

ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

RIFADINE 2%, suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rifampicine 2,000 g
Pour 100 ml de suspension buvable.

1 double cuillère-mesure de 5 ml et 2,5 ml contient

- 100 mg de rifampicine,
- 50 mg de rifampicine pour 2,5 ml.

Excipients à effet notoire : saccharose, métabisulfite de sodium (E223), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable

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 :

- traitement en polythérapie :
 - tuberculose pulmonaire de 1^{ère} atteinte ou de rechute ;
 - tuberculoses extrapulmonaires : méningite tuberculeuse, tuberculose uro-génitale, ostéo-articulaire, ganglionnaire, des séreuses, digestives, hépato-splénique, cutanée, etc. ;
- 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- Lèpre : 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 méningites à méningocoques :

Le but est d'éradiquer le germe (*Neisseria meningitidis*) du nasopharynx.

La rifampicine n'est pas un traitement de la méningite à méningocoques.

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 reconduit 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 :*

5 ml de sirop = 100 mg de rifampicine

- adulte : 8 à 12 mg/kg/jour, de préférence à distance des repas, en 1 prise.
- enfant à partir de l'âge de 3 mois : 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,....).

Chez l'enfant de moins de 3 mois, aucune recommandation posologique ne peut être préconisée en l'absence de données disponibles. Si nécessaire, se référer à l'avis de médecins expérimentés dans la prise en charge pédiatrique de la tuberculose.

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 3^e 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'OMS 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.

Enfant :

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.

Enfant :

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 deux prises, à prendre en dehors des repas ;
- enfant :
 - o chez le nourrisson et l'enfant (entre 1 mois et 15 ans) : 20 à 30 mg/kg/jour selon la gravité de l'infection, à répartir en 2 prises, en dehors des repas.
 - o chez le nouveau-né (avant 1 mois) : 15 à 20 mg/kg/jour en 2 prises en dehors des repas.

5- PROPHYLAXIE DES MENINGITES A MENINGOCOQUES :

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

- adulte : 600 mg toutes les 12 heures ;
- enfant :
 - o chez le nourrisson et l'enfant (entre 1 mois et 15 ans) : 10 mg/kg toutes les 12 heures.
 - o chez le nouveau-né (avant 1 mois) : 5 mg/kg toutes les 12 heures.

Insuffisance hépatique préexistante :

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 rénale :

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/min) : 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/min) : 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

Pour garantir une absorption optimale, les gélules et la suspension buvable de rifampicine doivent être prises de préférence à jeun, au moins 1/2 heure avant un repas.

4.3 Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :

- Hypersensibilité aux rifamycines.
- Hypersensibilité à l'un des composants de ce médicament.
- Porphyries.
- Association avec les inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).
- Association avec le praziquantel, le télaprévir ou le voriconazole (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

4.4 Mises en garde et précautions particulières 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.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé :

- en association avec l'aprépitant, atorvastatine, bocéprévir, bosentan, dabigatran, dronédarone, fentanyl, fluconazole, inhibiteurs des tyrosine kinases, itraconazole, kétocanazole, midazolam, névirapine, niflumique, quinine, posaconazole, quetiapine, ranolazine, simvastatine, télithromycine, estroprogestatifs contraceptifs et mianséroline (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) ;
- au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6 Grossesse/Allaitement).

Excipients à effets notoires :

- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

- Ce médicament contient 2 g de saccharose par cuillère-mesure de 5 ml, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou en cas de diabète.
- Peut-être nocif pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines).
- Ce médicament contient du « sulfite » et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.
- Ce médicament contient du « parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans sodium ».

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 Posologie/Mode d'administration).
- Après la fin du traitement, le produit éventuellement restant ne doit jamais être réutilisé sans avis médical (risque d'hypersensibilité).
- Surveillance régulière des fonctions hépatiques (en particulier en cas d'association avec l'isoniazide, (voir aussi la monographie Vidal de ce produit) et de l'hémogramme (+ plaquettes) par exemple au 8ème jour, à la fin du 1^{er} mois, puis de façon plus espacée (2 mois) (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).
- La prise de Rifadine 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-surrénaliennes au moindre doute (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).
- La posologie doit être adaptée en cas :
 - d'insuffisance hépatique préexistante,
 - d'insuffisance rénale pour les posologies élevées (voir rubrique Posologie/Mode d'administration).

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

La plupart des interactions sont liées à l'effet inducteur enzymatique de la rifampicine. Cet effet inducteur s'observe dès la posologie de 600 mg/jour, il se développe en quelques jours, atteint son maximum en 3 semaines environ et se maintient 1 à 4 semaines après l'arrêt de la rifampicine.

Associations contre-indiquées

+ Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir

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'.

+ 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.

+ Télaprévir

Diminution très importante des concentrations de télaprévir.

+ Voriconazole

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

Associations déconseillées

+ Aprépitant

Diminution très importante des concentrations d'aprépitant.

+ Atorvastatine

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

+ Bocéprévir

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de bocéprevir. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Bosentan

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

+ Dabigatran

Diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

+ Dronédarone

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

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

+ Inhibiteurs des tyrosines kinases

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

+ Itraconazole

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).

+ Ivacaftor

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).

+ Midazolam

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

+ 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.

+ 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 inducteur, avec risque d'inefficacité.

+ Quinine

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

+ Ranolazine

Diminution très importante des concentrations de ranolazine.

+ Simvastatine

Diminution très importante des concentrations plasmatiques de simvastatine, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

+ 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.

+ Estroprogestatifs et progestatifs contraceptifs

Diminution de l'efficacité contraceptive, par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Mianséroline

Risque d'inefficacité de la mianséroline.

+ Sertraline

Risque d'inefficacité du traitement antidépresseur.

+ Vémurafénib

Risque de diminution des concentrations du vémurafénib, avec moindre efficacité

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Albendazole

Diminution importante des concentrations plasmatiques de l'albendazole et de son métabolite actif par l'inducteur, 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 l'inducteur enzymatique et après son arrêt.

+ Antagonistes des canaux calciques

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

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).

+ Antidiabétiques glitazones

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.

+ Antivitamines K

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.

+ 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.

+ 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.

+ Déférasirox

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

+ Digitoxine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la digitoxine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique, ECG et éventuellement de la digitoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digitoxine pendant l'association et après l'arrêt de la rifampicine ou bien préférer la digoxine moins métabolisée par le foie.

+ 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.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

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.

+ 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.

+ 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 l'inducteur enzymatique.

+ Immunosuppresseurs

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

+ 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).

+ 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'anticonvulsivant inducteur et après son arrêt.

+ 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 (décrit pour la phénytoïne, la rifampicine, la carbamazépine)

Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4. Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation si besoin de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ 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.

+ Linezolide

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.

+ 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.

+ 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.

+ 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.

+ 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.

+ 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

+ Exemestane

Risque de diminution de l'efficacité de l'exemestane par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur enzymatique.

+ Métoprolol, Propranolol

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

+ Pérامpanel

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

+ Rivaroxaban

Diminution des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux 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.

Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6 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 foetotoxique particulier à ce jour. 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

La rifampicine peut entraîner une coloration rouge des sécrétions comme l'urine, les crachats et le liquide lacrymal. Elle peut colorer de façon permanente les lentilles de contact.

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

Affection de la peau et du tissu sous-cutané :

Réactions vasomotrices, prurit avec ou sans éruption, œdème.

Réactions d'hypersensibilité cutanées ; syndrome de Lyell.

Affection du système immunitaire :

Réaction anaphylactique (urticaire, bronchospasme, œdème de Quincke), choc anaphylactique.

Affections gastro-intestinales :

Anorexie, nausées, douleurs abdominales, météorisme.

Vomissements, diarrhées, colites pseudomembraneuses.

Affections hépatobiliaires :

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 apparaît exceptionnelle (voir rubrique 4.4).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Eosinophilie, leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie, avec ou sans purpura, peuvent apparaître, habituellement associés aux traitements intermittents. Ceci est réversible si le traitement est suspendu dès l'apparition du purpura. Dans ces cas de purpura, l'administration de rifampicine doit être interrompue car des hémorragies cérébrales fatales ont été rapportées lorsque l'administration était maintenue.

Affections endocriniennes :

Perturbations du cycle menstruel rapportées chez des patientes recevant des traitements antituberculeux prolongés contenant de la rifampicine.

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

Des réactions apparaissant habituellement lors de traitements intermittents ou lors de la prise de la médication après interruption momentanée, plus probablement d'origine immune-allergique, ont été décrites :

- syndrome grippal (« flu-syndrom ») consistant en épisodes fébriles, frissons, maux de tête, vertiges 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 ;
- troubles respiratoires et asthmatiformes ;
- baisse de la pression artérielle ;
- oedème de Quincke ;
- choc anaphylactique ;
- anémie hémolytique aiguë ;
- insuffisance rénale aiguë habituellement due à une nécrose tubulaire aiguë réversible. Une nécrose corticale a également été rapportée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

Signaler les effets indésirables permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament après sa mise sur le marché. En tant que professionnels de santé vous devez signaler tout effet indésirable suspecté à votre centre régional de pharmacovigilance à l'aide du formulaire (Cerfa N°10011*02) disponible sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) www.ansm.sante.fr.

Vous pouvez aussi nous signaler un effet indésirable en nous contactant par téléphone au 0 800 394 000 (numéro vert Sanofi France).

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.

Aucune perturbation cardio-vasculaire, rénale, hématologique ou de l'équilibre électrolytique n'a été signalée. Après un traitement symptomatique, retour à la normale vers le 3ème jour.

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

ANTIBIOTIQUES ANTIBACTÉRIENS de la famille des rifamycines. Antituberculeux. Antilépreux.
(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. Kansasi*....) 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 \leq 0,5 mg/l et R > 16 mg/l

autres bactéries S \leq 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)
ESPÈCES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
<i>Bacillus anthracis</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Rhodococcus equi</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i> méti-S	
<i>Staphylococcus</i> méti-R *	2 - 30 %
<i>Staphylococcus</i> à coagulase négative	0 - 25 %
Streptocoques A, B, C, G	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus viridans</i> ou non groupables	
Aérobies à Gram négatif	
<i>Branhamella catarrhalis</i>	
<i>Brucella</i>	
<i>Haemophilus ducreyi</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i>	
<i>Pasteurella</i>	
Anaérobies	
<i>Bacteroides</i>	
<i>Clostridium difficile</i>	
<i>Clostridium perfringens</i>	
<i>Fusobacterium</i>	
<i>Peptostreptococcus</i>	
<i>Propionibacterium acnes</i>	
Autres	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Chlamydia psittaci</i>	
<i>Coxiella burnetii</i>	
<i>Legionella</i>	?
<i>Mycobacterium africanum</i>	?
<i>Mycobacterium bovis</i>	?
<i>Mycobacterium bovis BCG</i>	

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
<i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES (<i>in vitro</i> de sensibilité intermédiaire)	
Aérobies à Gram positif Entérocoques	
ESPÈCES RÉSISTANTES Aérobies à Gram négatif Entérobactéries <i>Pseudomonas</i> Autres Mycobactéries atypiques (sauf <i>Mycobacterium kansasii</i>)	

* 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 µg/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.

Elimination

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 µg/ml après une prise de 600 mg et dans la salive, en moyenne de 0,5 µg/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 précliniques

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), sorbate de potassium, métabisulfite de sodium (E223), agar-agar, saccharose, saccharine, polysorbate 80, arôme framboise, diéthanolamine, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

30 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

120 ml en flacon (verre brun).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

SANOFI-AVENTIS FRANCE

1-13, boulevard Romain Rolland

75014 Paris

www.sanofi.fr

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

311 867-6: 120 ml en flacon (verre brun).

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Janvier 2014/V1

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.