

RIFINAH

FORMES ET PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé.
Boîte de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION

Pour un comprimé enrobé :

Rifampicine : 300 mg
Isoniazide : 150 mg

Excipients à effet notoire : saccharose, jaune orangé S (E110).

Excipients :

Cellulose microcristalline, carmellose sodique, stéarate de calcium, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium.

Enrobage : gomme arabique, gélatine, carbonate de magnésium léger, dioxyde de titane (E171), kaolin, talc, saccharose, povidone, silice colloïdale anhydre, laque de jaune orangé S (E110).

INDICATIONS

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 la TUBERCULOSE sous toutes ses formes, notamment la tuberculose pulmonaire.

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

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie

RÉSERVÉ A L'ADULTE DE PLUS DE 50 KG.

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).

La chimiothérapie de la tuberculose associe habituellement la rifampicine (RMP), l'isoniazide (INH), le pyrazinamide (PZA), avec adjonction éventuelle d'éthambutol (EMB).

b) Posologie du traitement

- dose usuelle de rifampicine : 8 à 12 mg/kg/jour,
- dose usuelle d'isoniazide : 5 mg/kg/jour.

La posologie ne doit jamais dépasser 2 comprimés par jour en une seule prise

Mode d'administration

Voie orale.

D C CONTRE-INDICATION S

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

- Hypersensibilité aux rifamycines et à l'isoniazide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique [Composition](#).
- Insuffisance hépatique.
- Porphyrries.
- Intervention avec anesthésie générale.
- Association avec bictégravir, cobicistat, daclatasvir, dasabuvir, délamamid, grazoprévir/elbasvir, les inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir, isavuconazole, lédipasvir, lurasidone, midostaurine, ombitasvir/paritaprévir, praziquantel, rilpivirine, sofosbuvir, velpatasvir, voriconazole, voxilaprévir (voir rubrique [Interactions](#)).

D C MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé est l'association de deux composants. Ils ont tous deux été associés à l'apparition de troubles hépatiques.

Mises en garde

- 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 (voir rubrique [Interactions](#)).

- Des cas de syndrome cérébelleux (incluant ataxie cérébelleuse, dysdiadococinésie, troubles de la parole, troubles de l'équilibre, nystagmus, dysmétrie) ont été rapportés avec l'utilisation de l'isoniazide, principalement chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (voir rubrique [Effets indésirables](#)). Une réversibilité des symptômes du syndrome cérébelleux a été observée après l'arrêt du traitement avec ou sans administration d'un traitement correcteur. Par conséquent, le professionnel de santé doit déterminer si une interruption et/ou une réduction de la dose d'isoniazide est nécessaire.
- Des hépatites sévères et parfois fatales peuvent survenir lors de traitement par isoniazide et 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 [Mises en garde et précautions d'emploi](#) Précautions d'emploi « Fonctions hépatiques perturbées et/ou facteurs de risque hépatique ».
- Des cas de cholestases modérées à sévères 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 sous traitement antituberculeux (voir rubrique [Effets indésirables](#)). 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 NET (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.
- 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 antituberculeux (voir rubrique [Effets indésirables](#)).
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 RIFINAH 300 mg/150 mg, 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, l'aprémilast, l'apréritant, l'atorvastatine, la bédaquiline, le bosentan, certains médicaments utilisés pour fluidifier le sang tel que le clopidogrel (pour les antivitamines K, voir rubrique [Interactions](#), paragraphe « Associations faisant l'objet de précautions d'emploi »), la carbamazépine, le cyclophosphamide, la cyprotérone (utilisé en contraceptif hormonal), le dabigatran, le disulfirame, le docétaxel, le dolutégravir (uniquement en cas de résistance aux inhibiteurs d'intégrase), le 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 névirapine, la nimodipine, l'olaparib, l'oxycodone, le paclitaxel, le posaconazole, la quétiapine, la quinine, le raltégravir, la ranolazine, le régorafénib, le rivaroxaban, 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 [Interactions](#)) ;
- au cours de l'allaitement (voir rubrique [Fertilité/Grossesse/Allaitement](#)).

Réaction paradoxale

Après une amélioration initiale de la tuberculose sous traitement avec RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé, les symptômes peuvent s'aggraver à nouveau. Chez ces patients, une détérioration clinique ou radiologique des lésions tuberculeuses existantes ou le développement de nouvelles lésions ont été observés. Ces réactions ont été observées pendant les premières semaines ou premiers mois après l'initiation du traitement antituberculeux. Les cultures sont habituellement négatives et de telles réactions n'indiquent habituellement pas un échec du traitement.

La cause de cette réaction paradoxale est encore incertaine, mais une réaction immunitaire exagérée est suspectée comme cause possible. Dans le cas où une réaction paradoxale est suspectée, un traitement symptomatique pour supprimer la réaction immunitaire excessive doit être initié si nécessaire. De plus, il est recommandé de poursuivre le traitement antituberculeux planifié.

Il faut recommander aux patients de demander immédiatement un avis médical si leurs symptômes s'aggravent. Les symptômes sont généralement spécifiques des tissus atteints. Les symptômes généraux possibles incluent toux, fièvre, fatigue, essoufflement, maux de tête, perte d'appétit, perte de poids ou faiblesse (voir rubrique [Effets indésirables](#)).

Maladie pulmonaire interstitielle (ILD)/pneumonie

Des cas de maladies pulmonaires interstitielles (ILD) ou de pneumonies ont été rapportés chez des patients prenant RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé dans le traitement de la tuberculose (voir rubrique [Effets indésirables](#)). L'ILD/la pneumonie sont des affections potentiellement létales. Une évaluation minutieuse de tous les patients présentant une apparition soudaine et/ou une aggravation inexpliquée des symptômes pulmonaires (dyspnée accompagnée d'une toux sèche) et de la fièvre doit être réalisée pour confirmer le diagnostic d'ILD/pneumonie. Si une ILD/pneumonie est diagnostiquée, RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé doit être arrêté de façon permanente en cas de manifestations sévères (insuffisance respiratoire et syndrome de détresse respiratoire aigüe) et un traitement approprié doit être mis en place si nécessaire.

Excipients à effet notoire

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 un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Précautions d'emploi

La rifampicine est un inducteur puissant et bien connu des transporteurs et des enzymes responsables du métabolisme des médicaments. Elle pourrait diminuer ou augmenter l'exposition aux médicaments associés et par conséquent leur efficacité et leur sécurité (voir rubrique [Interactions](#)). Il est donc recommandé aux patients de ne pas prendre d'autre médicament sans avis médical.

Fonctions hépatiques perturbées (voir rubrique [Effets indésirables](#))

Des patients présentant une fonction hépatique perturbée ne devraient recevoir ce médicament qu'en cas de nécessité absolue et ce, avec précaution et sous surveillance médicale stricte.

Le risque de toxicité hépatique accrue par l'association de l'isoniazide et de la rifampicine doit entraîner une surveillance clinique et biologique régulière :

- de l'hémogramme (+ plaquettes), par exemple au 8^{ème} jour, à la fin du 1^{er} mois, puis de façon plus espacée (2 mois),
- des fonctions hépatiques (transaminases, bilirubine).

Si des signes d'atteinte hépatique cellulaire (hépatite) apparaissent, le traitement doit être interrompu.

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 [Effets indésirables](#)).

Coloration anormale des dents, de l'urine, de la sueur, 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.

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.

Troubles de la coagulation (voir rubrique [Effets indésirables](#)) :

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).

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 [Effets indésirables](#)).

Précautions liées aux traitements associés (voir rubrique [Interactions](#))

Au plan surrénal

La prise de RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé peut décompenser une insuffisance surrénale latente ou compensée par un traitement corticoïde (voir rubrique [Effets indésirables](#)). Il est donc recommandé de surveiller ces patients et de réaliser les tests de fonction cortico-surrénalienne au moindre doute.

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.

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 Microparticles in Solution), il est recommandé de vérifier les résultats par des tests tels que chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse.

D C 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. La rifampicine pourrait accélérer le métabolisme et donc diminuer l'activité de certains médicaments co-administrés ou augmenter l'activité d'une prodrogue co-administrée (lorsqu'une activation métabolique est requise), et est par conséquent susceptible d'induire des interactions médicamenteuses cliniquement importantes avec de nombreux médicaments appartenant à différentes classes de médicaments. 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 [Contre-indications](#))

Liées à la rifampicine

+ Bictégravir

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.

+ Grazoprévir/elbasvir

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

+ Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir (amprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, 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'.

+ 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 de l'exposition à la lurasidone par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Il a été montré que la rifampicine à la dose de 600 mg diminue nettement l'exposition à la lurasidone par rapport à l'utilisation de la lurasidone seule. La lurasidone ne doit pas être administrée de façon concomitante avec la rifampicine (voir rubrique [Contre-indications](#)).

+ 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 [Mises en garde et précautions d'emploi](#))

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 augmentation 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.

+ Clopidogrel

Induction forte du CYP2C19 entraînant à la fois une augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif du clopidogrel et une inhibition plaquettaire, ce qui pourrait, en particulier, potentialiser le risque de saignement. Par précaution, l'utilisation concomitante de clopidogrel et de rifampicine doit être déconseillée.

+ Cyclophosphamide

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

+ Cyprotérone, dans son utilisation comme contraceptif hormonal

Risque de diminution de l'efficacité de la cyprotérone. 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. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ 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 la rifampicine

+ Irinotécan

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.

+ Naloxéol

Diminution des concentrations de naloxéol par la rifampicine.

+ Névirapine

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

+ Nimodipine

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

+ Olaparib

Diminution, éventuellement très importante par 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-alcaloïdes cytotoxiques

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

+ Vismodégib

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de vismodégib 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.

+ 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 rubriques [Mises en garde et précautions d'emploi](#) et [Effets indésirables](#)). 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 de 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 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 de l'exposition à la caspofungine. Après deux semaines d'administration répétée de rifampicine, les concentrations minimales de caspofungine étaient 30 % inférieures à celles observées chez des adultes ayant reçu la caspofungine seule. En cas de traitement par la rifampicine, maintenir la posologie à 70 mg par jour dès le 2^e 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.

+ Dapsone

Augmentation de l'exposition au métabolite hydroxylamine, responsable d'effets indésirables incluant une méthémoglobinémie, une anémie hémolytique, une agranulocytose et une hémolyse.

+ 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'éfavirenz 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

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.

+ 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.

+ Mifépristone

Diminution de l'exposition à la mifépristone. Il a été montré que la rifampicine diminuait l'Aire sous la Courbe (ASC) de la mifépristone de 6,3 fois et l'ASC de ses métabolites 22-hydroxymifépristone et N-déméthylmifépristone de 20 fois et 5,9 fois respectivement. Par conséquent, une diminution de l'efficacité peut être attendue lorsque la mifépristone est administrée de façon concomitante avec la rifampicine. Si une utilisation concomitante est nécessaire, la dose de mifépristone doit être augmentée.

+ 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.

+ Paracétamol

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

+ 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.

+ Metformine

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.

D C FERTILITÉ/GROSSESSE/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 fœtotoxique 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 fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

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. Une association avec la pyridoxine est souhaitable, en raison de la présence de l'isoniazide.

Lorsqu'elle est administrée en fin de grossesse, cette association peut entraîner des hémorragies maternelles et néonatales précoces. 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.

D EFFETS **C** INDÉSIRABLES

La rifampicine et l'isoniazide sont habituellement bien tolérés aux doses recommandées.

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

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

- Effets indésirables liés aux 2 composés

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : réaction paradoxale (la réapparition ou l'apparition de nouveaux symptômes de tuberculose, de signes cliniques et radiologiques chez un patient ayant précédemment montré une amélioration avec un traitement antituberculeux approprié, est appelée réaction paradoxale. Une telle réaction est diagnostiquée après avoir exclu une mauvaise observance du traitement par le patient, une résistance au traitement, des effets indésirables du traitement antituberculeux et des infections bactériennes/fongiques secondaires).*

* Incidence de réaction paradoxale : la fréquence la plus faible rapportée est de 9,2 % (53/573) (données recueillies entre octobre 2007 et mars 2010) et la fréquence la plus élevée rapportée est de 25 % (19/76) (données recueillies entre 2000 et 2010).

- Effets indésirables liés à la 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^{ème} et le 6^{ème} 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 [Mises en garde et précautions d'emploi](#)).

Troubles 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.

Affections 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, maladie pulmonaire interstitielle (incluant la pneumonie).

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 [Mises en garde et précautions d'emploi](#)).

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^{er} mois de traitement. Une toxicité hépatique directe de la rifampicine peut être observée (voir rubrique [Mises en garde et précautions d'emploi](#)).

Une hyperbilirubinémie transitoire peut survenir dans les premiers jours de traitement (voir rubrique [Mises en garde et précautions d'emploi](#)).

Affections 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 [Mises en garde et précautions d'emploi](#)), 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 fœto-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 : œdème.

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.

- Effets indésirables liés à l'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 [Mises en garde et précautions d'emploi](#)), éruption cutanée, acné, nécrolyse épidermique toxique (TEN, Syndrome de Lyell), Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) (voir rubrique [Mises en garde et précautions d'emploi](#)), 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 ;
- fréquence indéterminée : syndrome cérébelleux incluant ataxie cérébelleuse, dysdiadococinésie, troubles de l'équilibre, nystagmus, troubles de la parole, dysmétrie (voir rubrique [Mises en garde et précautions d'emploi](#)).

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.

En raison de la présence de jaune orangé S (E110), risque de réactions allergiques.

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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

DC 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 heure et 3 heures : 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 lors de surdosage en rifampicine. Des œdèmes 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 cardiorespiratoire, administration d'anticonvulsifs et de fortes doses de pyridoxine. Dans les cas sévères, on peut réaliser une épuration par hémodialyse