

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT** ↗

**RIFATER, comprimé enrobé**

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** ↗

Rifampicine.....	120 mg
Isoniazide.....	50 mg
Pyrazinamide.....	300 mg

Pour un comprimé enrobé.

Excipients à effet notoire : saccharose, sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE** ↗

Comprimé enrobé.

## **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 au traitement de toutes les formes de tuberculose, notamment la tuberculose pulmonaire.

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

### **4.2. Posologie et mode d'administration** ↗

#### **a) Principes de traitement :**

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

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

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

Pour être efficace, ce traitement doit :

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

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<sup>ème</sup> 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.

#### **b) Posologie du traitement :**

	Dose usuelle	Composition d'un comprimé
Rifampicine	8-12 mg/kg/j	120 mg
Isoniazide	5 mg/kg/j	50 mg
Pyrazinamide	15-30 mg/kg/j	300 mg

30 à 39 kg = 3 comprimés par jour,

40 à 49 kg = 4 comprimés par jour,

50 à 65 kg = 5 comprimés par jour,

65 kg et plus = 6 comprimés par jour.

La phase intensive du traitement doit être poursuivie pendant 2 mois. D'autres antituberculeux tel l'éthambutol ou la streptomycine peuvent être ajoutés au traitement.

Après cette phase intensive, le traitement doit être poursuivi avec l'association rifampicine-isoniazide.

#### **Population pédiatrique**

Les doses recommandées chez l'enfant pour chaque substance active prise isolément sont les suivantes :

	Dose usuelle journalière
Rifampicine	15 (10-20) mg/kg sans dépasser 600 mg/j
Isoniazide	10 (10-15) mg/kg sans dépasser 300 mg/j
Pyrazinamide	35 (30-40) mg/kg

Compte tenu des recommandations posologiques pour chaque antituberculeux, RIFATER comprimé enrobé n'apparaît pas adapté à une utilisation chez l'enfant considérant la dose requise pour chaque substance active composant le comprimé.

RIFATER comprimé enrobé ne devrait être utilisé chez l'enfant à partir de 6 ans que dans certains cas particuliers après un examen attentif des doses journalières recommandées pour chacun des composants.

#### **Mode d'administration**

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

#### **4.3. Contre-indications** ↗

- Chez l'enfant en dessous de 6 ans en raison du risque de fausse route.
- Hypersensibilité aux rifamycines, à l'isoniazide et au pyrazinamide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique.
- Sujets hyperuricémiques ou insuffisants rénaux (compte tenu de l'effet inhibiteur du pyrazinamide sur l'excrétion de l'acide urique).
- Porphyries.
- Intervention avec anesthésie générale.
- En association avec bictégravir, cobicistat, daclatasvir, dasabuvir, délamand, grazoprévir/elbasvir, les inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir, isavuconazole, lédipasvir lurasidone, midostaurine, ombitasvir/paritaprévir, praziquantel, rilpivirine, sofosbuvir, velpatasvir, voriconazole, voxilaprévir (voir rubrique 4.5).

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** ↗

## **Mises en garde**

- L'hépatotoxicité des 3 composants se cumule (voir rubrique Précautions d'emploi).
- L'isoniazide peut provoquer des crises convulsives, en cas de surdosage (acétyleurs lents) ou sur terrain prédisposé. Une surveillance étroite et l'administration concomitante d'anticonvulsivants sont essentielles.
- L'isoniazide peut accroître les taux sanguins de phénytoïne et entraîner des signes toxiques avec nystagmus, ataxie, confusion. L'association est déconseillée ou impose de surveiller les taux sanguins de phénytoïne et d'adapter la posologie en conséquence.
- Des hépatites sévères et parfois fatales peuvent survenir lors de traitement par isoniazide et ce même après plusieurs mois de traitement. Le risque de développer une hépatite est lié à l'âge.
- Le traitement doit être arrêté immédiatement si des signes et des symptômes d'atteintes hépatiques apparaissent tels que : fatigue, faiblesse, malaises, anorexie, nausées ou vomissements. La poursuite du traitement peut provoquer des atteintes hépatiques sévères. Une surveillance étroite doit être mise en place lors de l'administration d'isoniazide chez les patients ayant une maladie hépatique chronique ou souffrants d'une insuffisance rénale sévère.
- Voir rubrique 4.4 Précautions d'emploi « 1) Fonctions hépatiques perturbées et/ou facteur de risque hépatique ».
- Des cas de cholestase modérée à sévère ont été rapportés sous traitement avec de la rifampicine. Les patients doivent être informés de contacter immédiatement leur médecin s'ils ressentent des symptômes tels que des démangeaisons, une perte d'appétit, des nausées, des vomissements, une douleur abdominale, une coloration jaune des yeux ou de la peau ou des urines foncées. Si une cholestase est confirmée, ce médicament doit être interrompu.
- Réactions bulleuses graves : des cas de réactions bulleuses graves, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique ou NET) parfois fatals ont été rapportés lors de l'utilisation de ce médicament (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être avertis des signes et symptômes des réactions cutanées et doivent être surveillés étroitement. Si des signes ou symptômes de SJS ou de TEN (éruption cutanée progressive souvent accompagnée de bulles et de lésions des muqueuses) se développent, il convient d'indiquer au patient de consulter immédiatement son médecin. Le traitement par ce médicament doit être arrêté définitivement en l'absence d'une étiologie identifiée.
- 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.
- Des cas de réactions d'hypersensibilité systémique sévères, incluant des cas fatals tels que des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS « Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms »), ont été observés sous traitement anti-tuberculeux (voir rubrique 4.8).
- Il est important de noter que des symptômes précoces des manifestations d'hypersensibilité, comme la fièvre, une lymphadénopathie ou des anomalies biologiques (incluant une hyperéosinophilie, des anomalies hépatiques), peuvent survenir, bien que l'éruption ne soit pas évidente.

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

- Le traitement par RIFATER, comprimé enrobé doit être interrompu si la raison de la survenue des signes et des symptômes ne peut être établie.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé :

- en association avec l'abiratéron, l'apixaban, l'atovaquone, le rivaroxaban, l'aprémilast l'aprépitant, l'atorvastatine, la bédaquiline, le bosentan, la carbamazépine, le cyclophosphamide, la cyprotérone, le dabigatran, le disulfirame, le docétaxel, le dolutégravir (uniquement en cas de résistance aux inhibiteurs d'intégrases), la dronédarone, l'étoposide, le fentanyl, le fluconazole, l'idélalisib, le dutastéride, le finastéride, les inhibiteurs des tyrosine kinases métabolisés, l'irinotécan, l'itraconazole, l'ivacaftor, le kétoconazole, le macitentan, la miansérine, le midazolam, le naloxéol, la

néviparine, le nimodipine, l'olaparib, l'oxycodone, la paclitaxel, le posaconazole, la quétiapine, la quinine, le raltégravir, la ranolazine, le régorafénib, le rolapitant, la sertraline, la simvastatine, le ténofovir alafénamide, le ticagrélor, la télithromycine, l'ulipristal, les oestroprogestatifs et progestatifs contraceptifs, le vémurafénib, les vinca-alcaloïdes cytotoxiques, le vismodégib et la zidovudine (voir rubrique 4.5) ;

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

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 du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par comprimé, c'est-à-dire « sans sodium ».

### **Précautions d'emploi**

- Ce médicament ne doit être utilisé que dans les cas où une surveillance clinique et biologique régulière est possible.
- Le traitement ne sera entrepris qu'après un bilan initial (bilan hépatique, rénal et uricémie) permettant d'éliminer une insuffisance hépatique ou rénale et une hyperuricémie. Le bilan rénal et l'uricémie seront faits régulièrement tous les mois.
- La rifampicine est un inducteur puissant et bien connu des transporteurs et des enzymes responsables du métabolisme des médicaments. Elle pourrait diminuer l'exposition aux médicaments associés et par conséquent leur efficacité (voir rubrique 4.5). Il est donc recommandé aux patients de ne pas prendre d'autres médicaments sans avis médical.

### **1) Fonctions hépatiques perturbées et/ou facteurs de risque hépatique (éthylisme, antécédents d'hépatite) (voir rubrique 4.8)**

Des patients présentant une fonction hépatique perturbée ne devraient recevoir ce médicament qu'en cas de nécessité absolue (en particulier tuberculose multirésistante) et ce, avec précaution et sous surveillance médicale stricte. La toxicité hépatique accrue par l'association de l'isoniazide, de la rifampicine et du pyrazinamide doit entraîner une surveillance régulière :

- de l'hémogramme + plaquettes par exemple, au 8<sup>e</sup> jour, à la fin du 1<sup>er</sup> mois, puis de façon plus espacée (2 mois) ;
- des fonctions hépatiques (transaminases, bilirubine).

Le bilan hépatique est répété tous les 8 jours dans les premières semaines du traitement, puis tous les 15 jours. L'élévation des transaminases au-delà de 3 fois la normale :

- dans le cadre d'une utilisation de courte durée, impose une surveillance hépatique accrue par dosages plus fréquents : l'élévation progressant à 2 examens successifs impose l'interruption du traitement ;
- dans le cadre d'une utilisation de longue durée, impose l'arrêt du traitement. Un tel arrêt précoce est un paramètre important pour une normalisation du bilan hépatique.

Les cas d'hépatite associés à l'administration d'isoniazide étant plus fréquents chez les personnes âgées de plus de 35 ans, il est recommandé dans cette population de mesurer les concentrations de transaminases au début du traitement, puis au moins 1 fois par mois au cours du traitement.

Il existe d'autres facteurs augmentant le risque de survenue d'hépatite incluant la consommation quotidienne d'alcool, une maladie hépatique chronique, l'administration de médicament par voie intraveineuse. Les femmes noires ou d'origine hispanique sont plus exposées au risque d'hépatite.

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

## **2) Au plan de l'uricémie**

Si l'hyperuricémie dépasse 100 mg/ml (655 µmol/l), un traitement correcteur (à l'exception des inhibiteurs de la xanthine oxydase) est à envisager. Des arthralgies modérées, non goutteuses, répondent habituellement à un traitement symptomatique. La persistance des arthralgies, ou leur caractère goutteux, doit faire arrêter le traitement par RIFATER.

## **3) Au plan rénal**

- Sujets à fonction rénale normale : un bilan rénal mensuel est suffisant.
- Sujets insuffisants rénaux chroniques : s'il y a nécessité absolue, le traitement par RIFATER pourra être utilisé en milieu spécialisé.

## **4) Neuropathies périphériques**

- examen clinique neurologique régulier ;
- prudence particulière d'administration chez l'éthylique ;
- l'administration de pyridoxine (vitamine B6) prévient ou fait régresser les rares cas de neuropathie provoqués par le médicament, tout particulièrement chez les sujets âgés ou malnutris.

## **5) Troubles de la coagulation (voir rubrique 4.8)**

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

## **6) Traitement intermittent**

Les manifestations d'hypersensibilité sont fréquemment, voire exclusivement, liées à des administrations intermittentes ou à des arrêts-reprises de la rifampicine (voir rubrique 4.8).

## **7) Précautions liées aux traitements associés**

(voir rubrique 4.5).

## **8) Au plan surrénal**

La prise de RIFATER peut décompenser une insuffisance surrénale latente ou compensée par un traitement corticoïde. Il est donc recommandé de surveiller ces patients et de réaliser les tests de fonction cortico-surrénalienne au moindre doute.

## **9) Coloration anormale des dents, de l'urine, des crachats et des larmes.**

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

## **10) Interactions 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.

La lecture des bandelettes réactives type Acétest, pour la recherche d'une cétonurie est ininterprétable chez les malades traités par le pyrazinamide.

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

## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** ↗

### **Anti-infectieux et INR**

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

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

#### **Induction enzymatique**

La rifampicine est un inducteur puissant d'enzymes du métabolisme, notamment les cytochromes P450 (CYP450) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 3A4, les UDP-glucuronosyltransférases (UGT). Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré qu'elle induit également les transporteurs tels que la P-glycoprotéine (P-gp), la Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) et la protéine 2 de multi-résistance aux médicaments (MRP2 – Multidrug Resistance associated Protein 2). De nombreux médicaments sont des substrats d'au moins une ou plusieurs enzymes ou/et de ces transporteurs. A l'instauration ou à l'arrêt de l'administration de ces médicaments, un ajustement de la posologie de ces traitements peut être nécessaire afin de maintenir des concentrations sanguines optimales sachant que l'effet inducteur atteint un niveau maximum en 15 jours environ et persiste 1 à 2 semaines après l'arrêt de la rifampicine.

#### **Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)**

Liées à la rifampicine

##### **+ Bictegravir**

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

##### **+ Cobicistat**

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

##### **+ Daclatasvir**

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

##### **+ Dasabuvir**

Risque de diminution des concentrations plasmatiques du dasabuvir par la rifampicine

##### **+ Délamanid**

Diminution des concentrations plasmatiques de delamanid par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir (amprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)

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

Pour l'association (saquinavir+ritonavir) : risque de toxicité hépatocellulaire sévère. Dans l'attente de données complémentaires avec les inhibiteurs de protéases 'boostés'.

##### **+ Grazoprévir / elbasvir**

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

##### **+ Isavuconazole**

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

##### **+ Lédipasvir**

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

##### **+ Lurasidone**

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

##### **+ Midostaurine**

Diminution des concentrations de midostaurine par la rifampicine.

##### **+ Ombitasvir-paritaprévir**

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

##### **+ Praziquantel**

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

##### **+ Rilpivirine**

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

##### **+ Sofosbuvir**

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

##### **+ Velpatasvir**

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

+ **Voriconazole**

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

+ **Voxilaprévir**

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

**Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)**

Liées à l'isoniazide

+ **Carbamazépine**

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique.

+ **Disulfirame**

Troubles du comportement et de la coordination.

Liées à la rifampicine

+ **Abiratérone**

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

+ **Apixaban, dabigatran, rivaroxaban**

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

+ **Aprémilast**

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

+ **Aprépitant**

Diminution très importante des concentrations d'aprépitant.

+ **Atorvastatine, simvastatine**

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

+ **Atovaquone**

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

+ **Bédaquiline**

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

+ **Bosentan**

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

+ **Cyclophosphamide**

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

+ **Cyproterone, dans son utilisation comme contraceptif hormonal**

Risque de diminution de l'efficacité de la cyproterone. Utiliser une méthode additionnelle de type mécanique (préservatif) pendant la durée de l'association, et un cycle suivant l'arrêt de la rifampicine.

+ **Docétaxel**

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

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

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

+ **Dronédarone**

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

+ **Estroprogestatifs et progestatifs contraceptifs**

Diminution de l'efficacité contraceptive, par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par la rifampicine.

Utiliser une méthode additionnelle de type mécanique (préservatif) pendant la durée de l'association, et un cycle suivant l'arrêt de la rifampicine.

+ **Etoposide**

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

+ **Fentanyl**

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

**+ Fluconazole**

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

**+ Idélalisib**

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

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

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

**+ Inhibiteurs des tyrosines kinases métabolisés**

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

**+ Irinotecan**

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

**+ 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).

**+ Macitentan**

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

**+ Miansérine**

Risque d'inefficacité de la miansérine.

**+ Midazolam**

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

**+ Naloxegol**

Diminution des concentrations de naloxegol par la rifampicine.

**+ Néviparine**

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

**+ Nimodipine**

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

**+ Olaparib**

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

**+ Oxycodone**

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

**+ Paclitaxel**

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

**+ Posaconazole**

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

**+ Quétiapine**

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

**+ Quinine**

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

**+ Raltégravir**

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

**+ Ranolazine**

Diminution très importante des concentrations de ranolazine.

**+ Régorafenib**



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

**+ Rolapitant:**

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

**+ Sertraline**

Risque d'inefficacité du traitement antidépresseur.

**+ Ténofovir alafénamide**

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

**+ 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.

**+ Ticagrélor**

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

**+ Ulipristal**

Risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

Préférer une alternative thérapeutique peu ou pas métabolisée.

**+ Vémurafénib**

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

**+ Vinca-alkaloïdes cytotoxiques**

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

**+ Vismodégib**

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

**+ Zidovudine**

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

**Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

Liées à l'isoniazide

**+ Anesthésiques volatils halogénés**

Potentialisation de l'effet hépatotoxique de l'isoniazide avec formation accrue de métabolites toxiques de l'isoniazide.

En cas d'intervention programmée, par prudence, arrêter le traitement par l'isoniazide une semaine avant l'intervention et ne le reprendre que 15 jours après.

**+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)**

Décrit pour la prednisolone. Diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.

**+ Kétoconazole**

Diminution des concentrations plasmatiques de kétoconazole.

Espacer les prises des deux anti-infectieux d'au moins 12 heures. Surveiller les concentrations plasmatiques du kétoconazole et adapter éventuellement sa posologie.

Phénytoïne (et par extrapolation, Fosphénytoïne)

Surdosage en phénytoïne (diminution de son métabolisme). Surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par l'isoniazide et après son arrêt (voir rubrique 4.4).

**+ Pyrazinamide**

Addition des effets hépatotoxiques. Surveillance clinique et biologique.

**+ Rifampicine**

Augmentation de l'effet hépatotoxique de l'isoniazide (augmentation de la formation de métabolites toxiques de l'isoniazide – voir rubrique 4.4 et 4.8). Surveillance clinique et biologique de cette association classique. En cas d'hépatite, arrêter l'isoniazide.

**+ Stavudine**

Risque majoré de survenue de neuropathies périphériques par addition d'effets indésirables. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début de traitement.

Liées 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.

**+ Afatinib**

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

**+ Albendazole**

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

**+ Androgènes (androstanolone, norethandrolone, testostérone)**

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

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

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

**+ Antiarythmiques classe IA (disopyramide, hydroquinidine, quinidine)**

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

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

**+ Antivitamines K (warfarine, acénocoumarol, fluindione)**

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

**+ Aripiprazole**

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

**+ Bazédoxifène**

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

**+ Buspirone**

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

**+ Carbamazépine**

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

**+ Carvédilol**

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

**+ Caspofungine**

Diminution des concentrations plasmatiques de caspofungine. En cas de traitement par la rifampicine, maintenir la posologie à 70 mg par jour dès le 2<sup>e</sup> jour.

**+ Clarithromycine**

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

**+ Clozapine**

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

**+ Cyprotérone, dans ses indications comme anti-androgène**

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

**+ Déférasirox**

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

**+ Digoxine**

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

**+ Disopyramide**

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

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

Adaptation de la posologie de dolutégravir à 50 mg 2 fois par jour pendant l'association et une semaine après son arrêt. Diminution des concentrations plasmatiques de dolutégravir par augmentation de son métabolisme par la rifampicine.

**+ Efavirenz**

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

**+ Enalapril**

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

**+ 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.

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

**+ Halopéridol**

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

**+ Hormones thyroïdiennes (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.

**+ Hydroxychloroquine**

Risque de diminution de l'effet thérapeutique de l'hydroxychloroquine, par augmentation de son métabolisme par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'hydroxychloroquine pendant le traitement par rifampicine et après son arrêt.

**+ Immunosuppresseurs**

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

**+ Isoniazide**

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

**+ Ivabradine**

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

**+ Lévonorgestrel**

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

**+ Linézolide**

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

**+ Maraviroc**

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

**+ Méthadone**

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

**+ Métronidazole**

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

**+ Minéralocorticoïdes**

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

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

**+ Montélukast**

Risque de baisse de l'efficacité du montélukast par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

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

**+ Morphine**

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

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

**+ Nintédanib**

Diminution des concentrations plasmatiques du nintédanib par diminution de son absorption par la rifampicine.

Surveillance clinique pendant l'association.

**+ Pioglitazone**

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

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

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

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

**+ Propafénone**

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

**+ Terbinafine**

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

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

**+ Théophylline (et par extrapolation aminophylline)**

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

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

**+ Tiagabine**

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

**+ Vitamine D**

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

**+ Zolpidem**

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

**+ Zopiclone**

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

**Associations à prendre en compte**

Liées à la rifampicine

**+ Bortézomib**

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

**+ Cabazitaxel**

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

**+ Exémestane**

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

**+ Métformine**

Diminution des concentrations de metformine par la rifampicine.

**+ Métoprolol, Propranolol**

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

**+ Pérampnel**

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

**+ Tamoxifène**

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

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement** ↗

##### **Grossesse**

###### **Rifampicine**

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. Bien que la rifampicine traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le sang ombilical, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. En conséquence, l'utilisation de la rifampicine ne doit être envisagée, au cours de la grossesse, qu'en l'absence d'alternative thérapeutique.

###### **Isoniazide**

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de l'isoniazide. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation de l'isoniazide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

###### **Pyrazinamide**

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du pyrazinamide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Au total pour l'association, en raison de la présence de pyrazinamide, il est préférable de ne pas utiliser cette association, sauf s'il existe des facteurs de résistance. En conséquence, l'utilisation de cette association ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire, tout en sachant que, chez la femme enceinte, le traitement efficace d'une tuberculose active doit être maintenu tel qu'il était prescrit avant la grossesse.

Lorsqu'elle est administrée en fin de grossesse, cette association peut entraîner des hémorragies maternelles et néonatales précoces ont été décrites. Le risque hémorragique est augmenté en association avec la rifampicine. Une prévention par la vitamine K1 per os chez la mère dans le mois précédant l'accouchement, et un apport adapté au moment de la naissance chez le nouveau-né, semblent efficaces. Une association avec la pyridoxine est souhaitable.

##### **Allaitement**

En raison du passage dans le lait maternel des composés de cette association, l'allaitement est déconseillé. L'isoniazide est faiblement lié aux protéines plasmatiques et le passage dans le lait maternel est démontré, avec des concentrations équivalentes aux concentrations plasmatiques maternelles.

Dans la mesure où il existe un risque potentiel de défaut d'acétylation chez le nouveau-né et compte tenu de la neurotoxicité et de l'hépatotoxicité de l'isoniazide, l'allaitement est déconseillé.

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

Sans objet.

#### **4.8. Effets indésirables** ↗

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

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

##### **• Rifampicine**

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

#### **Infections et infestations**

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

#### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

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

Peu Fréquent : leucopénie

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

#### **Affections du système immunitaire**

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

#### **Affections endocriniennes**

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

#### **Trouble du métabolisme et de la nutrition**

Fréquence indéterminée : perte de l'appétit.

#### **Affections psychiatriques**

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

#### **Affection du système nerveux**

Fréquent : maux de tête, étourdissements.

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

#### **Affections oculaires**

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

#### **Affections vasculaires**

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

#### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Fréquence indéterminée : dyspnées, troubles respiratoires et asthmatiformes, expectoration de couleur anormale.

### **Affections gastro-intestinales**

Fréquent : nausées, vomissement.

Peu fréquent : diarrhées.

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

### **Affections hépatobiliaires**

Fréquence indéterminée : hépatite, hyperbilirubinémie, cholestase (voir rubrique 4.4).

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

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

### **Affection de la peau et du tissu sous-cutané**

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

### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

Fréquence indéterminée : faiblesse musculaire, myopathie, douleurs osseuses.

### **Affections du rein et des voies urinaires**

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

### **Affections gravidiques, puerpérales et périnatales**

Fréquence indéterminée : hémorragie post-partum, hémorragie foeto-maternelle.

### **Affection des organes de reproduction et du sein**

Fréquence indéterminée : troubles menstruels.

### **Affections congénitales, familiales et génétiques**

Fréquence indéterminée : porphyrie.

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Très Fréquent : épisodes fébriles (pyrexie), frissons.

Fréquence indéterminée : oedème.

### **Investigations:**

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

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

- Isoniazide

### **Affections des organes de reproduction et du sein**

Gynécomastie.

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (voir rubrique 4.4), éruption cutanée, acné, nécrolyse épidermique toxique (TEN, Syndrome de Lyell), Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) (voir rubrique 4.4), dermatite exfoliative, pemphigus.

### **Affections gastro-intestinales**

Nausées, vomissements, douleurs épigastriques.  
Fréquence indéterminée : pancréatite.

### **Affections hépatobiliaires**

Hépatotoxicité : élévation relativement fréquente des transaminases, bilirubinurie, rares hépatites aiguës (avec ou sans ictère), certaines pouvant être sévères et parfois fatales.  
L'hépatotoxicité est accrue par association à la rifampicine, par un mécanisme d'induction enzymatique. D'autres inducteurs enzymatiques pourraient avoir le même effet (barbituriques).

### **Affections vasculaires**

Fréquence indéterminée : vascularite.

### **Affections du système nerveux**

Neurotoxicité (elle semble due au principe actif lui-même par carence en pyridoxine) :

- neuropathies périphériques, annoncées par des paresthésies distales qui surviennent surtout chez les acétyleurs lents, le dénutri et l'éthylique ;
- convulsions.

### **Affections psychiatriques**

- troubles psychiques à type d'excitation neuropsychique : hyperactivité, euphorie, insomnie ;
- sur terrain prédisposé, et en particulier lors d'association avec l'éthionamide, on a noté : accès maniaques, délires aigus ou dépressions ;
- anorexie.

### **Affections oculaires**

- névrite et atrophie optiques.

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Pyrexie.

### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**



- Myalgies, arthralgies.
- Exceptionnellement : syndrome rhumatoïde, algo-dystrophie (syndrome épaule-main), syndrome lupique.

### **Affection du système immunitaire**

De nombreux effets toxiques sont liés à une hypersensibilité et/ou à des doses élevées (supérieures à 10 mg/kg).

Réactions d'hypersensibilité.

Rarement : fièvre, éruptions cutanées, acné, ictère ou hépatite, lymphadénie, éosinophilie, dyscrasie sanguine.

- Pyrazinamide
  - Hépatites cytolytiques :
    - l'apparition d'hépatite biologique non symptomatique est fréquente ;
    - l'apparition de signes digestifs (anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales), d'asthénie marquée ou de fièvre, ou a fortiori un subictère, doit alerter et faire faire un bilan hépatique incluant un TP ;
    - de cas d'hépatites plus sévères avec ictère, de rares cas d'hépatite aiguë parenchymateuse et de décès ont été rapportés à la suite de la prise de pyrazinamide notamment en association avec d'autres médicaments hépatotoxiques, en particulier l'isoniazide (voir rubriques 4.3 et 4.4).
  - élévation de l'uricémie et arthralgies :
    - l'hyperuricémie est très fréquente (voir rubrique 4.4) ;
    - les arthralgies sont observées dans environ 1 % des cas (voir rubrique 4.4).
  - Autres effets indésirables :
    - anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales et/ou fièvre, asthénie marquée (Voir rubrique 4.4 - Effets hépatiques) ;
    - rash, érythème.
    - syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (voir rubrique 4.4).

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

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

## **4.9. Surdosage**

Chez l'adulte, des manifestations de surdosage ont été rapportées avec des doses de 9 g de rifampicine et des cas de surdosages fatals ont été rapportés avec des doses de 14 g.

Les symptômes observés sont le plus souvent liés à l'isoniazide dont la dose létale est de 200 mg/kg. L'absorption de dose massive entraîne des signes dont l'apparition se situe entre 1/2 h et 3 h : nausées, vomissements, vertiges, troubles visuels, hallucinations, coloration rouge des téguments et de l'urine en rapport avec la couleur de la rifampicine et l'hyperbilirubinémie, foie palpable, élévation modérée des phosphatases alcalines et des transaminases.

Des cas d'hypotension, tachycardie sinusale, arythmie ventriculaire, convulsions et arrêt cardiaque, certains d'évolution fatale, ont été rapportés. Des oedèmes faciaux ou péri-orbitaux ont été observés. Une dose toxique minimale n'a pas été

établie et la dose minimale létale semble très variable notamment en fonction de l'existence de co-morbidités (insuffisance hépatique, abus d'alcool).

Possibilité d'installation d'un coma convulsif, responsable d'anoxie pouvant entraîner la mort.

#### Biologie

Il existe une acidose métabolique, une cétonurie et une hyperglycémie.

#### Traitement

En centre spécialisé, par : lavage d'estomac, lutte contre l'acidose, réanimation cardio-respiratoire, administration d'anticonvulsivants et de fortes doses de pyridoxine. Dans les cas sévères, on peut réaliser une épuration par hémodialyse.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** ↗

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques** ↗

**Classe pharmacothérapeutique : antimycobactérien, antituberculeux, code ATC : J04AM05 (J : Anti-infectieux).**

Les 3 principes actifs de ce médicament sont des antituberculeux bactéricides. Ils sont particulièrement actifs sur les bacilles extracellulaires à croissance rapide et ont également une activité bactéricide intracellulaire. La rifampicine est active sur le *Mycobacterium tuberculosis* en croissance lente et intermittente.

- La rifampicine agit sur la RNA polymérase DNA dépendante des souches sensibles. Elle interagit avec la RNA polymérase bactérienne sans inhiber les systèmes enzymatiques de l'hôte.

Sur le plan de la résistance du bacille tuberculeux :

- Rareté des résistances primaires: de l'ordre de 0,25 % pour la rifampicine et 2 % pour l'isoniazide en France, négligeable pour le pyrazinamide.
- Moindre risque de résistance acquise (faible taux de mutants résistants) en association.
- Absence de résistance croisée avec les autres antituberculeux.
- L'isoniazide est actif sur le bacille tuberculeux en croissance rapide.
- Le pyrazinamide dérivé comme l'isoniazide de la nicotinamide est actif sur les bacilles intracellulaires, localisés particulièrement dans l'environnement acide des macrophages.

### **SPECTRES D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE**

#### **RIFAMPICINE**

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

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

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

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

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

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
<b>ESPÈCES SENSIBLES</b>	
<b>Aérobies à Gram positif</b>	
<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 %



Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
<b>Autres</b> <i>Mycobacterium kansasii</i> <b>ESPÈCES RÉSISTANTES</b> Mycobactéries atypiques (sauf <i>Mycobacterium kansasii</i> )	

### PYRAZINAMIDE

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)
<b>ESPÈCES SENSIBLES</b> <b>Autres</b> <i>Mycobacterium africanum</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <b>ESPÈCES RÉSISTANTES</b> <b>Autres</b> <i>Mycobacterium bovis</i> <i>Mycobacterium bovis</i> BCG Mycobactéries atypiques	?

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques ↗

### RIFAMPICINE

#### 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 l'os compact, dans le LCR et seulement en cas de méningite. Important passage placentaire.

#### Biotransformation

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

La rifampicine a un effet inducteur sur son propre métabolisme.

#### Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique dépend de la dose; elle est d'environ 2,5 heures après une dose unique de 300 mg, de 3 - 4 heures après 600 mg et d'environ 5 heures après 900 mg. Après administration quotidienne répétée pendant quelques jours, la biodisponibilité de la rifampicine diminue et sa demi-vie s'abaisse à 1 - 2 heures après des doses

répétées de 600 mg. Par son effet d'induction enzymatique au niveau du foie, la rifampicine accélère son propre métabolisme; il en résulte que sa clairance systémique augmente après administration itérative. La majeure partie du médicament est éliminée par voie biliaire; 80 % de la quantité excrétée étant constituée 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, de 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.

### **ISONIAZIDE**

L'isoniazide donne un pic de concentration maximale 1 à 2 heures après l'administration orale. A la 3<sup>ème</sup> heure, la concentration plasmatique efficace doit être comprise entre 1 et 2 µg/ml. L'isoniazide diffuse bien dans tout l'organisme, notamment dans la plèvre, le poumon, les crachats, la salive, les liquides céphalo-rachidien, péritonéal et ascitique.

L'isoniazide passe également la barrière placentaire. Sa concentration dans le lait est identique à celle du plasma.

L'isoniazide est essentiellement métabolisé par acétylation en acétylisoniazide. Ce métabolisme est génétiquement déterminé. On distingue 2 types de populations: les "acétyleurs lents" et les "acétyleurs rapides".

L'acétylisoniazide est ensuite transformé en acétylhydrazine qui serait responsable de l'hépatotoxicité de l'isoniazide.

L'acétylhydrazine est à son tour acétylé en diacétylhydrazine dénué de toxicité. La demi-vie plasmatique est en moyenne de 1 h pour les "acétyleurs rapides" et de 3 h pour les "acétyleurs lents".

75 à 95 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines de 24 h essentiellement sous forme de métabolites. Les autres voies d'élimination (selles, salive) sont quantitativement peu importantes.

### **PYRAZINAMIDE**

#### **Résorption**

Rapide et totale au niveau gastro-intestinal; le pic sérique obtenu vers la 2<sup>ème</sup> heure est de 33 µg/ml en moyenne après une prise de 1,5 g.

#### **Liaison aux protéines**

Pratiquement nulle.

#### **Distribution**

- Bonne pénétration intracellulaire jusque dans les macrophages incluant les B.K.
- Diffusion tissulaire: l'expérimentation animale a montré la diffusion du pyrazinamide dans le poumon, le foie et le rein. Chez l'homme, les concentrations atteintes dans le poumon tuberculeux sont d'environ 15 µg/ml; le passage dans le LCR est bon (en cas de méningite seulement) avec des concentrations voisines des taux sériques.
- Passage dans le lait et le placenta: aucune donnée dans la littérature.

#### **Biotransformation**

Le pyrazinamide est métabolisé par le foie en acide pyrazinoïque (présentant *in vitro* la même activité que le pyrazinamide) qui est lui-même dégradé secondairement en acide 5-hydroxy-pyrazinoïque.

#### **Élimination**

Presque exclusivement rénale sous forme principalement d'acide pyrazinoïque (environ 40 %) et d'acide 5-hydroxy-pyrazinoïque (environ 30 %). L'élimination sous forme de pyrazinamide inchangé ne dépasse pas, en 24 heures, 4 % de

la dose administrée; mais le taux urinaire de pyrazinamide inchangé est malgré tout de 50 µg/ml en moyenne. La demi-vie du pyrazinamide est d'environ 9 heures après une prise de 1,5 g.

### **5.3. Données de sécurité préclinique** ↗

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES** ↗

### **6.1. Liste des excipients** ↗

Povidone, carmellose sodique, stéarate de calcium, laurilsulfate de sodium.

Enrobage : gomme arabique, carbonate de magnésium léger, dioxyde de titane (E171), kaolin, talc, saccharose, povidone, silice colloïdale anhydre, oxyde d'aluminium hydraté, oxyde de fer rouge (E172).

### **6.2. Incompatibilités** ↗

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation** ↗

3 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation** ↗

Ce médicament doit être conservé à une température inférieure ou égale à 25°C.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur** ↗

60 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation** ↗

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** ↗

SANOFI-AVENTIS FRANCE  
82 AVENUE RASPAIL  
94250 GENTILLY