

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 avril 2019

rifampicine

RIMACTAN 300 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 309 162 9 2)

Laboratoire SANDOZ SAS

Code ATC	J04AB02 (antibiotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 1. Tuberculose sous toutes ses formes : a) Traitement en polythérapie : - tuberculose pulmonaire de première atteinte ou rechute ; - tuberculoses extra-pulmonaires : méningite tuberculeuse, tuberculose urogénitale, ostéoarticulaire, ganglionnaire, des séreuses, digestive, hépato splénique, cutanée, etc... b) Chimio prophylaxie en bi ou monothérapie - virages isolés des réactions cutanées tuberculiniques ; - sujets à réactions tuberculiniques négatives, en contact avec des tuberculeux bacillaires ; - patients immunodéprimés en présence d'un contact avec des tuberculeux bacillaires ou susceptibles d'un réveil tuberculeux. 2. Autres infections à mycobactéries sensibles. 3. Lèpre dans le cadre de la polythérapie. 4. Brucellose. 5. Infections graves traitées en milieu hospitalier : à germes Gram + (staphylocoques, entérocoques) ou à germes Gram - sensibles. 6. Prophylaxie des méningites à méningocoque : - le but est d'éradiquer le germe (<i>Neisseria meningitidis</i>) du nasopharynx, - la rifampicine n'est pas un traitement de la méningite à méningocoque, - elle est préconisée en prophylaxie chez deux types de personnes : • le malade après son traitement curatif et avant sa réintégration en collectivité ;

	• les sujets ayant été exposés aux sécrétions oropharyngées du malade dans les dix jours précédant son hospitalisation. »
--	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 20/12/1968, validée le 17/04/1991 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	liste I	
Classification ATC	J J04 J04A J04AB J04AB02	Antiinfectieux généraux à usage systémique Antimycobactériens Antituberculeux Antibiotiques rifampicine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 01/01/2014.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 01/07/2015, la Commission a considéré que le SMR de RIMACTAN 300 mg restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

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

Elles sont limitées à :

Tuberculose sous toutes ses formes

Traitement en polythérapie :

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

Chimio prophylaxie en bi ou monothérapie :

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

Autres infections à mycobactéries sensibles

Lèpre dans le cadre de la polythérapie

Brucellose

Infections graves, traitées en milieu hospitalier à germes Gram + (staphylocoques, entérocoques) ou à germes Gram - sensibles

Prophylaxie des méningites à méningocoque :

- le but est d'éradiquer le germe (*Neisseria meningitidis*) du nasopharynx,
- la rifampicine n'est pas un traitement de la méningite à méningocoque,

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

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

03.2 Posologie

Un schéma posologique a été rajouté chez l'enfant à partir de l'âge de 6 ans: 15 mg/kg par jour (10-20 mg/kg), en une prise, sans dépasser la dose de 600 mg/j.

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a présenté des nouvelles données cliniques d'efficacité :

- une méta-analyse¹ ayant comparé RIMACTAN à d'autres traitements de l'infection tuberculose latente,
- une étude de non infériorité² ayant comparé la trithérapie triméthoprim, sulfaméthoxazole et rifampicine versus linézolide seul chez des patients présentant des infections à SARM.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance :

- une étude observationnelle³ ayant évalué l'utilisation et la tolérance de la rifampicine dans la population pédiatrique atteinte d'une infection à des germes sensibles à la rifampicine a été réalisée à l'hôpital,
- PSUR couvrant la période du 01/06/2010 au 31/05/2016.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées :

- « 4.2 Posologie » : ajout d'un schéma posologique chez l'enfant à partir de l'âge de 6 ans: 15 mg/kg par jour (10-20 mg/kg), en une prise, sans dépasser la dose de 600 mg/j ;
- « 4.3. Contre-indications » : ajout d'interactions médicamenteuse contre-indiquées ;
- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout des cas de survenue de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophiles et manifestations systémiques (DRESS) ;

¹ Pease C, et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. BMC Infectious Diseases 2017 [cité 18 mars 2019];17(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387294/>

² Harbarth S, et al. Randomized non-inferiority trial to compare trimethoprim/sulfamethoxazole plus rifampicin versus linezolid for the treatment of MRSA infection. J Antimicrob Chemother 2015;70(1):264-72.

³ Arnold CJ, Ericson J, Kohman J, Corey KL, Oh M, Onabanjo J, et al. Rifampin Use and Safety in Hospitalized Infants. Am J Perinatol 2015;32(6):565-70.

- « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : ajout d'associations contre-indiquées, déconseillées et faisant l'objet de précautions d'emploi ;
- « 4.8 Effets indésirables » : mises à jour des fréquences des effets indésirables, ajout du risque de syndrome DRESS, ajout du risque de l'altération de la couleur dentaire,

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette/ces spécialité(s).

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2018), le nombre de prescriptions des spécialités RIMACTAN 300 mg est estimé à 35 561. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte ^{4,5,6,7,8,9,10,11}.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 01/07/2015, la place de RIMACTAN 300 mg dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

La rifampicine est un antibiotique indispensable dans des infections à germes sensibles. Il est utilisé presque exclusivement **en association avec d'autres antibiotiques**.

Outre le traitement des infections à mycobactéries : tuberculose sous toutes ses formes (en association aux autres antituberculeux) et lèpre (en association aux autres antiléproux), elle est utilisée **en association avec d'autres antibiotiques** pour le traitement d'infections systémiques à staphylocoques méti-R, mais aussi à entérocoques, ou à bacilles à Gram négatifs sensibles ; principalement lors des infections ostéoarticulaires ou bronchopulmonaires, en particulier nosocomiales ou dans le cadre de la mucoviscidose. La prophylaxie des méningites à méningocoques est la seule indication d'utilisation de la rifampicine en monothérapie.

Il est à noter qu'une posologie de 15 mg/kg par jour (10-20 mg/kg), en une prise, sans dépasser la dose de 600 mg/j est désormais recommandée pour la rifampicine chez l'enfant à partir de l'âge de 6 ans (cf. RCP).

Il est rappelé que, depuis quelques années, la recrudescence de la prévalence des cas importés de tuberculoses à bacilles multi-résistants impose que tout isolement de BK s'accompagne d'une étude de sensibilité aux antituberculeux de première ligne et que toute souche résistante soit adressée au Centre National de Référence.

⁴ World Health Organization (WHO). Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420. 2010.

⁵ Haute Autorité de Santé (HAS). Tuberculose active. Guide - Affection de longue durée. Janvier 2007.

⁶ Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF). Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la tuberculose en France. Conférence d'experts – texte court. Rev Mal Respir. 2004;21:3S5-3S11.

⁷ Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT). Tuberculose. In E.PILLY : Vivactis Plus ; 2018 : pp 126-137.

⁸ Maurin M. La brucellose à l'aube du 21^{ème} siècle. Médecines et Maladies Infectieuses, 2005, 35 : 6-16.

⁹ Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M et al. Antibiotics for treating human brucellosis. Cochrane Database Syst Rev 2012. CD007179

¹⁰ INSTRUCTION N° DGS/R11/DUS/2014/301 du 24 octobre 2014 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque (IIM).

¹¹ Recommandations nationales. Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α (AFSSAPS : Juillet 2005)

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 01/07/2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Les affections concernées par RIMACTAN 300 mg sont graves et peuvent engager le pronostic vital du patient, immédiatement ou par suite de complications.

- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre de traitement curatif ou préventif.
- ▶ Son rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première ou seconde intention selon l'indication. Outre le traitement des infections à mycobactéries : tuberculose sous toutes ses formes (en association aux autres antituberculeux) et lèpre (en association aux autres antiléprieux), elle est utilisée **en association avec d'autres antibiotiques** pour le traitement d'infections systémiques à staphylocoques méti-R, mais aussi à entérocoques, ou à bacilles à Gram négatifs sensibles ; principalement lors des infections ostéoarticulaires ou bronchopulmonaires, en particulier nosocomiales ou dans le cadre de la mucoviscidose. La prophylaxie des méningites à méningocoques est la seule indication d'utilisation de la rifampicine en monothérapie.
- ▶ Il existe peu d'alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RIMACTAN 300 mg reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Dernier RCP évalué (06/2013)	RCP en vigueur
4.2. Posologie et mode d'administration Posologie Tuberculose <u>Principes de traitement</u> La notion de traitement correct et bien suivi est, avec la négativation durable des examens bactériologiques, le critère de guérison essentiel. Quel que soit le contexte, on ne commencera le traitement qu'une fois obtenue la preuve bactériologique de la tuberculose. L'examen bactériologique comprend systématiquement l'examen direct, la mise en culture et l'antibiogramme. Toutefois, s'il y a urgence ou si les lésions sont typiques et la bacilloscopie négative malgré sa répétition (4 à 6 prélèvements), le traitement peut être institué et sera reconsidéré lorsque l'on disposera des résultats de la culture. Pour être efficace, ce traitement doit : • associer plusieurs antituberculeux : trois ou quatre jusqu'aux résultats de l'antibiogramme pour tenir compte d'une éventuelle résistance primaire (et, de toute façon, pendant au moins 2 mois), au moins deux ensuite, pour éviter l'apparition d'une résistance acquise, • utiliser les antituberculeux les plus actifs (bactéricides) à des doses efficaces (mais adaptées pour éviter tout surdosage). La chimiothérapie de la tuberculose associe habituellement la rifampicine (RMP), l'isoniazide (INH), le pyrazinamide (PZA) avec adjonction éventuelle d'éthambutol (EMB). <u>Posologie du traitement</u> <i>Adulte</i> : 8 à 12 mg/kg/j de préférence à distance des repas en une prise. Enfant à partir de 6 ans (entre 6 et 15 ans) : même posologie que chez l'adulte, en moyenne 10 mg/kg/j en une prise. Les doses les plus élevées sont recommandées pour le traitement des formes sévères de la maladie. Ces posologies peuvent nécessiter d'être ajustées au cas par cas en tenant compte des facteurs pouvant influencer la pharmacocinétique des médicaments (statut nutritionnel, maturité enzymatique,...). [...]	4.2. Posologie et mode d'administration Posologie Tuberculose <u>Principes de traitement</u> La notion de traitement correct et bien suivi est, avec la négativation durable des examens bactériologiques, le critère de guérison essentiel. Quel que soit le contexte, on ne commencera le traitement qu'une fois obtenue la preuve bactériologique de la tuberculose. L'examen bactériologique comprend systématiquement l'examen direct, la mise en culture et l'antibiogramme. Toutefois, s'il y a urgence ou si les lésions sont typiques et la bacilloscopie négative malgré sa répétition (4 à 6 prélèvements), le traitement peut être institué et sera reconsidéré lorsque l'on disposera des résultats de la culture. Pour être efficace, ce traitement doit : • associer plusieurs antituberculeux : trois ou quatre jusqu'aux résultats de l'antibiogramme pour tenir compte d'une éventuelle résistance primaire (et, de toute façon, pendant au moins 2 mois), au moins deux ensuite, pour éviter l'apparition d'une résistance acquise, • utiliser les antituberculeux les plus actifs (bactéricides) à des doses efficaces (mais adaptées pour éviter tout surdosage). La chimiothérapie de la tuberculose associe habituellement la rifampicine (RMP), l'isoniazide (INH), le pyrazinamide (PZA) avec adjonction éventuelle d'éthambutol (EMB). <u>Posologie du traitement</u> <i>Adulte</i> : 8 à 12 mg/kg/j de préférence à distance des repas en une prise. Enfant à partir de 6 ans : 15 (10-20) mg/kg/j, en une prise, sans dépasser la dose de 600 mg/j. Les doses les plus élevées sont recommandées pour le traitement des formes sévères de la maladie. [...]

4.3. Contre-indications

~~Ce médicament ne doit pas jamais être utilisé dans les cas suivants : Chez l'enfant en dessous de 6 ans en raison du risque de fausse route ; Hypersensibilité aux rifamycines ; Porphyries ; Association avec les antiprotéases amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) ; Association avec la delavirdine (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) ; Hypersensibilité à l'un des composants de ce médicament.~~

~~Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en association avec : les contraceptifs oestroprogestatifs et progestatifs, la nevirapine (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). au cours de l'allaitement (4.6 Grossesse et allaitement).~~

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

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.

~~En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosemie congenitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase~~

[...]

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

4.3. Contre-indications

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

- chez l'enfant en-dessous de 6 ans en raison du risque de fausse route,
- hypersensibilité aux rifamycines,
- porphyries,
- association avec les inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir (voir rubrique 4.5),
- association avec le cobicistat (voir rubrique 4.5),
- association avec le daclatasvir (voir rubrique 4.5),
- association avec le dasabuvir (voir rubrique 4.5),
- association avec le délamanid (voir rubrique 4.5),
- association avec l'isavuconazole (voir rubrique 4.5),
- association avec le lédirasvir (voir rubrique 4.5),
- association avec la lurasidone (voir rubrique 4.5),
- association avec l'ombitasvir + paritaprèvir (voir rubrique 4.5),
- association avec le praziquantel (voir rubrique 4.5),
- association avec la rilpivirine (voir rubrique 4.5),
- association avec la sofosbuvir (voir rubrique 4.5),
- association avec le télaprèvir (voir rubrique 4.5),
- association avec le voriconazole (voir rubrique 4.5),
- hypersensibilité à l'un des composants de ce médicament.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

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.

En raison de la présence de lactose, les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Syndrome DRESS

Des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS (Eruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques) ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments antituberculeux.

[...]

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

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

Associations contre-indiquées

~~Antiprotéases : amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiprotéase par augmentation de son métabolisme hépatique.~~

~~Delavirdine : diminution importante des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la delavirdine par augmentation de son métabolisme hépatique.~~

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

Associations contre-indiquées

Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir

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

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

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

Cobicistat

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

Daclatasvir

Diminution des concentrations plasmatiques de daclatasvir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Dasabuvir

Risque de diminution des concentrations plasmatiques du dasabuvir par l'inducteur.

Délamanid

Diminution des concentrations plasmatiques de delamanid par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Isavuconazole

Diminution des concentrations plasmatiques d'isavuconazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

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 l'inducteur.

Ombitasvir + Paritaprévir

Diminution des concentrations plasmatiques de la bithérapie par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

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

Associations déconseillées

Estroprogestatifs et progestatifs (contraceptifs) : diminution de l'efficacité contraceptive (augmentation du métabolisme hépatique). utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

Nevirapine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antiviral par augmentation de son métabolisme hépatique.

Diminution significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Sofosbuvir

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de sofosbuvir par diminution de son absorption intestinale par l'inducteur.

Télaprevir

Diminution très importante des concentrations de télaprevir.

Voriconazole

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

Associations déconseillées

Abiratérone

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

Apixaban

Diminution des concentrations plasmatiques de l'apixaban par la rifampicine, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

Aprépitant

Diminution très importante des concentrations d'aprépitant.

Atorvastatine

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

Atovaquone

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

Bocéprévir

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de bocéprévir.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

Bosentan

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

Dabigatran

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

Dronédarone

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

Fentanyl

Diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl par augmentation de

son métabolisme hépatique par la rifampicine. Préférer un autre morphinique.

Fluconazole

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

Idélalisib

Diminution des concentrations plasmatiques d'idélalisib par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Inhibiteurs des tyrosine kinases métabolisés

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

Kétoconazole

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

Midazolam

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

Névirapine

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antiviral par augmentation de son métabolisme hépatique.

Nimodipine

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique.

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

Posaconazole

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

Quétiapine

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

Quinine

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

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Antagonistes du calcium (décrit pour verapamil, diltiazem et nifedipine) : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de leur 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 I a (disopyramide, hydroquinidine, quinidine) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique (accélération 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).

Anticoagulants oraux : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral (augmentation de son métabolisme hépatique). Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la rifampicine et 8 jours après son arrêt.

Diminution très importante des concentrations de ranolazine.

Rivaroxaban

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

Simvastatine

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

Télithromycine

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

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.

Ticagrelor

Diminution importante des concentrations plasmatiques de ticagrelor 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 l'inducteur. Préférer une alternative thérapeutique peu ou pas métabolisée.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

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 l'inducteur, avec risque de baisse de son efficacité.

Surveillance clinique de la réponse thérapeutique et adaptation éventuelle de la posologie de l'albendazole pendant le traitement avec l'inducteur enzymatique et après son arrêt.

Antagonistes des canaux calciques (tel que Amlodipine)

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de leur 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)

Antifongiques : fluconazole, itraconazole, ketoconazole : 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'azole antifongique). La diminution des concentrations plasmatiques du fluconazole est moins marquée que celles des deux autres azoles. Espacer les prises des deux anti-infectieux, surveiller les concentrations plasmatiques de l'azole antifongique et adapter éventuellement la posologie. Pour l'association rifampicine-ketoconazole : espacer les prises des deux anti-infectieux de 12 heures.

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

Ciclosporine, tacrolimus : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'immunosuppresseur (augmentation de son métabolisme hépatique). Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations plasmatiques. Diminution de la posologie à l'arrêt de la rifampicine.

Corticoïdes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes) (voie générale) : risque de diminution de l'efficacité des corticoïdes (augmentation de leur métabolisme) ; les conséquences pourraient être particulièrement importantes lorsque les corticoïdes sont administrés comme traitement substitutif ou en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique : adaptation de la posologie des corticoïdes pendant l'association et après l'arrêt de la rifampicine.

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

Efavirenz : diminution des concentrations plasmatiques de l'antiviral par augmentation de son métabolisme hépatique.

Estrogènes et progestatifs (non contraceptifs) : diminution de l'efficacité de l'estrogène ou du progestatif (augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'estrogène ou du progestatif 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 de la levothyroxine pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

Isoniazide : augmentation de l'hépatotoxicité de l'isoniazide (accélération de la

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique (accélération 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

Diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

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

Buspirone

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

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

Carbamazépine

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

Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie du carvedilol pendant le traitement par la rifampicine. À l'arrêt de la rifampicine, risque de remontée importante des concentrations plasmatiques de carvedilol imposant une réduction posologique et une surveillance clinique étroite.

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.

Déférasirox

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

Methadone: diminution des concentrations plasmatiques de methadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage par augmentation de son métabolisme hépatique. Augmenter la fréquence de prises de methadone: 2 à 3 fois par jour au lieu d'une fois par jour.

Montelukast : risque de baisse de l'efficacité du montelukast par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antiasthmatique pendant le traitement par l'inducteur 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.

Phénytoïne : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la phénytoïne par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

Terbinafine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la terbinafine (augmentation de sa clairance plasmatique). Adaptation de la posologie de la terbinafine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

Theophylline (base et sels) et aminophylline diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la theophylline (augmentation de son métabolisme par induction enzymatique), Surveillance clinique et si besoin, de la theophyllinémie. Adapter, s'il y a lieu, la posologie de la theophylline pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

Tolbutamide: diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de tolbutamide (augmentation de son métabolisme hépatique). Prévenir le patient et renforcer l'auto-surveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par rifampicine et après son arrêt.

Zidovudine : risque de diminution de l'efficacité de la zidovudine (accélération de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique régulière.

Zolpidem: diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du zolpidem par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.

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

Efavirenz

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antiviral par augmentation de son métabolisme hépatique.

Glucocorticoïdes (sauf Hydrocortisone)

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.

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 de la lévothyroxine pendant le traitement par l'inducteur 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.

Isoniazide

Augmentation de l'hépatotoxicité de l'isoniazide (accélération 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.

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.

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

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'antiasthmatic 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.

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 (augmentation de sa clairance plasmatique).

Adaptation de la posologie de la terbinafine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

Théophylline (base et sels) et 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.

Valproïque (acide) 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.

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.

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

~~Alprenolol, metoprolol, propranolol diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des β bloquants (accélération de leur métabolisme hépatique). Pour ces β bloquants éliminés essentiellement par biotransformation hépatique.~~

Associations à prendre en compte

Métoprolol, propranolol

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des β bloquants (accélération de leur métabolisme hépatique).

Pour ces β bloquants éliminés essentiellement par biotransformation hépatique.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

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

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

4.6. grossesse et allaitement

[...]

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

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

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

Manifestations cutanées

~~Occasionnellement~~ : réactions vasomotrices, prurit avec ou sans éruption et urticaires.

~~cas isolés~~ : réactions d'hypersensibilité cutanées. Quelques cas isolés de syndrome du Lyell ont été rapportés.

Affections endocriniennes

~~Occasionnellement~~ : perturbations du cycle menstruel rapportées chez des patientes recevant des traitements antituberculeux prolongés contenant de la rifampicine.

Exémestane

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

Pérampanel

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

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

[...]

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

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

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

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes organes et par catégorie de fréquence. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : réactions vasomotrices, prurit avec ou sans éruption et urticaires.

Rare : réactions d'hypersensibilité cutanées. Quelques cas isolés de syndrome du Lyell ont été rapportés.

Affections gastro-intestinales

Occasionnellement : anorexie, nausées, douleurs abdominales, météorisme.

Rarement : vomissements, diarrhées

~~Des cas isolés de colites pseudomembraneuses ont été rapportés.~~

Manifestations hématologiques et hémodynamiques

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

Manifestations hépatiques

Rarement : manifestation hépatiques d'hypersensibilité d'apparition précoce (1^{er} mois). 11 peut apparaître une hypertransaminasémie isolée exceptionnellement associée à des signes cliniques.

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

- «Syndrome grippal» («flu-syndrom») consistant en épisodes fébriles, frissons, maux de tête, vertiges et douleurs osseuses apparaissant le plus fréquemment entre le 3^e et le 6^e mois de traitement. La fréquence du syndrome varie mais elle peut s'observer chez 50 pour cent des patients recevant des traitements 1 fois par semaine à des posologies de 25 mg/kg ou plus,
- troubles respiratoires et asthmatiformes,
- baisse de la pression artérielle et choc,
- anémie hémolytique aiguë,
- insuffisance rénale aiguë habituellement due à une nécrose tubulaire aiguë réversible. Une nécrose corticale a également été rapportée.

Fréquence indéterminée : Syndrome DRESS

Affections endocriniennes

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

Affections gastro-intestinales

Fréquent : anorexie, nausées, douleurs abdominales, météorisme.

Rare : colites pseudomembraneuses, vomissements, diarrhées.

Fréquence indéterminée : altération de la couleur dentaire.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : éosinophilie, leucopénie et œdème.

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

Affections hépatobiliaires

Fréquent : hypertransaminasémie isolée exceptionnellement associée à des signes cliniques.

Fréquence indéterminée : manifestation hépatiques d'hypersensibilité d'apparition précoce (1^{er} mois).

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

- «Syndrome grippal» («flu-syndrom») consistant en épisodes fébriles, frissons, maux de tête, vertiges et douleurs osseuses apparaissant le plus fréquemment entre le 3^e et le 6^e mois de traitement. La fréquence du syndrome varie mais elle peut s'observer chez 50 pour cent des patients recevant des traitements 1 fois par semaine à des posologies de 25 mg/kg ou plus,
- troubles respiratoires et asthmatiformes,
- baisse de la pression artérielle et choc,
- anémie hémolytique aiguë,
- insuffisance rénale aiguë habituellement due à une nécrose tubulaire aiguë réversible. Une nécrose corticale a également été rapportée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

[...]

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

~~ANTIBIOTIQUES ANTIBACTERIENS de la famille des rifamycines.~~
~~Antituberculeux. Antilepreux (J : Anti-infectieux)~~

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

[...]

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

[...]

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

[...]

de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

[...]

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIBIOTIQUES ANTIBACTERIENS de la famille des rifamycines. Antituberculeux. Antilépreux, code ATC : J04AB02.

[...]

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

[...]

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

[...]