine.

+ Bosentan

Risque de diminution, importante pour la rifampicine, des concentrations plasmatiques de bosentan.

+ Cannabidiol

Diminution des concentrations plasmatiques du cannabidiol avec risque de perte d'efficacité.

+ Clopidogrel

Induction forte du CYP2C19 entraînant à la fois une augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif du clopidogrel et une inhibition plaquettaire, ce qui pourrait, en particulier, potentialiser le risque de saignement. Par précaution, l'utilisation concomitante de clopidogrel et de rifampicine doit être déconseillée.

+ Cyclophosphamide

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif du cyclophosphamide par la rifampicine, et donc de sa toxicité.

+ Cyprotérone, dans son utilisation comme contraceptif hormonal

Risque de diminution de l'efficacité de la cyprotérone. Utiliser de préférence une autre méthode de contraception en particulier de type mécanique pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Darolutamide

Diminution des concentrations plasmatiques de darolutamide avec risque de perte d'efficacité.

+ Docétaxel

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par la rifampicine, avec risque de moindre efficacité.

+ Dolutégravir, en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase

Diminution des concentrations plasmatiques de dolutégravir par augmentation de son métabolisme par la rifampicine.

+ Dronédarone

Diminution importante des concentrations de dronédarone par augmentation de son métabolisme, sans modification notable du métabolite actif.

+ Estroprogestatifs et progestatifs contraceptifs

Diminution de l'efficacité contraceptive, par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par la rifampicine. Utiliser une méthode additionnelle de type mécanique (préservatif) pendant la durée de l'association, et un cycle suivant l'arrêt de la rifampicine.

+ Etoposide

Diminution des concentrations plasmatiques d'étoposide par la rifampicine. Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie d'étoposide pendant l'association, et 1 à 2 semaines après l'arrêt de la rifampicine.

+ Fentanyl

Diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Préférer un autre morphinique.

+ Fluconazole

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du fluconazole par augmentation de son métabolisme par la rifampicine.

+ Glasdégib

Diminution, éventuellement importante, des concentrations de glasdégib par augmentation de son métabolisme par la rifampicine, avec risque d'inefficacité.

+ Idélalisib

Diminution des concentrations plasmatiques d'idélalisib par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

+ Inhibiteurs de la 5-alpha réductase (dutastéride, finastéride)

Diminution des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la 5-alpha réductase par la rifampicine. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ Inhibiteurs de tyrosine kinases métabolisés

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par la rifampicine.

+ Irinotécan

Diminution probable des concentrations plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan, avec risque d'échec du traitement cytotoxique.

+ Itraconazole

Diminution des concentrations plasmatiques d'itraconazole, avec risque de perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

+ Ivacaftor (seul ou associé)

Diminution importante des concentrations de l'ivacaftor, avec risque de perte de l'efficacité.

+ Kétoconazole

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).

+ Macitentan

Diminution des concentrations plasmatiques de macitentan par augmentation de son métabolisme par la rifampicine.

+ Maribavir

Diminution possiblement importante des concentrations de maribavir avec la rifampicine, avec risque de réduction de la réponse virologique.

Si l'association ne peut être évitée, augmentation éventuelle de la posologie de maribavir.

+ Miansérine

Risque d'inefficacité de la miansérine.

+ Midazolam

Risque d'absence d'effet du midazolam avec diminution très importante de ses concentrations plasmatiques par augmentation de son métabolisme hépatique.

+ Naloxegol

Diminution des concentrations de naloxegol par la rifampicine.

+ Nétupitant

Diminution très importante des concentrations de nétupitant avec risque de perte d'efficacité.

+ Névirapine

Diminution des concentrations plasmatiques de la névirapine par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

+ Nimodipine

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Olaparib

Diminution, éventuellement très importante par la rifampicine, des concentrations plasmatiques de l'olaparib par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

+ Oxycodone

Diminution des concentrations plasmatiques de l'oxycodone par augmentation de son métabolisme par la rifampicine. Adaptation éventuelle de la posologie d'oxycodone.

+ Ozanimod

Diminution des concentrations des métabolites actifs de l'ozanimod d'environ 60%.

+ Paclitaxel

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par la rifampicine, avec risque de moindre efficacité.

+ Posaconazole

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).

+ Quétiapine

Diminution très importante des concentrations plasmatiques de quétiapine par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine, avec risque d'inefficacité.

+ Quinine

Risque de perte de l'efficacité de la quinine par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

+ Raltégravir

Diminution des concentrations du raltégravir par la rifampicine. Si l'association ne peut être évitée, un doublement de la dose de raltégravir peut être envisagé.

+ Ranolazine

Diminution très importante des concentrations de ranolazine.

+ Régorafénib

Diminution des concentrations plasmatiques de régorafénib par augmentation de son métabolisme par la rifampicine.

+ Rolapitant

Diminution très importante des concentrations du rolapitant avec risque de perte d'efficacité.

+ Sertraline

Risque d'inefficacité du traitement antidépresseur.

+ Sotorasib

Diminution notable des concentrations plasmatiques du sotorasib, avec risque de moindre efficacité.

+ Télithromycine

Diminution très importante des concentrations plasmatiques de la télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux, par augmentation du métabolisme hépatique de la télithromycine par la rifampicine.

+ Ténofovir alafénamide

Diminution des concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide par diminution de son absorption par la rifampicine. Surveillance clinique pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de la rifampicine.

+ Ticagrélor

Diminution importante des concentrations plasmatiques de ticagrélor par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

+ Ulipristal

Risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Préférer une alternative thérapeutique peu ou pas métabolisée.

+ Vémurafénib

Risque de diminution des concentrations du vémurafénib, avec moindre efficacité.

+ Vénétoclax

Diminution importante des concentrations de vénétoclax, avec risque de perte d'efficacité.

+ Vinca-alcaloïdes cytotoxiques

Diminution des concentrations plasmatiques du vinca-alcaloïde par la rifampicine, avec possible retentissement sur l'efficacité.

+ Vismodégib

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de vismodégib par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

+ Voxelotor

Diminution notable des concentrations plasmatiques du voxelotor, avec risque de moindre efficacité.

+ Zidovudine

Diminution de moitié des concentrations de la zidovudine par augmentation de son métabolisme par la rifampicine. Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique et biologique renforcée.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Acide valproïque (et par extrapolation valpromide)

Risque de survenue de crises convulsives, par augmentation du métabolisme hépatique du valproate par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique, et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Afatinib

Diminution des concentrations plasmatiques de l'afatinib par augmentation de son métabolisme par la rifampicine. Surveillance clinique pendant l'association et 1 à 2 semaines après leur arrêt.

+ Albendazole

Diminution importante des concentrations plasmatiques de l'albendazole et de son métabolite actif par la rifampicine, avec risque de baisse de son efficacité. Surveillance clinique de la réponse thérapeutique et adaptation éventuelle de la posologie de l'albendazole pendant le traitement avec la rifampicine et après son arrêt.

+ Androgènes (androstanolone, noréthandrolone, testostérone)

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'androgène et par conséquent de son efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de la rifampicine.

+ Antagonistes des canaux calciques (à l'exception de la nimodipine)

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Antiarythmiques classe Ia (disopyramide, hydroquinidine, quinidine)

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique (augmentation de son métabolisme hépatique).

Surveillance clinique, ECG et éventuellement de la concentration plasmatique de l'antiarythmique. Si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt (risque de surdosage en antiarythmique).

+ Antivitamines K (warfarine, acénocoumarol, fluindione)

Diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la rifampicine et 8 jours après son arrêt.

+ Aripiprazole

Diminution des concentrations plasmatiques de l'aripiprazole. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'aripiprazole pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt

de la rifampicine.

+ Bazédoxifène

Diminution des concentrations plasmatiques de bazédoxifène par la rifampicine. Surveillance d'éventuels signes évocateurs d'une perte d'efficacité (saignements).

+ Buspirone

Diminution des concentrations plasmatiques de la buspirone par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la buspirone pendant le traitement par rifampicine et après son arrêt.

+ Carbamazépine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la carbamazépine par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques et adaptation de la posologie de la carbamazépine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Carvédilol

Diminution importante des concentrations plasmatiques du carvédilol, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie du carvédilol pendant le traitement par la rifampicine. A l'arrêt de la rifampicine, risque de remontée importante des concentrations plasmatiques de carvédilol imposant une réduction posologique et une surveillance clinique étroite.

+ Caspofungine

Diminution de l'exposition à la caspofungine. Après deux semaines d'administration répétée de rifampicine, les concentrations minimales de caspofungine étaient 30 % inférieures à celles observées chez des adultes ayant reçu la caspofungine seule. En cas de traitement par la rifampicine, maintenir la posologie à 70 mg par jour dès le 2e jour.

+ Clarithromycine

Diminution des concentrations plasmatiques et risque de baisse de l'efficacité de la clarithromycine, notamment chez le patient HIV, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique régulière.

+ Clozapine

Risque d'inefficacité du traitement antipsychotique (diminution des concentrations plasmatiques de clozapine par augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique et augmentation éventuelle de la posologie de la clozapine durant le traitement par la rifampicine.

+ Cyprotérone, dans ses indications comme anti-androgène

Risque de diminution de l'efficacité de la cyprotérone. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la cyprotérone pendant l'association et après son arrêt.

+ Dapsone

Augmentation de l'exposition au métabolite hydroxylamine, responsable d'effets indésirables incluant une méthémoglobinémie, une anémie hémolytique, une agranulocytose et une hémolyse.

+ Déférasirox

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de déférasirox. Surveiller la ferritinémie pendant et après le traitement par la rifampicine. Si besoin, adaptation de la posologie de déférasirox.

+ Digoxine

Diminution modeste des concentrations de digoxine. Surveillance clinique et ECG.

+ Disopyramide

Risque de diminution des concentrations du disopyramide par la rifampicine. Surveillance clinique et éventuellement adaptation de la posologie du disopyramide pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de la rifampicine.

+ Dolutégravir, en l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase

Diminution des concentrations plasmatiques de dolutégravir par augmentation de son métabolisme par la rifampicine.

Adaptation de la posologie de dolutégravir à 50 mg 2 fois par jour pendant l'association et une semaine après son arrêt.

+ Efavirenz

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'éfavirenz par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Enalapril

Diminution de l'exposition aux métabolites actifs de l'énalapril. Lorsque l'état clinique du patient le nécessite, un ajustement des posologies peut s'avérer nécessaire.

+ Eszopiclone

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'eszopliclone par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.

+ Glucocorticoïdes

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

Avec l'hydrocortisone, risque de diminution de l'efficacité de l'hydrocortisone (augmentation de son métabolisme) ; les conséquences sont graves lorsque l'hydrocortisone est administrée en traitement substitutif ou en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie de l'hydrocortisone pendant l'association et après l'arrêt de la rifampicine.

+ Halopéridol

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'halopéridol et de son efficacité thérapeutique, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et, si besoin, adaptation posologique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Hormones thyroïdiennes

Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4.

Surveillance clinique et biologique Adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Immunosuppresseurs

Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de la rifampicine.

+ Isoniazide

Augmentation de l'hépatotoxicité de l'isoniazide (augmentation de la formation de métabolites toxiques de l'isoniazide). Surveillance clinique et biologique de cette association classique. En cas d'hépatite, arrêter l'isoniazide.

+ Ivabradine

Risque de diminution de l'efficacité de l'ivabradine, par augmentation de son métabolisme par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'ivabradine pendant l'association et après l'arrêt de la rifampicine.

+ Lévonorgestrel

Avec le lévonorgestrel utilisé dans l'indication contraception d'urgence, diminution importante des concentrations plasmatiques de lévonorgestrel, avec risque d'inefficacité. En cas de prise d'un médicament inducteur dans les 4 dernières semaines, l'utilisation d'une contraception d'urgence non hormonale (DIU au cuivre) devrait s'envisager. Si ce n'est pas possible, le doublement de la dose de lévonorgestrel est une autre option.

+ Linézolide

Risque de diminution de l'efficacité du linézolide par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et augmentation éventuelle de la posologie du linézolide pendant le traitement par la rifampicine.

+ Maraviroc

En l'absence de co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4, diminution des concentrations de maraviroc par la rifampicine. La dose de maraviroc doit être augmentée à 600 mg deux fois par jour dans cette situation.

+ Méthadone

Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique. Augmenter la fréquence des prises de méthadone (2 à 3 fois par jour au lieu d'une fois par jour).

+ Métronidazole

Diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Mifépristone

Diminution de l'exposition à la mifépristone. Il a été montré que la rifampicine diminuait l'Aire sous la Courbe (ASC) de la mifépristone de 6,3 fois et l'ASC de ses métabolites 22-hydroxymifépristone et N-déméthylmifépristone de 20 fois et 5,9 fois respectivement. Par conséquent, une diminution de l'efficacité peut être attendue lorsque la mifépristone est administrée de façon concomitante avec la rifampicine. Si une utilisation concomitante est nécessaire, la dose de mifépristone doit être augmentée.

+ Minéralocorticoïdes

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Montélukast

Risque de baisse de l'efficacité du montélukast par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antiasthmatique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Morphine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la morphine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Nintédanib

Diminution des concentrations plasmatiques du nintédanib par diminution de son absorption par la rifampicine. Surveillance clinique pendant l'association.

+ Paracétamol

L'utilisation concomitante de paracétamol et de rifampicine peut augmenter le risque d'hépatotoxicité.

+ Pioglitazone

Diminution des concentrations plasmatiques de la glitazone par augmentation de son métabolisme par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie de la glitazone pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Progestatifs non contraceptifs (associés ou non à un estrogène)

Diminution de l'efficacité du progestatif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'inducteur et après son arrêt.

+ Propafénone

Diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la propafénone pendant l'association et après l'arrêt de la rifampicine.

+ Terbinafine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la terbinafine par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la terbinafine pendant le traitement par la rifampicine.

+ Théophylline (et par extrapolation aminophylline)

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la théophylline (augmentation de son métabolisme par induction enzymatique).

Surveillance clinique et si besoin, de la théophyllinémie. Adapter, s'il y a lieu, la posologie de la théophylline pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Tiagabine

Diminution des concentrations plasmatiques de la tiagabine par augmentation de son métabolisme hépatique. Une augmentation de la posologie de la tiagabine peut s'avérer nécessaire en cas d'association à la rifampicine.

+ Vitamine D

Diminution des concentrations de vitamine D plus marquée qu'en l'absence de traitement par la rifampicine. Dosage des concentrations de vitamine D et supplémentation si nécessaire.

+ Zolpidem

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du zolpidem par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.

+ Zopiclone

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la zopiclone par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.

Associations à prendre en compte

+ Bortézomib

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par la rifampicine, avec risque de moindre efficacité.

+ Cabazitaxel

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par la rifampicine, avec risque de moindre efficacité.

+ Doxycycline

Risque de diminution importante des concentrations de doxycycline.

+ Exémestane

Risque de diminution de l'efficacité de l'exémestane par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

+ Métoprolol, Propranolol

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du bêta-bloquant (augmentation de son métabolisme hépatique).

+ Pérampanel

Diminution importante (jusqu'aux deux-tiers) des concentrations de pérampanel.

+ Sacituzumab

Pour le SN38 lié au sacituzumab (govitécan) : risque de diminution de son exposition, par augmentation de son métabolisme.

+ Tamoxifène

Risque d'inefficacité du tamoxifène par augmentation de son métabolisme par la rifampicine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'expérimentation animale a mis en évidence un effet tératogène chez le rat et la souris à doses élevées.

En clinique, l'utilisation de la rifampicine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou f?totoxique particulier à ce jour. Bien que la rifampicine traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le sang ombilical des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, l'utilisation de la rifampicine ne doit être envisagée au cours de la grossesse, qu'en l'absence d'alternative thérapeutique.

En cas d'utilisation pendant les dernières semaines de grossesse, des hémorragies maternelles et néonatales précoces ont été décrites. Un traitement préventif chez la mère et l'enfant à la naissance par la Vitamine K1 est proposé.

Allaitement

La rifampicine passe dans le lait maternel. Par conséquent, une suspension de l'allaitement doit être envisagée.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les fréquences sont définies en utilisant la convention (CIOMS) suivante :

Très fréquent (? 10%), fréquent (? 1%, et < 10%), peu fréquent (? 0,1%, < 1%), rare (? 0,01%, et < 0,1%), très rare (< 0,01%), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Des réactions à la rifampicine apparaissant lors des traitements quotidiens ou intermittents :

Infections et infestations

Fréquence indéterminée : colite pseudomembraneuse, syndrome grippal et douleurs osseuses apparaissant le plus fréquemment entre le 3ème et le 6ème mois de traitement. La fréquence du syndrome varie mais elle peut s'observer chez 50 pour cent des patients recevant des traitements une fois par semaine à des posologies de 25 mg/kg ou plus.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : thrombocytopénie avec ou sans purpura, habituellement associées aux traitements intermittents. Ceci est réversible si le traitement est suspendu dès l'apparition du purpura.

Peu Fréquent : leucopénie.

Fréquence indéterminée : des cas de coagulation intravasculaire disséminée parfois fatals ont été rapportés, éosinophilie, agranulocytose, anémie hémolytique, troubles de la coagulation.

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique (urticaire, bronchospasme, ?dème de Quincke), choc anaphylactique.

Affections endocriniennes

Fréquence indéterminée : décompensation d'une insuffisance surrénale latente ou compensée par le traitement corticoïde avec apparition de manifestations d'insuffisance surrénale aiguë (voir rubrique 4.4).

Trouble du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée : perte de l'appétit.

Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée : des cas isolés de troubles psychiatriques ou psychiques ont été rapportés

Affection du système nerveux

Fréquent : maux de tête, étourdissements.

Fréquence indéterminée : dans les cas de purpura, l'administration de rifampicine doit être interrompue car des hémorragies cérébrales fatales ont été rapportées lorsque l'administration était maintenue ou reprise.

Affections oculaires

Fréquence indéterminée : coloration anormale des larmes. La rifampicine peut colorer de façon permanente les lentilles de contact.

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée : choc, réactions vasomotrices, vascularite, hémorragies.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée : dyspnées, troubles respiratoires et asthmatiformes, expectoration de couleur anormale, maladie pulmonaire interstitielle (incluant la pneumonie).

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées, vomissement.

Peu fréquent : diarrhées.

Fréquence indéterminée : autres troubles gastro-intestinaux tels que douleurs abdominales, météorisme, coloration anormale des dents (pouvant être permanente).

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée : hépatite, hyperbilirubinémie, cholestase (voir section 4.4)

Une atteinte hépatique ou une hépatite peuvent être observées dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité à la rifampicine le plus souvent au cours du 1er mois de traitement. Une toxicité hépatique directe de la rifampicine peut être observée (voir rubrique 4.4).

Une hyperbilirubinémie transitoire peut survenir dans les premiers jours de traitement (voir rubrique 4.4).

Affection de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée : Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (voir rubrique 4.4), réaction d'hypersensibilité cutanée, prurit avec ou sans éruption, urticaire, dermatite allergique, pemphigoïde, coloration anormale de la sueur.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée : faiblesse musculaire, myopathie, douleurs osseuses.

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée : insuffisance rénale aiguë habituellement due à une nécrose tubulaire rénale ou à une néphrite tubulo-interstitielle, chromaturie (coloration anormale de l'urine). Une nécrose corticale a également été rapportée.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales

Fréquence indéterminée : hémorragie post-partum, hémorragie f?to-maternelle.

Affection des organes de reproduction et du sein

Fréquence indéterminée : troubles menstruels.

Affections congénitales, familiales et génétiques

Fréquence indéterminée : porphyrie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très Fréquent : épisodes fébriles (pyrexie), frissons.

Fréquent : réaction paradoxale (la réapparition ou l'apparition de nouveaux symptômes de tuberculose, de signes cliniques et radiologiques chez un patient ayant précédemment montré une amélioration avec un traitement antituberculeux approprié, est appelée réaction paradoxale. Une telle réaction est diagnostiquée après avoir exclu une mauvaise observance du traitement par le patient, une résistance au traitement, des effets indésirables du traitement antituberculeux et des infections bactériennes/fongiques secondaires). *

* Incidence de réaction paradoxale : la fréquence la plus faible rapportée est de 9,2% (53/573) (données recueillies entre octobre 2007 et mars 2010) et la fréquence la plus élevée rapportée est de 25% (19/76) (données recueillies entre 2000 et 2010).

Fréquence indéterminée : ?dème.

Investigations

Fréquent : Augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de l'aminotransférase aspartate (ASAT), augmentation de l'aminotransférase alanine (ALAT).

Fréquence indéterminée : diminution de la pression artérielle, augmentation de la créatinine, augmentation des enzymes hépatiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Les manifestations suivantes ont été décrites lors de tentatives d'intoxication : sueurs, vomissements, coloration rouge des téguments et des urines en rapport avec la couleur de la rifampicine et l'hyperbilirubinémie, foie palpable, élévation modérée des phosphatases alcalines et des transaminases. Des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, un prurit, des céphalées et un état de léthargie peuvent survenir rapidement en cas d'intoxication aigüe ; une perte de connaissance peut survenir en cas d'atteinte hépatique sévère Des cas d'hypotension, tachycardie sinusale, arythmie ventriculaire, convulsions et arrêt cardiaque, certains d'évolution fatale, ont été rapportés. Des ?dèmes faciaux ou péri-orbitaux ont été observés. Une dose toxique minimale n'a pas été établie et la dose minimale létale semble très variable notamment en fonction de l'existence de co-morbidités (insuffisance hépatique, abus d'alcool). Chez l'adulte, des manifestations de surdosage ont été rapportées avec des doses de 9 g de rifampicine et des cas de surdosages fatals ont été rapportés avec des doses de 14 g.

Conduite à tenir : en dehors des mesures habituelles en vue de l'élimination rapide du ou des produits ingérés, instituer un traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques antibactériens de la famille des rifamycines. Antituberculeux. Antilépreux, code ATC : J04AB02 (J : Anti-infectieux).

La rifampicine est un antibiotique de la famille des rifamycines dont le mode d'action est la formation d'un complexe stable avec la RNA polymérase des bactéries.

1. Antituberculeux majeur, la rifampicine

- Procure, à la posologie indiquée, des concentrations sériques bactéricides sur Mycobacterium tuberculosis quelles que soient les variations individuelles et les modalités de prise.

- Exerce son effet bactéricide, à la fois sur les bacilles en phase de multiplication active et sur les bacilles quiescents (bacilles extracellulaires à multiplication lente et bacilles intracellulaires).

- Est régulièrement active sur M. leprae et M. bovis et les mycobactéries atypiques du groupe I (M. Kansasii.....) et fréquemment active sur les autres bactéries atypiques.

Sur le plan de la résistance du bacille tuberculeux :

- Rareté des résistances primaires (de l'ordre de 0,25 % en France).

- Absence de résistance croisée avec les autres antituberculeux.

- Moindre risque de résistance acquise (faible taux de mutants résistants en association).

2. Antilépreux majeur

3. Activité antibactérienne

Son activité et en particulier son effet bactéricide est le même, que les germes soient en position extra ou intracellulaire.

a) SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

Staphylococcus spp. S ?0,5 mg/l et R > 16 mg/l

Autres bactéries S ? 4 mg/l et R > 16 mg/l

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	**Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)**
ESPECES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
Bacillus anthracis	
Listeria monocytogenes	

Rhodococcus equi	
Staphylococcus aureus méti-S	
Staphylococcus méti-R *	2 ? 30 %
Staphylococcus à coagulase négative	0 ? 25 %
Streptocoques A, B, C, G	
Streptococcus pneumoniae	
Streptocoques viridans ou non groupables	
Aérobies à Gram négatif	
Branhamella catarrhalis	
Brucella	
Haemophilus influenzae	
Haemophilus ducreyi	
Neisseria gonorrhoeae	
Neisseria meningitidis	
Pasteurella	
Anaérobies	
Bacteroides	
Clostridium difficile	
Clostridium perfringens	
Fusobacterium	
Peptostreptococcus	
Propionibacterium acnes	
Autres	
Chlamydia trachomatis	
Chlamydia psittaci	
Coxiella burnetii	
Legionella	
Mycobacterium africanum	?
Mycobacterium bovis	?
Mycobacterium bovis BCG	
Mycobacterium kansasii	
Mycobacterium tuberculosis	
ESPECES MODEREMENT SENSIBLES (in vitro de sensibilité intermédiaire)	
Aérobies à Gram positif	
Entérocoques	
ESPECES RESISTANTES	
Aérobies à Gram négatif	
Entérobactéries	
Pseudomonas	

Autres	
Mycobactéries atypiques (sauf Mycobacterium kansasit)	

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

b) Type de résistance :

- il n'a jamais été signalé à ce jour de résistance plasmidique transférable, ni d'enzyme inactivante ;
- la résistance est de type chromosomique en un seul échelon ;
- l'apparition de mutants résistants sous monothérapie rend obligatoire l'association à un autre antibiotique actif (une monothérapie ne pourrait être envisagée qu'en cas d'administration de très courte durée, n'excédant pas 2 jours, comme dans le cas de la prophylaxie de la méningite à méningocoque).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La résorption digestive est rapide et pratiquement totale.

La prise simultanée d'aliments réduit l'absorption de la rifampicine. Des concentrations plasmatiques maximales d'environ 10 microgrammes/ml sont atteintes en 2-3 heures après l'administration d'une dose unique de 600 mg de rifampicine à jeun.

Distribution

- Le volume de distribution apparent est de 0,8 l/kg chez l'adulte et de 1,1 l/kg chez l'enfant. La liaison aux protéines sériques est d'environ 80%.
- La pénétration intracellulaire est bonne jusque dans les macrophages incluant les B.K.
- La diffusion tissulaire est excellente dans le poumon, le foie et le rein ; bonne dans les autres tissus mais faible dans le LCR et seulement en cas de méningite. Important passage placentaire.

Biotransformation

La rifampicine est métabolisée principalement en désacétyl-rifampicine qui a la même activité antibactérienne.

La rifampicine a un effet inducteur sur son propre métabolisme.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique dépend de la dose ; elle est d'environ 2,5 heures après une dose unique de 300 mg, de 3-4 heures après 600 mg et d'environ 5 heures après 900 mg.

Après administration quotidienne répétée pendant quelques jours, la biodisponibilité de la rifampicine diminue et sa demi-vie s'abaisse à 1-2 heures après des doses répétées de 600 mg. Par son effet d'induction enzymatique au niveau du foie, la rifampicine accélère son propre

métabolisme ; il en résulte que sa clairance systémique augmente après administration itérative. La majeure partie du médicament est éliminée par voie biliaire ; 80 % de la quantité excrétée étant constitués par un métabolite, la désacétyl-rifampicine.

La rifampicine est également retrouvée dans les urines. Entre 150 mg et 900 mg, 4-18 % de la dose sont excrétés dans les urines de façon dose-dépendante et sous forme inchangée.

L'élimination dans le lait est d'environ de 2 microgrammes/ml après une prise de 600 mg et dans la salive, en moyenne de 0,5 microgrammes /ml après une prise de 600 mg.

Caractéristiques selon les patients

Chez les patients âgés, les concentrations plasmatiques sont semblables à celles des sujets jeunes.

Lors d'atteinte fonctionnelle rénale, la demi-vie d'élimination n'augmente qu'à des doses dépassant 600 mg/j. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cours de dialyse.

Quand la fonction hépatique est altérée, les concentrations plasmatiques s'élèvent et la demi-vie d'élimination augmente. En présence d'un dysfonctionnement hépatique grave, il faudra éventuellement réajuster la posologie.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Stéarate de magnésium, amidon de maïs.

Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), indigotine, érythrosine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

8, 30 ou 60 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 309 151 7 2 : 8 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 309 150 0 4 : 30 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 553 665 6 0 : 60 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.