Résumé des caractéristiques du produit

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rifadine 150 mg gélules
Rifadine 300 mg gélules
Rifadine 600 mg I.V. poudre et solvant pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rifadine 150 mg gélules
Chaque gélule contient 150 mg de rifampicine comme produit actif.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Rifadine 300 mg gélules
Chaque gélule contient 300 mg de rifampicine comme produit actif.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Rifadine 600 mg I.V. poudre et solvant pour solution pour perfusion
Chaque flacon contient 600 mg de rifampicine comme produit actif.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Rifadine 150 mg, gélules
Gélule.

Rifadine 300 mg, gélules
Gélule.

Rifadine 600 mg I.V., poudre et solvant pour solution pour perfusion
Poudre et solvant pour solution pour perfusion.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tuberculose
La rifampicine est indiquée dans le traitement de la tuberculose, sous toutes ses formes.
Elle doit toujours être utilisée en association avec au moins un autre médicament antituberculeux.
Fréquemment, les régimes utilisés consistent en rifampicine et isoniazide; rifampicine, isoniazide et pyrazinamide (avec ou sans streptomycine ou éthambutol); rifampicine, isoniazide et éthambutol; rifampicine et éthambutol.

Infections à *Mycobacterium avium* complex (mycobactéries non chromogènes du groupe III de Runyon) et à *M. kansasii*
La rifampicine est indiquée dans ces infections sous toutes leurs formes. Elle doit être utilisée en association avec d'autres médicaments antimycobactériens.

Lèpre
La rifampicine est indiquée pour traiter la lèpre lépromateuse et la lèpre dimorphe, afin de réaliser une conversion de l'état infectieux vers un état non infectieux. La rifampicine doit être utilisée en association avec au moins un autre médicament antilépreux.

Autres infections
Infections graves causées par des micro-organismes sensibles à la rifampicine tels que *Staphylococcus aureus*, ou *S. epidermidis*, y compris les germes résistants à la méticilline. Infections causées par les entérocoques.

Afin d'éviter le développement de germes résistants, la rifampicine doit être administrée avec un autre agent antibactérien présentant des propriétés antibactériennes similaires. Le traitement des infections graves telles qu'endocardite se fait habituellement en milieu hospitalier.

Prophylaxie des infections à méningocoque
La rifampicine est indiquée comme un médicament prophylactique chez des sujets qui entrent en contact avec des personnes ayant une méningite à méningocoque.

La rifampicine n'est pas indiquée dans le traitement de l'infection de méningocoques étant donné la possibilité d'émergence rapide d'organismes résistants.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Un arrêt du traitement s'impose chez les patients présentant des réactions cutanées graves, des réactions hématologiques (tel purpura ou anémie hémolytique), des réactions de type syndrome grippal immuno-allergique, de l'oligurie ou des signes manifestes d'atteinte hépatocellulaire (voir rubrique 4.4).

1. Tuberculose et lèpre :

Adultes
La dose journalière recommandée, en une seule prise est de 10 mg/kg.
La dose journalière habituelle est de 450 mg pour les patients pesant moins de 50 kg, et de 600 mg pour les patients pesant 50 kg ou plus.

Population pédiatrique
La dose recommandée est comprise entre 10 et 20 mg/kg de poids corporel, par jour, sans dépasser la dose de 600 mg/jour.

Dans le traitement de la tuberculose, la rifampicine doit toujours être administrée avec, au moins, un autre médicament antituberculeux, et dans le traitement de la lèpre, elle doit toujours être utilisée en association avec, au moins, une autre médication antilépreuse.

2. Autres infections causées par des micro-organismes sensibles à la rifampicine :

La dose habituelle est de 15 à 20 mg/kg/jour, répartie en 2 administrations.
La rifampicine doit être donnée avec un autre agent antibactérien présentant des propriétés similaires, afin de prévenir l'émergence de souches résistantes.

3. Prophylaxie des infections à méningocoque

Il est recommandé d'administrer la rifampicine 2 fois par jour, pendant 2 jours consécutifs:
- Adultes : 600 mg toutes les 12 heures pendant 2 jours
- Enfant âgés d'un an ou plus: 10 mg/kg toutes les 12 heures pendant 2 jours;
- Enfants âgés de 3 mois et jusqu'un an : 5 mg/kg toutes les 12 heures pendant 2 jours.

Mode d'administration
La prise orale de la rifampicine doit être faite sur un estomac vide, au moins 30 minutes avant un repas ou 2 heures après un repas.

La rifampicine pour perfusion est indiquée lorsque, sur l'avis du médecin, le traitement oral est impossible. Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Il est recommandé d'administrer la perfusion sur une période de 2 à 3 heures.
Les préparations doivent être utilisées comme suit :
- Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables puis dilution dans du glucose à 5 % : dans les 8 heures
- Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables puis dilution dans une solution de NaCl à 0,9 % : dans les 6 heures

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
La rifampicine est contre-indiquée en présence d'une altération de la fonction hépatique modérée à sévère, chez les patients présentant des antécédents d'hypersensibilité aux autres rifamycines ainsi qu'en cas de porphyrie (voir rubrique 4.4).
La prise concomitante de la rifampicine et de l'association saquinavir, ritonavir, cabotégravir, fostemsavir et lénacapavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).
Administration concomitante avec la lurasidone (voir rubrique 4.5)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Les patients présentant une diminution de la fonction hépatique ne recevront de la rifampicine qu'en cas de nécessité et, si c'est le cas, avec prudence et sous surveillance médicale étroite.

Chez ces patients, 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 rifampicine sera arrêtée.

- Des cas de cholestase modérée à grave ont été signalés lors du traitement par la rifampicine. Il faut conseiller aux patients de contacter leur médecin immédiatement s'ils présentent des symptômes tels que démangeaisons, faiblesse, diminution de l'appétit, nausées, vomissements, douleurs abdominales, jaunissement des yeux ou de la peau ou urines foncées. Si la cholestase est confirmée, la Rifadine doit être arrêtée.

- Dans certains cas, une hyperbilirubinémie, résultant d'une compétition au niveau cellulaire entre la rifampicine 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 de bilirubine et/ou des transaminases et conjointement à la situation clinique du patient.

- Les adultes traités pour la tuberculose par la rifampicine doivent passer un contrôle préalable des enzymes hépatiques, de la bilirubine, de la créatinine sérique, de la numération globulaire et de la numération plaquettaire. Les patients doivent ensuite être revus au moins une fois par mois et être interrogés de manière spécifique sur les symptômes associés aux effets indésirables. Tous les patients présentant des anomalies doivent avoir un suivi avec tests de laboratoire si nécessaire.

- Une hépatite fulminante a été rapportée chez des patients ayant pris de la rifampicine et de l'isoniazide ou ayant débuté la combinaison peu après avoir reçu une anesthésie générale, en particulier avec de l'halothane (voir rubrique 4.5).

- Étant donné la possibilité de réactions immuno-allergiques (voir rubrique 4.8) pouvant survenir lors d'une administration intermittente (moins de 2 à 3 fois par semaine), une surveillance médicale très stricte est à conseiller.

Les patients doivent être mis en garde contre l'interruption du traitement, étant donné la possibilité d'apparition de ces réactions susmentionnées.

- Comme mentionné plus bas, la rifampicine présente des propriétés d'induction enzymatiques qui peuvent accroître le métabolisme de substrats endogènes comprenant les hormones surrénaliennes, les hormones thyroïdiennes et la vitamine D. Des rapports isolés d'exacerbation de porphyrie ont été mis en relation avec l'administration de rifampicine comme résultat de l'induction de la synthétase d'acide delta-amino-lévulinique.

- La rifampicine peut provoquer une coagulopathie dépendante de la vitamine K et des saignements sévères (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller la survenue d'une coagulopathie chez les patients présentant un risque particulier de saignement. L'administration d'un supplément de vitamine K doit être envisagée si nécessaire (carence en vitamine K, hypoprothrombinémie).

- La Rifadine 600 mg I.V. poudre et solvant pour solution pour perfusion est destinée à l'administration intraveineuse uniquement. Elle ne doit pas être administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Il faut éviter toute extravasation durant l'injection. Des irritations locales et des inflammations par infiltration extravasculaire de la perfusion ont été observées. Dans un tel cas, la perfusion doit être interrompue et reprise à un autre endroit.

- Un arrêt du traitement s'impose chez les patients présentant des réactions cutanées graves, des réactions hématologiques (tel purpura ou anémie hémolytique), des réactions de type syndrome grippal immuno-allergique, de l'oligurie ou des signes manifestes d'atteinte hépatocellulaire (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du médicament, le patient devra être traité sur base individuelle dicté par l'état clinique.

- Des cas de réactions cutanées graves avec cloques, comme le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (TEN) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), ont été signalés lors de l'utilisation de la rifampicine. Si des symptômes d'AGEP, SJS ou TEN apparaissent, le traitement à la rifampicine doit être interrompu immédiatement.

- DRESS

Des réactions d'hypersensibilité systémiques graves, y compris des cas mortels comme le syndrome DRESS (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques), ont été observées pendant le traitement avec des antituberculeux (voir rubrique 4.8). Il est important de noter que des manifestations précoces d'hypersensibilité, telles que fièvre, lymphadénopathie ou troubles biologiques (comme l'éosinophilie, les troubles hépatiques) peuvent être présentes même lorsqu'aucun rash cutané n'est visible. Si de tels signes ou symptômes sont présents, le patient doit être avisé de contacter immédiatement son médecin.
La Rifadine doit être interrompue si aucune autre étiologie ne peut être trouvée pour les signes et symptômes.

La rifampicine est un inducteur bien caractérisé et puissant d'enzymes métabolisant le médicament et de transporteurs et peut dès lors augmenter ou réduire l'exposition au médicament ainsi que sa sécurité et son efficacité (voir rubrique 4.5). Les interactions éventuelles avec les médicaments doivent donc être étudiées au début ou à l'arrêt du traitement avec la rifampicine. Il est déconseillé aux patients d'utiliser d'autres médicaments sans avis médical. Une évaluation des médicaments administrés de manière concomitante doit être réalisée au début du traitement avec la rifampicine. L'administration concomitante de la rifampicine avec des médicaments étant des substrats sensibles de certains enzymes métabolisant ou transporteurs (voir rubrique 4.5) doit être évitée de manière générale si leur effet thérapeutique est de grande importance pour le patient et si le dosage ne peut être adapté facilement sur la base du contrôle de l'efficacité des concentrations de plasma.

- Réaction paradoxale au médicament

Après une amélioration initiale de la tuberculose sous traitement par Rifadine, les symptômes peuvent à nouveau s'aggraver. Chez les patients touchés, une détérioration clinique ou radiologique des lésions tuberculeuses existantes ou le développement de nouvelles lésions a été détecté. De telles réactions ont été observées au cours des premières semaines ou premiers mois suivant l'instauration du traitement antituberculeux. Les cultures sont généralement négatives, et ces réactions ne sont généralement pas le signe d'un échec du traitement.
La cause de cette réaction paradoxale est toujours inconnue, mais une réaction immunitaire exagérée est suspectée d'être une cause possible. En cas de suspicion de réaction paradoxale, un traitement symptomatique visant à supprimer la réaction immunitaire exagérée doit être instauré si nécessaire. De plus, la poursuite du traitement combiné antituberculeux prévu est recommandée.
Les patients doivent être informés de consulter immédiatement un médecin en cas d'aggravation de leurs symptômes. Les symptômes qui surviennent sont généralement spécifiques aux tissus touchés. Les symptômes généraux possibles comprennent : toux, fièvre, fatigue, essoufflement, céphalées, perte d'appétit, perte de poids ou faiblesse (voir rubrique 4.8).

- Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/Pneumopathie inflammatoire :
  Des cas de PID ou de pneumopathie inflammatoire ont été rapportés chez des patients recevant de la Rifadine pour le traitement de la tuberculose (voir rubrique 4.8). La PID/pneumopathie inflammatoire est une affection potentiellement mortelle. Un examen approfondi de tous les patients présentant une apparition subite et/ou une aggravation inexpliquée des symptômes pulmonaires (dyspnée accompagnée d'une toux sèche) et de la fièvre doit être effectué pour confirmer le diagnostic de PID/pneumopathie inflammatoire. Si une PID/pneumopathie inflammatoire est diagnostiquée, la Rifadine doit être définitivement arrêtée en cas de manifestations sévères (insuffisance respiratoire et syndrome de détresse respiratoire aiguë) et un traitement approprié doit être instauré si nécessaire.

- La rifampicine peut causer une coloration (jaune, orange, rouge, brune) des dents, de l'urine, des expectorations et des larmes ; le patient doit être averti à cette fin. Les lentilles de contact souples peuvent être colorées en permanence.

- **Rifadine contient du sodium**
  Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule/flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Interactions pharmacodynamiques

L'administration concomitante de la rifampicine avec l'association saquinavir/ritonavir augmente le risque d'hépatotoxicité. C'est pourquoi cette administration concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'hépatotoxicité de l'isoniazide et de l'halothane est augmentée par la rifampicine. La prescription concomitante d'autres inducteurs enzymatiques par exemple, au cours d'une anesthésie générale, augmente encore la toxicité de l'association isoniazide - rifampicine. L'anesthésiste doit toujours être prévenu de l'administration de ces médicaments. L'administration concomitante de rifampicine et d'halothane doit être évitée. Les patients traités en même temps par la rifampicine et l'isoniazide doivent être spécialement surveillés pour hépatotoxicité. (voir rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante de rifampicine et d'autres antibiotiques responsables d'une coagulopathie dépendante de la vitamine K, telle que la céfazoline (ou d'autres céphalosporines à chaîne latérale N-méthyl-thiotétrazole), doit être évitée, car elle peut entraîner de graves troubles de la coagulation pouvant être fatals (plus particulièrement en cas d'utilisation de fortes doses).

Interactions pharmacocinétiques

Effets de la rifampicine sur d'autres médicaments

La rifampicine est un inducteur puissant d'enzymes métabolisant le médicament et de transporteurs de protéines. Des enzymes et des transporteurs de protéines qui, selon les signalements, ont été influencés par la rifampicine notamment les cytochromes P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 3A4, les glucuronyltransférases (UGT), les sulfotransférases, carboxylestérases et les transporteurs de protéines, dont la glycoprotéine P (P-gp) et la protéine 2 de multirésistance médicamenteuse (MRP2). La plupart des médicaments sont des substrats pour une ou plusieurs de ces enzymes ou transporteurs de protéines. La rifampicine peut dès lors accélérer le métabolisme et réduire l'activité de certains médicaments administrés de manière concomitante ou augmenter l'activité d'une prodrogue administrée de manière concomitante (lorsqu'une action métabolique est requise). Elle peut poursuivre les interactions médicamenteuses importantes cliniquement avec de nombreux médicaments et dans de nombreuses classes de médicaments (voir tableau 1). Cela peut donner des concentrations de plasma sous-thérapeutiques des médicaments qui sont administrés en même temps que la rifampicine, ce qui peut réduire l'effet de ces médicaments, voire même les neutraliser complètement. Il existe également un risque de formation accrue de métabolites actifs. Pour conserver des valeurs sanguines thérapeutiques optimales, les dosages des médicaments peuvent être adaptés au début ou à l'arrêt de l'administration concomitante de la rifampicine.

Les médicaments éliminés par le métabolisme ou la sécrétion active dans le foie ou les reins ne doivent être utilisés en concomitance avec la rifampicine que si les taux plasmatiques de ces médicaments peuvent être mesurés ou si la réponse clinique ou les effets indésirables peuvent être surveillés et utilisés pour des ajustements posologiques appropriés. L'effet enzymatique de la rifampicine atteint son maximum dans les 10 jours et diminue pendant 2 semaines ou plus après l'arrêt du traitement par la rifampicine. Par conséquent, un suivi régulier doit être effectué pendant les 2-3 premières semaines après le début du traitement par la rifampicine, en cas de changements dans la dose de rifampicine et pendant 2-3 semaines après l'arrêt du traitement par la rifampicine. Si la dose d'un médicament concerné est augmentée, le risque d'augmentation significative des concentrations plasmatiques de ce médicament doit être surveillé lors du retrait de la rifampicine.

La rifampicine inhibe OATP1B1 (un transporteur d'absorption dans le foie), ce qui peut entraîner une diminution de l'élimination hépatique des substrats pour ce transporteur. La pertinence clinique de ceci n'est pas claire et, de plus, l'effet est contrecarré par l'effet inducteur de la rifampicine.

Il a également été démontré que la rifampicine à dose unique inhibe les transporteurs d'absorption d'anions organiques spécifiques du foie

OATP1B1 et OATP1B3 *in vitro* et *in vivo*. Par exemple, après une dose intraveineuse unique de 600 mg de rifampicine, une augmentation significative des ASC plasmatiques totales des substrats OATP1B, de l'acide atorvastatine (augmentation de 6,8 ± 2,4 fois), de l'acide 2-hydroxy-atorvastatine (augmentation de 6,8 ± 2,5 fois) et de l'acide 4-hydroxy-atorvastatine (augmentation de 3,9 ± 2,4 fois) a été signalée. Étant donné que la rifampicine agit également comme un puissant inducteur des enzymes et transporteurs métabolisant les médicaments ci-dessus, l'effet final sur le métabolisme des médicaments utilisés en concomitance qui sont des bisubstrats (substrats pour enzymes/transporteurs pour lesquels la rifampicine est un inducteur et en même temps substrats pour OATP1B1/ATP1B3) est inconnu. Par conséquent, une surveillance étroite des effets secondaires est recommandée.

En cas d'association avec la rifampicine et un autre médicament, les informations sur le produit de l'autre médicament doivent toujours être consultées en ce qui concerne le risque d'interaction avec les inducteurs. Voici des recommandations spécifiques et incomplètes pour certaines combinaisons de médicaments.

Si la méthode d'administration de la rifampicine passe de la voie orale à l'intraveineuse ou vice versa, l'effet d'interaction peut différer en ce qui concerne l'induction du CYP3A4 et de la P-gp. Si la dose a été titrée pour l'une des méthodes d'administration, il peut être nécessaire de la titrer à nouveau.

La liste des interactions médicamenteuses (*drug-drug interactions*, DDI) présentée dans le tableau ci-dessous n'est pas exhaustive et les professionnels de la santé devraient consulter le RCP de l'association médicamenteuse pour connaître le risque d'interaction avec l'inducteur et/ou avec un inhibiteur du OATP1B.

Tableau 1 Effets de la rifampicine administrée en concomitance sur les médicaments, sur les classes de médicaments ou sur les médicaments à substrat porteur dans les essais cliniques

Médicament ou classe de médicaments	Effet	Remarques
Antiviraux		
antirétroviraux (p. ex., zidovudine, saquinavir, indinavir, éfavirenz, ritonavir, cabotégravir, fostemsavir et lénacapavir, nelfinavir, amprénavir, atazanavir, delavirdine, lopinavir, névirapine)	↓exposition aux antirétroviraux	La rifampicine 600 mg par jour a réduit l'exposition (ASC) à la zidovudine de 47 % par induction de la glucuronidation et de la transamination de la zidovudine. La rifampicine 600 mg par jour a réduit l'exposition (ASC) au saquinavir de 70 % chez les volontaires sains et de 47 % chez les patients atteints du VIH, probablement par induction des voies CYP3A4 et peut-être P-gp. La rifampicine 600 mg par jour a réduit l'exposition quotidienne (ASC) à l'éfavirenz chez les volontaires sains de 60 % par induction des CYP2B6 et 3A4. Chez les patients co-infectés par le VIH et la tuberculose, la réduction de l'exposition à l'éfavirenz est modeste (<30 %), mais variable d'un sujet à l'autre. L'administration concomitante de rifampicine avec l'association saquinavir/ritonavir augmente le risque d'hépatotoxicité. Par conséquent, l'administration concomitante de rifampicine et de saquinavir/ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3 Contre-indications). La rifampicine 600 mg une fois par jour a réduit l' exposition au cabotégravir (ASC) de 59 %, très probablement par induction d' UGT La rifampicine 600 mg une fois par jour a réduit l' exposition (ASC) au fostemsavir de 82 %, très probablement par induction du CYP3A4 La rifampicine 600 mg une fois par jour a réduit l'exposition (ASC) au lénacapavir de 84 %, très probablement par induction du CYP3A4, UGT1A1 et de la P-gp (voir rubrique 4.3 Contre-indications).
médicaments antiviraux contre l'hépatite C (par ex., le daclatasvir, le siméprévir, le sofosbuvir, le télaprévir)	↓exposition aux médicaments antiviraux contre l'hépatite C	Les médicaments antiviraux contre l'hépatite C sont éliminés par diverses enzymes et transporteurs métabolisant les médicaments, qui sont réceptifs à l'induction par des doses multiples de rifampicine. La rifampicine 600 mg par jour a réduit l'exposition (ASC) au daclatasvir de 79 %, au siméprévir de 48 %, au sofosbuvir de 72 % et au télaprévir de 92 %, comparativement aux sujets témoins. L'utilisation concomitante de rifampicine avec des médicaments qui sont des substrats sensibles de certaines enzymes ou transporteurs métaboliques (voir rubrique 4.4) doit généralement être évitée si leur effet thérapeutique est d'une grande importance pour le patient et si les ajustements posologiques ne peuvent pas être facilement effectués sur la base de la surveillance de l'efficacité ou des concentrations plasmatiques.
Agents cardiovasculaires		

antiarythmiques (p. ex., disopyramide, mexilétine, quinidine, propafénone, tocaïnide)	↓exposition aux antiarythmiques	La rifampicine 600 mg par jour a réduit l'exposition (ASC) à la mexilétine de 41 %, à la quinidine d'environ 80 %, à la propafénone de 87 % et à la tocaïnide de 25 %.
bêtabloquants (p. ex., carvédilol)	↓exposition aux bêtabloquants	La rifampicine 600 mg par jour a réduit l'exposition (ASC) au métoprolol de 33 % et a augmenté la clairance du propranolol de 169 %.
inhibiteurs calciques (p. ex., diltiazem, nifédipine, vérapamil),	↓exposition aux inhibiteurs calciques	Les inhibiteurs calciques sont principalement des substrats du CYP3A4. La rifampicine 1 200 mg administrée quotidiennement en dose orale unique 8 heures avant l'administration d'une dose orale unique de nifédipine 10 mg a réduit l'exposition (ASC) à la nifédipine de 64 %. La rifampicine 600 mg par jour a réduit l'exposition (ASC) au vérapamil de 93 %.
clofibrate	↓exposition au clofibrate	La rifampicine 600 mg par jour a montré une diminution significative des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du principal métabolite circulant du clofibrate, l'acide chlorophénoxybutyrique (CPIB), à savoir une réduction de 35 % après administration de rifampicine 600 mg par jour. Bien que la demi-vie du CPIB ait été réduite chez les sujets individuels pendant le traitement à la rifampicine, cela n'a pas été un changement significatif.
énalapril	↓exposition aux métabolites actifs de l'énalapril	Ajuster la dose en fonction de l'état clinique du patient.
glycosides cardiaques	↓exposition aux glycosides cardiaques	La digoxine est un substrat d'index clinique pour l'activité de la P-gp. La rifampicine 600 mg par jour a réduit la biodisponibilité de la digoxine orale de 30 % et a augmenté les taux de P-gp intestinale de 3,5 fois, ce qui correspondait à l'ASC après la digoxine orale. Plusieurs rapports ont été publiés sur l'interaction entre la digitoxine et la rifampicine. Des diminutions des concentrations sériques de digitoxine ont été observées lors de traitements antituberculeux par rifampicine-isoniazide-éthambutol ou par rifampicine seule ; les taux sériques de digitoxine ont chuté de 53 % et 54 %, respectivement.
losartan	↓exposition au losartan et à son métabolite actif	Le losartan est métabolisé par le CYP2C9 et le CYP3A4 en un métabolite actif, le E3174, qui présente une activité antihypertensive plus importante que la molécule mère. La rifampicine 600 mg par jour a réduit l'exposition (ASC) au losartan de 35 % et au E3174 de 40 %. La clairance du losartan a augmenté de 44 %.
statines métabolisées par le CYP3A4 (p. ex., simvastatine)	↓exposition à la simvastatine	La simvastatine est un substrat index clinique du CYP3A4. La rifampicine 600 mg par jour a réduit l'exposition (ASC) à la simvastatine de 87 %.
Antiépileptique		
phénytoïne, carbamazépine	↓exposition à la phénytoïne et à la carbamazépine	La phénytoïne est principalement métabolisée par le CYP2C9/2C19. La rifampicine 450 mg par jour a doublé la clairance de la phénytoïne et réduit la demi-vie d'élimination d'environ 50 %.
Médicaments ayant un effet sur le système hormonal		
contraceptifs hormonaux systémiques, dont les œstrogènes et les progestatifs	↓exposition aux contraceptifs	Le traitement par la rifampicine réduit l'exposition systémique aux contraceptifs oraux. Des saignements intermenstruels et des échecs contraceptifs ont été observés lorsque la rifampicine est co-administrée avec des contraceptifs. Les patientes prenant des contraceptifs hormonaux systémiques (contraceptifs oraux) doivent être informées de la nécessité de passer à une méthode de contraception non hormonale lors de la prise de rifampicine.

anti-œstrogènes (p. ex., tamoxifène, torémifène, gestrinone)	↓exposition au tamoxifène, au torémifène et à la gestrinone)	Le tamoxifène et le torémifène sont principalement des substrats du CYP3A4. La rifampicine 600 mg par jour a réduit l'exposition systémique (ASC) au tamoxifène de 86 % et au torémifène de 87 %.
lévothyroxine	↓exposition à la lévothyroxine	Plusieurs rapports de cas indiquent que la rifampicine peut induire le métabolisme et ainsi réduire l'effet de la lévothyroxine.
Médicaments ayant un effet sur le système nerveux central		
antipsychotiques (p. ex., halopéridol, lurasidino)	↓exposition à l'halopéridol ↓exposition à la lurasidone	L'administration concomitante de rifampicine à des patients schizophrènes traités par l'halopéridol a réduit les concentrations résiduelles d'halopéridol jusqu'à 70 %. Il a été démontré que la rifampicine 600 mg réduisait considérablement l'exposition à la lurasidone par rapport à l'utilisation de la lurasidone seule. La lurasidone ne doit pas être administrée en concomitance avec la rifampicine (voir rubrique 4.3).
barbituriques	↓exposition aux barbituriques	Il a été démontré que la rifampicine augmente la clairance métabolique de l'hexobarbital de 2 à 3 fois chez les volontaires sains et les patients et diminue de manière significative la demi-vie d'élimination de l'hexobarbital.
benzodiazépines (p. ex., diazépam, triazolam)	↓exposition aux benzodiazépines	Chez 21 sujets sains, la rifampicine 600 mg par jour pendant 7 jours a augmenté la clairance du diazépam de 4,3 fois et a diminué l'ASC de 77 %.
agents apparentés aux benzodiazépines (p. ex., zopiclone, zolpidem, buspirone)	↓exposition à la zopiclone, au zolpidem et à la buspirone	La rifampicine 600 mg par jour a réduit l'exposition (ASC) à la zopiclone de 82 % et au zolpidem de 73 %.
antidépresseurs tricycliques (p. ex., amitriptyline, nortriptyline)	↓exposition aux antidépresseurs tricycliques	Des rapports de cas ont indiqué que la rifampicine réduisait significativement les taux de nortriptyline. Un ajustement posologique de l'antidépresseur peut être nécessaire.
Médicaments ayant un effet sur la coagulation		
anticoagulants oraux (p. ex., warfarine, clopidogrel)	↓exposition à la warfarine ↕expositions au métabolite du clopidogrel	La S-warfarine est un substrat de l'index clinique du CYP2C9. La rifampicine 600 mg par jour a réduit l'exposition (AUC) à la S-warfarine de 74 %. La rifampicine est un puissant inducteur du CYP2C19, entraînant à la fois une augmentation des taux du métabolite actif du clopidogrel et une inhibition plaquettaire, ce qui en particulier peut potentialiser le risque de saignement. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante de clopidogrel et de rifampicine doit être déconseillée.
Antimycosique		
fluconazole, itraconazole, kétoconazole, terbinafine caspofungine	↓exposition à des médicaments antifongiques	La rifampicine 600 mg par jour a réduit l'exposition (ASC) au fluconazole d'environ 23 %, à l'itraconazole de 88 % et au kétoconazole d'environ 80 %. La co-administration de kétoconazole et de rifampicine entraîne une diminution des concentrations des deux agents. Après deux semaines d'administration répétée de rifampicine, les taux résiduels de caspofungine étaient 30 % plus faibles que chez les sujets adultes ayant reçu la caspofungine seule.

Corticoïdes	↓exposition aux corticoïdes	De nombreux cas peuvent être trouvés dans la littérature d'une diminution de l'effet glucocorticoïde lorsque la rifampicine était prescrite de façon concomitante. Par exemple, la littérature contient des rapports de crise surrénalienne aiguë ou d'insuffisance surrénalienne induite par l'association rifampicine-isoniazide-éthambutol ou rifampicine-isoniazide chez des patients atteints de la maladie d'Addison. La rifampicine réduit l'exposition aux corticoïdes. L'ASC de la prednisolone est réduite de 66 %. Une diminution significative est également attendue pour les autres corticoïdes. Il y a un besoin accru de stéroïdes pendant le traitement par la rifampicine et un besoin diminué après un tel traitement.
Médicaments anti-infectieux		
chloramphénicol	↓exposition au chloramphénicol	Chez deux enfants traités simultanément par chloramphénicol intraveineux et rifampicine, la concentration sérique maximale de chloramphénicol a été réduite de 85,5 % chez un patient et de 63,8 % chez l'autre.
clarithromycine	↓exposition à la clarithromycine	La rifampicine 600 mg par jour a nettement réduit les concentrations plasmatiques de clarithromycine et augmenté les concentrations des métabolites de la clarithromycine (actifs mais avec un profil d'activité différent). Le métabolite a une activité puissante contre *S. pneumoniae* et améliore l'activité du composé parent contre cet organisme. L'activité du métabolite doit être prise en compte lors de l'évaluation de la clarithromycine in vitro pour éviter de sous-estimer l'activité de la clarithromycine contre les pneumocoques.
dapsone	↓ exposition à la dapsone	Dans une étude clinique en cocktail, la rifampicine 600 mg par jour a augmenté le métabolisme de la dapsone via l'induction des CYP2C9, CYP2E1 et CYP3A4. Diminution de l'exposition à la dapsone entraînant une exposition accrue au métabolite de l'hydroxylamine, responsable d'effets indésirables tels que la méthémoglobinémie, l'anémie hémolytique, l'agranulocytose et l'hémolyse. Un ajustement posologique de la dapsone peut être nécessaire et nécessite une surveillance des effets indésirables hémolytiques.
doxycycline	↓exposition à la doxycycline	Dans un groupe de patients hospitalisés, la rifampicine (10 mg/kg par jour) a réduit l'exposition (ASC) à la doxycycline d'environ 50 %.
fluoroquinolones	↓exposition aux fluoroquinolones	La rifampicine 900 mg par jour a entraîné une réduction modeste de l'ASC de la perfloxacine d'environ 30 %. La co-administration de 600 mg de rifampicine par jour a entraîné une diminution de l'exposition à la moxifloxacine (ASC) d'environ 30 %.
télithromycine	↓exposition à la télithromycine	La télithromycine est principalement métabolisée par le CYP3A4. La rifampicine 600 mg par jour a réduit l'exposition (AUC) à la télithromycine de 86 %.
Agents hypoglycémiants		
hypoglycémiants oraux (sulfonylurées, répaglinide)	↓exposition aux sulfonylurées et au répaglinide	Les sulfonylurées sont principalement des substrats du CYP2C9. La rifampicine 600 mg par jour a réduit l'exposition (ASC) au glibenclamide de 39 % et au glipizide de 22 %, et a réduit la T1/2 des deux médicaments. Il est probable que l'effet hypoglycémiant du glibenclamide soit réduit lors de la co-administration de rifampicine. Le diabète peut devenir plus difficile à traiter en cas de co-administration.
thiazolidinediones (p. ex., rosiglitazone)	↓exposition à la rosiglitazone	La rifampicine 600 mg par jour a réduit l'exposition (ASC) à la rosiglitazone de 65 %.
Immunosuppresseurs		

cyclosporine, tacrolimus, azathioprine	↓ exposition à la cyclosporine, au tacrolimus et à l'azathioprine	La cyclosporine et le tacrolimus sont des substrats du CYP3A4 et de la P-gp. L'administration de rifampicine (600 mg une fois par jour par voie orale) diminue l'ASC de la cyclosporine administrée par voie intraveineuse de 28 %, tandis que l'ASC de la cyclosporine orale est réduite de 73 % chez les sujets sains. L'administration de rifampicine (600 mg une fois par jour par voie orale) diminue l'ASC du tacrolimus administré par voie intraveineuse de 35 %, tandis que l'ASC du tacrolimus administré par voie orale est réduite de 68 % chez les sujets sains.
Médicaments antitumoraux		
irinotécan	↓exposition au métabolite actif de l'irinotécan	L'irinotécan est largement métabolisé par plusieurs systèmes enzymatiques, dont la carboxylestérase, l'UGT et le CYP3A4. Un rapport de cas indique que la rifampicine a entraîné une légère augmentation de la clairance de l'irinotécan et une diminution de l'ASC du métabolite actif et de l'ASC du métabolite glucuronide.
Analgésiques		
analgésiques narcotiques	↓exposition aux analgésiques narcotiques	Plusieurs études et cas ont été examinés pour la rifampicine et les deux analgésiques opioïdes. La rifampicine 600 mg par jour a diminué l'ASC moyenne de l'oxycodone, IV et orale, de 53 % et 86 %, respectivement, la rifampicine 600 mg par jour a réduit la Cmax de la morphine de 41 % et l'ASC de 28 %. Les effets analgésiques des analgésiques narcotiques doivent être surveillés pendant et après le traitement par la rifampicine ; la dose devra être ajustée si nécessaire.
méthadone	↓exposition à la méthadone	La méthadone est principalement métabolisée par le CYP2B6 et le CYP3A4. La rifampicine 600 mg par jour a diminué la biodisponibilité orale de la méthadone de 70 % à 50 % (avec une réduction de l'ASC de la méthadone orale d'environ 75 %). L'utilisation concomitante de rifampicine et de méthadone peut entraîner une accélération des symptômes de sevrage.
Agents antiparasitaires		
quinine	↓exposition à la quinine	La quinine est principalement métabolisée par le CYP3A4. La rifampicine 600 mg par jour a réduit l'ASC de la quinine d'environ 80 %.
praziquantel	↓exposition au praziquantel	Le praziquantel est largement métabolisé par les protéines CYP. La rifampicine peut diminuer de manière significative les concentrations plasmatiques de praziquantel, même à des niveaux indétectables, entraînant une perte d'efficacité thérapeutique.
Médicaments ayant un effet sur le tractus gastro-intestinal		
antagonistes sélectifs des récepteurs 5 HT3 (p. ex. ondansétron, tropisétron, aprépitant)	↓exposition aux antagonistes sélectifs des récepteurs 5 HT3	L'ondansétron est métabolisé par plusieurs enzymes CYP. La rifampicine 600 mg par jour a réduit de 65 % l'exposition (ASC) de l'ondansétron administré par voie orale. La rifampicine a réduit l'ASC de l'ondansétron administré par voie intraveineuse de 48 %.
Médicaments ayant un effet sur le système respiratoire		

théophylline	↓exposition à la théophylline	La théophylline est un inhibiteur index clinique du CYP1A2. À 600 mg de rifampicine par jour, l'exposition (ASC) à la théophylline a été réduite de 27 %.
Médicaments de substrat*		
caféine	↓23 % a	Effet inducteur de la rifampicine 600 mg une fois par jour. Métabolisé par l'enzyme CYP1A2
tizanidine	↓54 % b	Effet inducteur de la rifampicine 600 mg une fois par jour. Métabolisé par l'enzyme CYP1A2
répaglinide	↓80 % c	Effet inducteur de la rifampicine 600 mg une fois par jour. Métabolisé par l'enzyme CYP2C8
oméprazole	↓75 % d	Effet inducteur de la rifampicine 600 mg une fois par jour. Métabolisé par l'enzyme CYP2C19
midazolam	↓96 % b	Effet inducteur de la rifampicine 600 mg une fois par jour. Métabolisé par l'enzyme CYP3A4
lamotrigine	↓44 % b	Effet inducteur de la rifampicine 600 mg une fois par jour. Métabolisé par l'enzyme UGT
raltégravir	↓40 % b	Effet inducteur de la rifampicine 600 mg une fois par jour. Métabolisé par l'enzyme UGT
mifépristone	↓ exposition à la mifépristone	La rifampicine s'est avérée réduire l'ASC de la mifépristone par un facteur de 6,3 et ses métabolites, 22-hydroxy mifépristone et N-déméthyl mifépristone, par un facteur de 20 et de 5,9, respectivement. Par conséquent, une efficacité réduite peut être attendue lorsque la mifépristone est administrée concomitamment avec la rifampicine. Si une utilisation de manière concomitante est nécessaire, la dose de mifépristone doit être augmentée.

↓ : diminution, ↑ : augmentation

* L'aperçu est uniquement destiné à titre d'exemple et n'est pas exhaustif
[a] et rapport des concentrations plasmatiques moyennes sur 6 heures du médicament au métabolite (rapport caféine/paraxanthine),
[b] ASC du médicament substrat
[c] ASC médiane du médicament substrat
[d] rapport des valeurs moyennes de l'ASC du médicament au métabolites (rapport omprazole/hydroxyoméprazole)

Effets des autres médicaments sur la rifampicine et autres interactions avec des médicaments

- On a montré que les antiacides interfèrent avec l'absorption de la rifampicine. Les doses quotidiennes de rifampicine doivent être administrées au moins 1 heure avant la prise d'un antiacide.

- Lorsque la rifampicine est prise avec de l'acide para-aminosalicylique (P.A.S.), les taux sériques de rifampicine peuvent diminuer. C'est pourquoi ces médicaments doivent être pris à 4 heures d'intervalle au moins.

- Lors d'une utilisation concomitante, on constate une diminution de la concentration d'atovaquone et une augmentation de la concentration de rifampicine.

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

Interactions avec les tests diagnostics et de laboratoires :

- On a mis en évidence que les taux thérapeutiques de rifampicine inhibent les déterminations microbiologiques standard de l'acide folique et de la vitamine B12 sériques. C'est pourquoi, d'autres méthodes de détermination doivent être prises en considération.

- On a rapporté une élévation transitoire de la BSP et de la bilirubinémie (voir rubrique 4.4). C'est pourquoi, ces examens doivent être réalisés avant la prise matinale de la rifampicine.

- Les tests de recherche d'opiacés peuvent être perturbés par l'utilisation de rifampicine lorsqu'on utilise la méthode KIMS (Kinetic Interaction of Microparticles on Solution). Des tests de confirmation tels la chromatographie gazeuse ou spectrométrie de masse doivent être effectués.

- La rifampicine peut diminuer l'élimination biliaire des substances de contraste utilisées en radiologie pour visualiser la vésicule biliaire. C'est pourquoi cet examen doit être réalisé avant la prise matinale de la rifampicine

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
La rifampicine passe la barrière placentaire et apparaît dans le sang du cordon : l'effet de la rifampicine ou d'autres antituberculeux sur le fœtus n'est cependant pas connu (voir rubrique 5.3).
Il n'existe pas de données connues concernant l'effet potentiel à long terme sur la fertilité.
Il n'y a pas d'études bien contrôlées avec la rifampicine chez la femme enceinte. C'est pourquoi, la rifampicine ne sera pas utilisée chez la femme enceinte, ou susceptible de l'être, que si le bénéfice potentiel justifie le risque éventuel pour le fœtus.

Lorsque la rifampicine est administrée au cours des dernières semaines de la grossesse, elle peut induire des hémorragies postnatales chez la mère et l'enfant, pour lesquelles un traitement par la vitamine K est indiqué. Des tests de coagulation appropriés doivent dès lors être effectués lorsque le médicament est utilisé au cours du dernier trimestre.

Allaitement
La rifampicine est excrétée dans le lait maternel et les nourrissons ne doivent être nourris au sein d'une patiente recevant de la rifampicine que si le médecin estime que le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque éventuel pour le nourrisson.

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

Des données sur les effets de la rifampicine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ne sont pas disponibles.

4.8 Effets indésirables

Les catégories de fréquence selon le CIOMS sont utilisées, le cas échéant : très fréquent ≥ 10 % ; fréquent ≥ 1 et < 10 % ; peu fréquent ≥ 0,1 et < 1 % ; rare ≥ 0,01 et < 0,1 % ; très rare < 0,01 %, fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes/d'organes	**Très fréquent**	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Fréquence non déterminée**
Infections et infestations				colite pseudo-membranaire, grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique		thrombocytopénie avec ou sans purpura[1]	leucopénie	coagulation intravasculaire disséminée, éosinophilie, agranulocytose, anémie hémolytique[4], troubles de la coagulation dépendants de la vitamine K
Affections du système immunitaire				réaction anaphylactique[4]
Affections endocriniennes				insuffisance surrénalienne chez les patients dont la fonction surrénalienne est compromise

Troubles du métabolisme et de la nutrition				appétit diminué
Affections psychiatriques				trouble psychotique
Affections du système nerveux		céphalées, sensation de vertiges		hémorragies cérébrales et décès dus à la poursuite ou à la reprise de l'administration de la rifampicine après l'apparition du purpura
Affections oculaires				altération de la couleur des larmes
Affections vasculaires				choc[4], rougissement, vascularite, saignements
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				dyspnée[4], respiration sifflante[4], coloration anormale de l'expectoration, pneumopathie interstitielle diffuse (incluant pneumopathie inflammatoire)
Affections gastro-intestinales		nausées, vomissements	diarrhée	maux d'estomac, taches sur les dents qui peuvent être permanentes
Affections hépatobiliaires				hépatite, hyperbilirubinémie, cholestase (voir rubrique 4.4 : Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				érythème polymorphe tel que le syndrome de Stevens Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome DRESS[2] (voir rubrique 4.4), réaction cutanée, prurit, éruption prurigineuse, urticaire, dermatite allergique, pemphigoïde, chromhidrose, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)
Affections musculo-squelettiques et systémiques				faiblesse musculaire, myopathie, douleurs osseuses
Affections du rein et des voies urinaires				lésion rénale aiguë[3,4], chromaturie
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales				saignements post-partum, saignements fœto-maternels
Affection des organes de reproduction et du sein				problèmes menstruels
Affections congénitales, familiales et génétiques				porphyrie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	pyrexie (fièvre)[4], frissonnements[4]	réaction paradoxale au médicament (la récidive ou l'apparition de nouveaux symptômes de tuberculose, signes physiques et radiologiques chez un patient qui avait déjà présenté une amélioration avec un traitement antituberculeux approprié est appelée réaction paradoxale, dont le diagnostic est posé après avoir exclu une mauvaise conformité au traitement par le patient, une résistance aux médicaments, des effets secondaires du traitement antituberculeux, des infections fongiques/ bactériennes secondaires)*		oedème
Investigations		bilirubine élevée, aspartate aminotransférase élevée, alanine aminotransférase élevée		pression artérielle diminuée[4], augmentation de la créatinine dans le sang, augmentation des enzymes hépatiques

[1] Habituellement dans le cas d'un traitement intermittent et habituellement d'origine immunologique, mais il est réversible lorsque l'administration du médicament est interrompue dès l'apparition du purpura.
[2] Réaction au médicament avec éosinophilie et symptômes systémiques
[3] Généralement dû à une nécrose tubulaire rénale ou à une néphrite tubulo-interstitielle.
[4] Réactions les plus courantes dans les schémas posologiques intermittents et probablement d'origine immunologique
* Incidence de la réaction paradoxale au médicament : la plus faible fréquence est rapportée comme étant de 9,2 % (53/573) (données recueillies entre octobre 2007 et mars 2010) et la plus élevée comme étant de 25 % (19/76) (données recueillies entre 2000 et 2010).

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

Des nausées, vomissements, douleur abdominale, prurit, maux de tête, et léthargie accrue vont probablement se manifester peu de temps après l'absorption aiguë; une perte de connaissance peut survenir en cas d'affection hépatique grave. Une augmentation transitoire des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine peut se produire. Une coloration brun-rouge ou orangée de la peau, des urines, de la salive, des larmes, des fèces se produira dont l'intensité est proportionnelle à la quantité ingérée.

De l'œdème facial ou périorbital a également été rapporté chez des enfants. De l'hypotension, une tachycardie sinusale, des arythmies ventriculaires, des convulsions et arrêts cardiaques ont été rapportés dans certains cas fatals.

La dose létale aiguë ou toxique minimale n'est pas clairement établie. Cependant, des cas de surdosage aigu non fatal ont été rapportés chez des adultes avec des doses allant de 9 à 12 g de rifampicine. Des cas de surdosage aigu fatal ont été rapportés chez des adultes avec des doses allant de 14 à 60 g. De l'alcoolisme ou des antécédents d'alcoolisme étaient inclus dans certains de ces rapports. Des cas de surdosage non fatal ont été rapportés chez des enfants âgés de 1 à 4 ans avec 100mg/kg en une à deux doses.
Bien que ceci n'ait jamais été observé chez l'homme, les études chez l'animal suggèrent une action neuro-dépressive possible, lors de l'utilisation de très fortes doses de rifampicine

En cas de surdosage avec la rifampicine, un lavage gastrique doit être réalisé aussi rapidement que possible. Des mesures intensives de soutien doivent être instaurées et les symptômes individuels traités dès qu'ils apparaissent. Un traitement antiémétique peut être nécessaire pour maîtriser les nausées et vomissements graves. Une diurèse active est indiquée pour favoriser l'excrétion du médicament. Une hémodialyse peut être recommandée chez certains patients.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antituberculeux, code ATC : J04AB02.

La rifampicine est un agent antituberculeux de premier choix.

Spectre :
La rifampicine est particulièrement active sur les organismes extracellulaires à croissance rapide, mais présente également une activité bactéricide intracellulaire ainsi qu'une activité bactéricide sur le *Mycobacterium tuberculosis* à croissance lente et intermittente. Elle est également active sur le *M. avium Complex,* le *M. Kansasii,* et le *M. leprae.*

In vitro, la rifampicine est active sur de nombreux micro-organismes à Gram positif et à Gram-négatif.
Les espèces sensibles sont les suivantes :
Staphylococcus aureus, S. epidermidis, Streptococcus pyogenes, Neisseria gonorrhoeae, N. meningitidis, Haemophilus influenza, Proteus spp., Escherichia coli, Brucella spp. et Legionella pneumoniae.
Tant les germes producteurs de pénicillinases que les germes non producteurs de pénicillinases ainsi que les staphylocoques résistants aux bêta-lactamines sont sensibles à la rifampicine.

Type de résistance :

- Une résistance naturelle et acquise a été observée *in vitro* et *in vivo* sur *Mycobacterium tuberculosis* et sur la plupart des bactéries habituellement sensibles.

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.

- Absence de résistance croisée avec les autres familles d'antibiotiques.

- Les souches résistantes de micro-organismes initialement sensibles se développent moins rapidement si la rifampicine est administrée en association.

Mécanisme d'action :
La rifampicine inhibe l'activité de l'ARN polymérase, dépendant de l'ADN au niveau des cellules sensibles.
Elle interagit spécifiquement avec l'ARN polymérase des bactéries, mais n'inhibe pas cette enzyme chez les mammifères.

La rifampicine pénètre à l'intérieur des phagocytes où elle exerce son activité bactéricide.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
La rifampicine est bien résorbée par l'estomac et le duodénum. La résorption est de 100 %. La prise concomitante de nourriture ou d'antiacides diminue l'absorption de la rifampicine.

Des concentrations sériques maximales de 10 globules/ml sont observées environ 2 à 4 heures après l'administration d'une dose de 10 mg/kg de poids, l'estomac vide.

Distribution
La rifampicine est distribuée dans l'organisme entier et est présente en concentrations thérapeutiques efficaces dans différents organes et liquides de l'organisme, y compris le liquide céphalorachidien.
La liaison de la rifampicine aux protéines est d'environ 80 %. La majeure partie de la fraction libre n'est pas ionisée et est donc librement distribuée dans les tissus.

Biotransformation
Après résorption, la rifampicine est rapidement éliminée dans la bile et une circulation entéro-hépatique s'ensuit.
Au cours de ce processus, la rifampicine subit une désacétylation progressive, de sorte que presque tout le médicament dans la bile se présente sous cette forme en environ 6 heures. Ce métabolite conserve une activité antibactérienne essentiellement complète.
La réabsorption intestinale est réduite par la désacétylation et l'élimination est facilitée.

Élimination
Jusqu'à 30 % de la dose sont excrétés dans les urines, environ la moitié sous forme inchangée.
Chez les sujets normaux, la demi-vie biologique de la rifampicine dans le sérum est d'environ 3 heures après une dose de 600 mg et passe à 5,1 heures après une dose de 900 mg.

En cas d'administration répétée, la demi-vie diminue et atteint des valeurs d'environ 2 à 3 heures.

Populations spéciales

Insuffisance rénale
À une dose de 600 mg par jour, la demi-vie ne diffère pas chez des patients atteints d'insuffisance rénale et, par conséquent, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Teratogénicité
On a démontré que la rifampicine, administrée à larges doses, est tératogène chez les rongeurs.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Rifadine 150 mg gélules
Contenu de la gélule : amidon de maïs, stéarate de magnésium.
Gélule : érythrosine, gélatine, indigotine, dioxyde de titane.

Rifadine 300 mg gélules
Contenu de la gélule : amidon de maïs, stéarate de magnésium.
Gélule : érythrosine, gélatine, indigotine, dioxyde de titane.

Rifadine 600 mg I.V. poudre et solvant pour solution pour perfusion
Flacon de poudre : formaldéhyde sulfoxalate sodique, hydroxyde de sodium.
Ampoule avec solvant : eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Rifadine 150 et 300 mg gélules
Sans objet.

Rifadine 600 mg I.V. poudre et solvant pour solution pour perfusion
Ne pas mélanger d'autres médicaments à la perfusion.

6.3 Durée de conservation

Rifadine 150 et 300 mg gélules
3 ans.

Rifadine 600 mg I.V. poudre et solvant pour solution pour perfusion
Poudre
3 ans.

Solution diluée
Durée de conservation après reconstitution:
Dans l'eau pour préparations injectables (ampoule jointe) : 30 heures

Durée de conservation après dilution

- Après reconstitution dans l'eau pour préparations injectables puis dilution dans du glucose à 5 %: 8 heures
- Après reconstitution dans l'eau pour préparations injectables puis dilution dans du NaCl à 0,9 %: 6 heures

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Rifadine 150 mg gélules
Plaquette thermoformée (PVC/Alu)
Boîte de 16 et 100 gélules.

Rifadine 300 mg gélules
Plaquette thermoformée (PVC/Alu)
Boîte de 8 et 50 gélules.

Rifadine 600 mg I.V. poudre et solvant pour solution pour perfusion
Poudre : Flacon en verre de type I (incolore) de 20 ml muni d'un bouchon gris en élastomère bromobutyl, une fermeture en aluminium et une capsule 'flip-off' en plastique bleu ciel.

Solvant : ampoule en verre de type I (incolore) contenant 10 ml de solvant.

Boîtes de 1 flacon de poudre + 1 ampoule de solvant et de 10 flacons de poudre + 10 ampoules de solvant.
Exclusivement réservé à l'usage hospitalier.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Utilisation (I.V.) :

Reconstituez la poudre lyophilisée en mélangeant 10 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans un flacon avec 600 mg de rifampicine pour injection. Tournez doucement le mélange dans le flacon pour dissoudre l'antibiotique. La solution obtenue contient 60 mg de rifampicine par ml et est stable jusqu'à 30 heures à température ambiante. Avant administration, prélevez de la solution reconstituée un volume égal à la quantité calculée de rifampicine à administrer et diluez-le avec 500 ml de solution pour perfusion. Lorsque la poudre est complètement dissoute et que la mousse a disparu, la solution doit immédiatement être diluée avec 500 ml (pour 600 mg de rifampicine) d'une solution glucosée à 5% ou à défaut, dans du sérum physiologique.
Ne pas mélanger d'autres médicaments à la perfusion. Mélangez bien et administrez par perfusion à un débit auquel la quantité totale de perfusion peut être absorbée en 3 heures maximum.

Les dilutions avec une solution injectable de glucose à 5 % (D5W) sont stables jusqu'à 8 heures à température ambiante et doivent être préparées et utilisées dans ce délai. Après cette période, la rifampicine peut précipiter dans la solution pour perfusion. Les dilutions avec une solution saline régulière sont stables jusqu'à 6 heures à température ambiante et doivent être préparées et utilisées dans ce laps de temps. Les autres solutions de perfusion ne sont pas recommandées.

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tél.: + 32 2 710 54 00
e-mail: info.belgium@sanofi.com

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Rifadine 150 mg gélules :
Belgique: BE069781
Luxembourg: 2011010956 – 0099745 - 0893079

Rifadine 300 mg gélules :
Belgique: BE070917
Luxembourg: 2011010921 – 0099759 - 0201091

Rifadine 600 mg I.V. poudre et solvant pour solution pour perfusion : BE119314

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

Date de première autorisation :
Rifadine 150 mg gélules : 01-08-1969
Rifadine 300 mg gélules : 01-03-1973
Rifadine 600 mg I.V. poudre et solvant pour solution pour perfusion : 23-06-1982

Date de dernier renouvellement: 18-07-2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de l’approbation: 01/2026