RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rifocine I.V. 500 mg solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rifamycine 50 mg par ml, sous forme de rifamycine sodique.

Excipients à effet notoire :
Rifocine I.V. 500 mg solution injectable contient du sodium (27 mg par ampoule), métabisulfite de sodium (E223 – 9,6 mg par ampoule), propylène glycol (E1520 – 3,12 g par ampoule) – voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution limpide de couleur rouge-brun foncé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vu le risque de développer une résistance, la rifamycine ne sera de préférence pas utilisée en monothérapie.

Les indications thérapeutiques procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la rifamycine. 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.

1. Par voie générale:

- infections hépato-biliaires à "germes sensibles" : les concentrations peuvent atteindre 1000 mg/l vers la 2ème ou 3ème heure et rester supérieures à 500 mg/l jusqu'à la 6ème heure.
- infections à staphylocoques sensibles comme ostéomyélite, infection broncho-pulmonaire, infection due à un corps étranger.

2. Antibiothérapie locale:

- infections à "germes sensibles", les concentrations atteintes peuvent être supérieures à plusieurs milliers de mg/l:
  - complications infectieuses en chirurgie traumatologique et orthopédique,
  - complications infectieuses chez les brûlés et greffes de peau, ulcères et escarres.
- péritonite et complications de la chirurgie abdominale, de la neurochirurgie, de la chirurgie urologique.
- foyers infectieux en O.R.L.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

A. Voie générale:

Perfusion:

- Chez l'adulte: 1 à 1,5 g, jusqu'à 2 g maximum par jour en deux perfusions lentes (2 à 3 heures) dans un soluté isotonique.

Population pédiatrique

- Chez l'enfant: 25 mg par kg et par jour, en deux perfusions lentes dans un soluté isotonique.

B. Usage local:

L'administration au contact du tissu nerveux ou à proximité de l'oreille interne, ainsi que sur des surfaces étendues est à éviter.

Au contact des séreuses:

- Au niveau du foyer d'intervention (abdominal, etc.) ou en irrigation-dialyse, par exemple dans les péritonites:

- au début du traitement (phase où l'inflammation entraîne une certaine résorption): 1 ampoule par litre de soluté pour dialyse péritonéale.
- ensuite, 2 ampoules par litre (= 1000 µg/ml)

- En intrapleural: même principe que ci-dessus.

Au contact des muqueuses:

- En O.R.L. et stomatologie, instillations dans les foyers infectieux et tous soins postopératoires:

1 ampoule diluée dans 20 ml de sérum physiologique.

Tout apport de Rifocine I.V. 500 mg à proximité de l'oreille interne est à éviter

- Instillations intravésicales et des voies urinaires hautes:

1 ampoule par 20 ml de sérum physiologique utilisé.

Autres lieux d'apport:

- En intra-osseux, intra-articulaire, dans les trajets fistuleux, les suppurations pariétales, les collections purulentes:

1 ampoule

- Brûlés et greffés:

1 ampoule + 20 à 40 ml de sérum physiologique.

- Application sur les plaies, tous soins cutanés pré- et postopératoires:

1 à 2 ampoules

- Plaies profondes, infectées: escarres, ulcères variqueux, eczémas microbiens, acné surinfectée, impétigo et toutes dermatoses infectées, abcès, fistule:

application ou instillation de Rifocine I.V. 500 mg : 1 à 2 ampoules selon le rythme souhaité.

Mode d'administration
Voir posologie.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux rifamycines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- L'administration du produit est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les précautions d'emploi concernent principalement l'utilisation du médicament par voie générale compte tenu des concentrations plasmatiques atteintes:

- chaque ampoule de Rifocine I.V. 500 mg contient 27 mg de sodium.

- en cas d'insuffisance hépatique il y a lieu de réduire la posologie. Un contrôle soigneux de la fonction hépatique, en particulier des SGPT (ALAT) et des SGOT (ASAT) doit être pratiqué avant l'instauration du traitement et ensuite toutes les 2 à 4 semaines pendant le traitement. Si des signes d'altération hépatocellulaire apparaissent, la rifamycine sera arrêtée.

- dans certains cas, une hyperbilirubinémie, résultant d'une compétition au niveau cellulaire entre la rifamycine et la bilirubine pour les voies excrétrices du foie, peut survenir en début de traitement. Un rapport isolé montrant une augmentation isolée des taux de bilirubine et/ou des transaminases ne constitue pas, en-lui même, une indication pour interrompre le traitement. De préférence, la décision sera prise après répétition des tests, suivant l'évolution des taux et conjointement à la situation clinique du patient.

Comme avec d'autres antibiotiques, l'usage prolongé de rifamycine peut entraîner le développement de micro-organismes résistants (en particulier des staphylocoques). Le patient doit donc faire l'objet d'une surveillance régulière. Lorsqu'une surinfection apparaît, le traitement doit être interrompu et des mesures adéquates doivent être prises.

L'administration de rifamycine doit être réservée à une période de temps limitée. Dans la mesure du possible, le traitement doit utiliser des doses faibles et en alternance avec d'autres agents thérapeutiques.

Ce médicament contient des sulfites (métabisulfite de sodium, E223). Peut, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et des bronchospasmes.

Ce médicament contient 27 mg de sodium par ampoule, ce qui équivaut à 1,4% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 312 mg de propylène glycol par ml équivalent à un maximum de 178 mg/kg/jour pour un adulte (70 kg) et 156 mg/kg/jour pour un enfant.

L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase comme l'éthanol peut induire des effets indésirables graves chez les nouveau-nés et chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

Une surveillance médicale est requise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de troubles de la fonction hépatique, car divers effets indésirables attribués au propylène glycol ont été rapportés tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë), une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction hépatique.

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

- La rifamycine à un effet inducteur sur les enzymes du cytochrome P450. La posologie des médicaments métabolisés par ces enzymes peut nécessiter des ajustements au début ou lors de l'arrêt d'un traitement concomitant par la rifamycine. Comme avec d'autres rifamycines, les concentrations de dérivés azoliques antimycosiques (tels que kétoconazole, itraconazole, voriconazole) peuvent atteindre des niveaux subthérapeutiques. Lors de l'usage systémique, des interactions avec des anticoagulants, la ciclosporine et des anticontraceptifs ont été rapportées; l'interaction avec la ciclosporine a également été observée lors de l'usage topique. Les patientes utilisant des contraceptifs hormonaux (tels les contraceptifs oraux) doivent être averties de passer à une méthode non hormonale de contraception lors d'une thérapie par la rifamycine.

- Du fait de son excrétion biliaire, la rifamycine entre en compétition avec l'excrétion de la bilirubine, des acides biliaires et de certaines substances (BSP notamment). Une élévation modérée et transitoire de la BSP et de la bilirubine peut être rapportée dans les heures qui suivent l'administration du produit. Il peut être recommandé d'évaluer ces paramètres sur des prélèvements effectués le matin, avant la première administration du produit.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

- En l'absence de données précises chez la femme enceinte ou susceptible de l'être, l'administration du produit par voie générale sera effectuée seulement si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel encouru par le fœtus. Toutefois, la prescription du produit par voie générale pendant le premier trimestre de la grossesse devra être en principe évitée.

Allaitement

- Il n'existe pas de données contre-indiquant l'utilisation de Rifocine I.V. 500 mg pendant l'allaitement.

Propylène glycol
Même si le propylène glycol n'a pas démontré de toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux ou les humains, il peut atteindre le fœtus et a été observé dans le lait. En conséquence, l'administration de propylène glycol aux patientes enceintes ou allaitantes doit être considérée au cas par cas.

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

Rifocine I.V. 500 mg n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Affections du système immunitaire
Réactions allergiques

- Éosinophilie
- dans des cas rares, choc, œdème de Quincke et crise d'asthme.

Usage local
Des rares cas de réactions allergiques au site d'application ont été rapportés.
La possibilité de réaction systématique grave d'hypersensibilité, y compris choc ou réactions anaphylactiques, ne peut être exclue après l'application locale sur des lésions cutanées étendues ou d'autres zones du corps.

Affections gastro-intestinales

- Nausées
- Vomissements

Affections hépatobiliaires

- Jaunisse
- Elévation de la bilirubine et/ou des transaminases

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Eruptions cutanées
- Urticaire
- Prurit

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
La Rifocine I.V. 500 mg peut provoquer une coloration rouge-orange des tissus et/ou liquides organiques (incluant peau, dents, langue, urine, fèces, salive, crachats, larmes, transpiration et liquide céphalorachidien). Des lentilles de contact, les dents ou des dentiers peuvent être colorés de manière permanente.
Usage local
Des rares cas de réactions douloureuses au site d'application ont été rapportés.

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 :

Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé :
www.afmps.be – Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Ictère de compétition avec la bilirubine pour lequel l'arrêt du traitement ou même le simple réajustement de la posologie amène la normalisation en 24 à 48 heures.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicaments anti-mycobactériens – antibiotiques, Code ATC: J04AB03

Mécanisme d'action
La Rifocine est un antibiotique de la famille des rifamycines. Elle agit sur la RNA-polymérase DNA-dépendante des souches bactériennes sensibles.
Elle interagit avec la RNA-polymérase bactérienne sans inhiber les systèmes enzymatiques de l'hôte.
Une résistance croisée n'a été observée qu'avec les autres rifamycines.

Activité antimicrobienne

Le spectre antibactérien naturel de la rifamycine est le suivant:

Espèces habituellement sensibles (CMI ≤ 1 µg/ml):

- Cocci Gram positif:

Staphylococcus aureus et *epidermidis*
Streptococcus pneumoniae

- Cocci Gram négatif:

Neisseria gonorrhoeae
Moraxella catarrhalis

- Bacilles Gram positif:

Corynebacterium diphtheriae

- Bacilles Gram négatif:

Bactéroïdes fragilis
Haemophilus influenzae

- Autres:

Chlamydia
Mycobacterium tuberculosis

Espèces inconstamment sensibles (1 µg/ml < CMI < 4 µg/ml):

- Cocci Gram négatif :

Neisseria meningitidis

- Bacilles Gram négatif :

Acinetobacter
Bordetella pertussis
Pasteurella pestis

Espèces habituellement résistantes (CMI ≥ 4 µg/ml):

- Cocci Gram positif :

Streptococcus du groupe B
Enterococcus faecalis

- Bacilles Gram négatif:

Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Shigella
Flavobacterium meningosepticum
Brucella
Salmonella
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Enterobacter
Citrobacter
Proteus mirabilis
Morganella morganii
Providencia rettgeri

- Autres:

Treponema pallidum
Trichomonas vaginalis
Candida

Résistance:

La résistance est de type chromosomique. Il n'y a jamais été signalé à ce jour de résistance plasmidique transférable, ni d'enzyme inactivante. Dans les traitements locaux (voir rubrique "indications") la notion de germe sensible ou résistant n'est pas à prendre en compte dans ce cas particulier. En effet, les disques pour antibiogramme disponibles sont interprétés en fonction d'une concentration à 4 mcg/ml correspondant à l'apport par voie générale, alors que l'utilisation locale permet de réaliser des concentrations très nettement supérieures, de plusieurs milliers de µg/ml.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Administration intraveineuse

Après injection I.V. directe d'une dose unique de 500 mg de rifamycine, des concentrations maximales de 115,2 ± 84,2 mg/l sont observées 5 minutes après la fin de l'injection. Après 10 minutes, les concentrations plasmatiques sont environ la moitié des concentrations maximales et décroissent progressivement pour atteindre finalement 10,6 ± 9,5 mg/l après 2 heures.

Dans le cas de perfusion lente, les concentrations plasmatiques atteintes dépendent de la vitesse de perfusion. Après l'administration de 1 g de rifamycine, les concentrations maximales, lors d'une perfusion de 30 à 36 gouttes par minute (sur 3 heures environ), sont de 5 à 10 mg/l et de 20 à 40 mg/l lors d'une perfusion de 40 à 46 gouttes par minute (soit 2 heures environ).

La demi-vie plasmatique est de 1,1 heure environ.

Données générales

Chez l'insuffisant hépatique, les taux sanguins sont significativement plus élevés sans qu'apparaissent de phénomènes d'accumulation.

L'insuffisance rénale n'affecte pas la concentration plasmatique de rifamycine.

La liaison protéique serait de l'ordre de 70% à 80 %.

Distribution

Les travaux réalisés chez l'animal témoignent d'une diffusion tissulaire de la rifamycine principalement dans les organes suivants, par ordre d'importance: foie, reins, poumons, muscles. Elle se concentre tout particulièrement dans la bile et dans les urines. Elle diffuse également dans divers milieux liquidiens, tels que les liquides ascitiques et pleuraux et, à un moindre degré, dans la salive, l'humeur aqueuse et le lait.

Le passage placentaire et le passage dans le liquide céphalo-rachidien sont extrêmement faibles.

Chez l'homme, la rifamycine diffuse bien aussi dans le tissu rhinopharyngé.
Le volume apparent de distribution suggère une bonne diffusion tissulaire du produit.

Biotransformation

La rifamycine ne subit pas de biotransformation significative.

Elimination

La rifamycine est éliminée inchangée de façon prépondérante par la bile puisqu'on y trouve jusqu'à 60% de la dose administrée en 24 heures.
5% de cette dose est éliminé par les urines pendant les 2 premières heures.
Après administration I.M. de 250 mg, le pic de concentration biliaire peut atteindre 1000 mg/l vers la 2ème ou la 3ème heure et la concentration peut rester supérieure à 500 mg/l jusqu'à la 6ème heure. Une faible partie de la rifamycine est réabsorbée au niveau entéro-hépatique (25%).

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la rifamycine, en particulier sa diffusion importante au niveau du foie et de la bile, et son administration locale permettent d'atteindre une concentration supérieure à la limite de sensibilité. Ainsi la rifamycine peut être efficace, dans ces cas là, sur certaines espèces inconstamment sensibles, voire même résistantes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Données non fournies.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide ascorbique – édétate de sodium – hydrogénocarbonate de sodium – hydroxyde de sodium – métabisulfite de sodium – propylèneglycol – eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Données non fournies.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 2 ampoules en verre neutre de type I de 10 ml (dosée à 500 mg/10 ml).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

En fonction de l'indication, Rifocine I.V. 500 mg sera utilisée en l'état ou après dilution.
Pour les détails, voir la rubrique 4.2.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel.: 02/710.54.00
e-mail : info.belgium@sanofi.com

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

BE : BE069842
LU : 2009020211 – 0099857 (2 ampoules)

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

Date de première autorisation:	1 juillet 1966
Date du dernier renouvellement:	18 juillet 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 12/2024
Date d'approbation : 01/2025