

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
07 Novembre 2018

Rifampicine sodique

RIFADINE IV 600 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion

B/1 flacon de poudre - 1 ampoule de solvant (CIP : 34009 369 236 9 0)

RIFADINE 2 POUR CENT, suspension buvable

B/1 flacon de 120 ml (CIP : 34009 311 867 6 2)

RIFADINE 300 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 309 150 0 4)

B/8 (CIP : 34009 309 151 7 2)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	J04AB02 (antibiotiques de la famille des rifamycines)
Motif de l'examen	Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédures nationales) : - RIFADINE IV 600 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion : 21/05/1981 - RIFADINE 2 POUR CENT, suspension buvable : 15/05/1991 - RIFADINE 300 mg, gélule : 15/05/1991 Rectificatifs des rubriques 4.4, 4.6, et 4.8 : - RIFADINE IV 600 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion : octobre 2017 - RIFADINE 2 POUR CENT, suspension buvable : octobre 2017 - RIFADINE 300 mg, gélule : mars 2018
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I RIFADINE IV 600 mg, poudre pour solution pour perfusion : Prescription hospitalière
Conditions actuelles de prise en charge	☒ Sécurité Sociale : taux 65% ☒ Collectivités

02 CONTEXTE

Il s'agit de modifications du RCP des spécialités RIFADINE, notamment suite à un signalement du PRAC sur le risque de survenue de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophiles et manifestations systémiques (DRESS) impactant les rubriques 4.4 et 4.8 et sur le renforcement du risque d'hépatotoxicité lié à l'isoniazide.

La Commission rappelle que le risque d'hépatite à l'association isoniazide-rifampicine est plus fréquent, plus précoce et plus sévère qu'avec l'isoniazide seul, et affecte plus fréquemment les acétyleurs lents. Une surveillance rapprochée de l'efficacité et de la tolérance de ces médicaments est recommandée¹.

03 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les principales modifications portent sur:

- ▀ La rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi »
 - ajout de la précision sur le risque d'hépatites qualifiées de sévères et parfois fatales lors du traitement par isoniazide (lié à l'âge et d'autres facteurs comme l'alcool), les signes et symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique et la nécessité d'arrêter le traitement dans ce cas et une surveillance étroite chez les patients ayant une maladie hépatique.
 - ajout des cas de réactions d'hypersensibilité systémique sévères (syndrome DRESS) et les symptômes associés
 - ajout du risque de coloration anormale des dents, de l'urine.

¹ Perriot J, et al. Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge. Revue des Maladies Respiratoires 2011;28(4):542-55.

► Effets indésirables, ajout des fréquences et de nouveaux effets indésirables :

- Affections hématologiques et du système lymphatique : coagulation intravasculaire disséminée parfois fatal (fréquence indéterminée)
- Affections hépatobiliaires
Fréquence indéterminée : hyperbilirubinémie
- Affection de la peau et du tissu sous-cutané :
Fréquence indéterminée : Erythème polymorphe incluant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell, Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (voir rubrique 4.4), réaction d'hypersensibilité cutanée, prurit avec ou sans éruption, urticaire, dermatite allergique, pemphigoïde, coloration anormale de la sueur.
- Affections du rein et des voies urinaires : néphrite tubulo-interstitielle, chromaturie,
- Affections gravidiques, puerpérales et périnatales : hémorragie post-partum,
- Affections congénitales, familiales et génétiques : porphyrie
- Affections des organes de reproduction et du sein : gynécomastie

Toutes les modifications détaillées sont présentées dans le tableau en annexe applicable aux trois formes pharmaceutiques.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier sa précédente évaluation.

05 ANNEXES

RCP en vigueur lors de la dernière soumission à la HAS en décembre 2016	RCP actuels
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
Mises en garde 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.	Mises en garde 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.
	<u>Des cas de réactions d'hypersensibilité systémique sévères, incluant des cas fatals tels que des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS « Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms »), ont été observés sous traitement anti-tuberculeux (voir rubrique 4.8).</u> <u>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.</u> <u>Si de tel signes ou symptômes surviennent, il convient d'indiquer au patient de consulter immédiatement son médecin.</u> <u>Le traitement par RIFADINE IV 600 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion doit être interrompu si la raison de la survenue des signes et des symptômes ne peut être établie.</u>
Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé : – en association avec l'aprepitant, atorvastatine, bocéprevir, bosentan, dabigatran, dronédarone, fentanyl, fluconazole, inhibiteurs des tyrosine kinases, itraconazole, ketoconazole, midazolam, néviparine, nimodipine, posaconazole, quinine, ranolazine, simvastatine, quétiapine, télithromycine, oestroprogestatifs et progestatifs contraceptifs, ivacaftor, miansérine, sertraline et vémurafénib (voir rubrique 4.5) – au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6).	Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé : – en association avec l'aprepitant, atorvastatine, bocéprevir, bosentan, dabigatran, dronédarone, fentanyl, fluconazole, inhibiteurs des tyrosine kinases, itraconazole, ketoconazole, midazolam, néviparine, nimodipine, posaconazole, quinine, ranolazine, simvastatine, quétiapine, télithromycine, oestroprogestatifs et progestatifs contraceptifs, ivacaftor, miansérine, sertraline et vémurafénib (voir rubrique 4.5) – au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6).

RCP en vigueur lors de la dernière soumission à la HAS en décembre 2016	RCP actuels
<u>Précautions d'emploi</u>	<u>Précautions d'emploi</u>
• Si on réinstaure un traitement par la rifampicine après un arrêt plus ou moins long, il convient d'administrer une posologie progressive. Chez l'adulte, on commencera par 150 mg par jour, dose que l'on augmente chaque jour de 150 mg jusqu'à ce que l'on atteigne la dose utile. Dans ces cas, on surveillera attentivement la fonction rénale. En cas exceptionnel d'apparition de thrombocytopénie, de purpura, d'anémie hémolytique ou de grande insuffisance rénale, on cessera immédiatement et définitivement la médication. • On évitera la prise discontinue de rifampicine en insistant, lors de la prescription, sur la nécessité d'une prise quotidienne régulière excepté pour le traitement de la lèpre (voir rubrique 4.2). • Après la fin du traitement, le produit éventuellement restant ne doit jamais être réutilisé sans avis médical (risque d'hypersensibilité). • Surveillance régulière des fonctions hépatiques (en particulier en cas d'association avec l'isoniazide (voir aussi le Résumé Caractéristique Produit de ce produit) et de l'hémogramme (+ plaquettes) par exemple au 8ème jour, à la fin du 1er mois, puis de façon plus espacée (2 mois) (voir rubrique 4.8).	• Si on réinstaure un traitement par la rifampicine après un arrêt plus ou moins long, il convient d'administrer une posologie progressive. Chez l'adulte, on commencera par 150 mg par jour, dose que l'on augmente chaque jour de 150 mg jusqu'à ce que l'on atteigne la dose utile. Dans ces cas, on surveillera attentivement la fonction rénale. En cas exceptionnel d'apparition de thrombocytopénie, de purpura, d'anémie hémolytique ou de grande insuffisance rénale, on cessera immédiatement et définitivement la médication. • On évitera la prise discontinue de rifampicine en insistant, lors de la prescription, sur la nécessité d'une prise quotidienne régulière excepté pour le traitement de la lèpre (voir rubrique 4.2). • Après la fin du traitement, le produit éventuellement restant ne doit jamais être réutilisé sans avis médical (risque d'hypersensibilité). • <u>Surveillance régulière des fonctions hépatiques (en particulier en cas d'association avec l'isoniazide (voir aussi le Résumé Caractéristique Produit de ce produit) et de l'hémogramme (+ plaquettes) par exemple au 8ème jour, à la fin du 1er mois, puis de façon plus espacée (2 mois) (voir rubrique 4.8).</u>
	• <u>Les patients ayant une fonction hépatique altérée ne doivent prendre de la rifampicine qu'en cas de nécessité absolue et sous surveillance médicale stricte. Chez ces patients, la fonction hépatique, et plus particulièrement les concentrations sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) doivent être surveillées avant l'initiation du traitement et pendant toute la durée du traitement toutes les 2 à 4 semaines. Si des signes d'atteinte hépatocellulaire apparaissent, le traitement doit être interrompu.</u> • <u>Dans certains cas, une hyperbilirubinémie peut se produire dans les premiers jours de traitement, résultant d'une compétition au niveau cellulaire entre la rifampicine et la bilirubine pour l'excrétion hépatique. Une hyperbilirubinémie isolée et modérée ne constitue pas en soi une indication pour interrompre le traitement ; cette décision devant être prise après répétition des tests, en fonction des tendances observées et en tenant compte de l'état clinique du patient. (voir rubrique 4.8).</u> • <u>Coloration anormale des dents, de l'urine, de la sueur des crachats et des larmes</u> <u>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.</u>
• La prise de Rifadine peut décompenser une insuffisance surrénale latente ou compensée par un traitement corticoïde. Il est donc recommandé de surveiller ces patients et de réaliser les tests de fonction cortico-surrénalienne au moindre doute (voir rubrique 4.8). • La posologie doit être adaptée en cas :	• La prise de Rifadine peut décompenser une insuffisance surrénale latente ou compensée par un traitement corticoïde. Il est donc recommandé de surveiller ces patients et de réaliser les tests de fonction cortico-surrénalienne au moindre doute (voir rubrique 4.8). • La posologie doit être adaptée en cas :

RCP en vigueur lors de la dernière soumission à la HAS en décembre 2016	RCP actuels
- d'insuffisance hépatique préexistante, - d'insuffisance rénale pour les posologies élevées (voir rubrique 4.2). Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans sodium ». <u>Interaction avec les examens paracliniques :</u> 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 Microparticules in Solution), il est recommandé de vérifier les résultats par des tests tels que chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse.	- d'insuffisance hépatique préexistante, - d'insuffisance rénale pour les posologies élevées (voir rubrique 4.2). Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans sodium ». <u>Interaction avec les examens paracliniques :</u> 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 Microparticules in Solution), il est recommandé de vérifier les résultats par des tests tels que chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse.

RCP en vigueur lors de la dernière soumission à la HAS en décembre 2016	RCP actuels
4.6. Fertilité, grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> 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. Toutefois, 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. En cas d'utilisation pendant les dernières semaines de grossesse, des hémorragies maternelles et néonatales précoces ont été décrites. Un traitement préventif chez la mère et l'enfant à la naissance par la Vitamine K1 est proposé.	4.6. Fertilité, grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> 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. <u>Bien que la rifampicine traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le sang ombilical</u> Toutefois, 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. En cas d'utilisation pendant les dernières semaines de grossesse, des hémorragies maternelles et néonatales précoces ont été décrites. Un traitement préventif chez la mère et l'enfant à la naissance par la Vitamine K1 est proposé.
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. <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Réactions vasomotrices, prurit avec ou sans éruption, œdème. Réactions d'hypersensibilité cutanées : syndrome de Lyell. <u>Affection du système immunitaire</u> Réaction anaphylactiques (urticaire, bronchospasme, œdème de Quincke), choc anaphylactique. <u>Affections gastro-intestinales</u> Anorexie, nausées, douleurs abdominales, météorisme. Vomissements, diarrhées, colites pseudomembraneuses. <u>Affections hépatobiliaires</u> 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	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. <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Réactions vasomotrices, prurit avec ou sans éruption, œdème. Réactions d'hypersensibilité cutanées : syndrome de Lyell. <u>Affection du système immunitaire</u> Réaction anaphylactiques (urticaire, bronchospasme, œdème de Quincke), choc anaphylactique. <u>Affections gastro-intestinales</u> Anorexie, nausées, douleurs abdominales, météorisme. Vomissements, diarrhées, colites pseudomembraneuses. <u>Affections hépatobiliaires</u> 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

RCP en vigueur lors de la dernière soumission à la HAS en décembre 2016	RCP actuels
traitement. Une toxicité hépatique directe de la rifampicine apparaît exceptionnelle (voir rubrique 4.4). <u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> Eosinophilie, leucopénie, agranulocytose, 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. Des cas de coagulation intra-vasculaire disséminée parfois fatals ont été rapportés. <u>Affections endocriniennes</u> Perturbations du cycle menstruel rapportées chez des patientes recevant des traitements antituberculeux prolongés contenant de la rifampicine. Décompensation d'une insuffisance surrénale latente ou compensée par le traitement corticoïde avec apparition de manifestations d'insuffisance surrénale aiguë (voir rubrique 4.4). 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 3ème et le 6ème 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 ; • troubles respiratoires et asthmatiformes ; • baisse de la pression artérielle ; • œdème de Quincke ; • choc anaphylactique ; • anémie hémolytique aiguë ; • insuffisance rénale aiguë habituellement due à une nécrose tubulaire aiguë réversible. Une nécrose corticale a également été rapportée.	traitement. Une toxicité hépatique directe de la rifampicine apparaît exceptionnelle (voir rubrique 4.4). <u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> Eosinophilie, leucopénie, agranulocytose, thrombocutopénie, 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. Des cas de coagulation intra-vasculaire disséminée parfois fatals ont été rapportés. <u>Affections endocriniennes</u> Perturbations du cycle menstruel rapportées chez des patientes recevant des traitements antituberculeux prolongés contenant de la rifampicine. Décompensation d'une insuffisance surrénale latente ou compensée par le traitement corticoïde avec apparition de manifestations d'insuffisance surrénale aiguë (voir rubrique 4.4). 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 3ème et le 6ème 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 ; • troubles respiratoires et asthmatiformes ; • baisse de la pression artérielle ; • œdème de Quincke ; • choc anaphylactique ; • anémie hémolytique aiguë ; • insuffisance rénale aiguë habituellement due à une nécrose tubulaire aiguë réversible. Une nécrose corticale a également été rapportée.
	Les fréquences sont définies en utilisant la convention (CIOMS) suivante : <u>Très fréquent (≥ 10%), fréquent (≥ 1%, et < 10%), peu fréquent (≥ 0,1%, < 1%), rare (≥ 0,01%, et < 0,1%), très rare (< 0,01%), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</u> <u>Infections et infestations</u>

RCP en vigueur lors de la dernière soumission à la HAS en décembre 2016	RCP actuels
	<u>Fréquence indéterminée</u> : colite pseudomembraneuse, syndrome grippal consistant en épisodes fébriles (pyrexie), frissons, maux de tête, étourdissements et douleurs osseuses apparaissant le plus fréquemment entre le 3ème et le 6ème 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. <u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> Fréquent : thrombocytopénie avec ou sans purpura, habituellement associés aux traitements intermittents. Ceci est réversible si le traitement est suspendu dès l'apparition du purpura. Peu Fréquent : Leucopénie Fréquence indéterminée : <u>des cas de coagulation intravasculaire disséminée parfois fatals ont été rapportés</u>, éosinophilie, agranulocytose, anémie hémolytique. <u>Affections du système immunitaire</u> Fréquence indéterminée : Réaction anaphylactique (urticaire, bronchospasme, œdème de Quincke), choc anaphylactique. <u>Affections endocriniennes</u> <u>Fréquence indéterminée</u> : Décompensation d'une insuffisance surrénale latente ou compensée par le traitement corticoïde avec apparition de manifestations d'insuffisance surrénale aiguë habituellement due à une nécrose tubulaire aiguë réversible. Une nécrose corticale a également été rapportée (voir rubrique 4.4). <u>Trouble du métabolisme et de la nutrition</u> <u>Fréquence indéterminée</u> : perte de l'appétit <u>Affections psychiatriques</u> <u>Fréquence indéterminée</u> : des cas isolés de troubles psychiatriques ou psychiques ont été rapportés <u>Affection du système nerveux</u> <u>Fréquence indéterminée</u> : 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. <u>Affections oculaires</u> : <u>Fréquence indéterminée</u> : coloration anormale des larmes. La rifampicine peut colorer de façon permanente les lentilles de contact. <u>Affections vasculaires</u> :

RCP en vigueur lors de la dernière soumission à la HAS en décembre 2016	RCP actuels
	<u>Fréquence indéterminée</u> : Choc, réactions vasomotrices, vascularite <u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</u> <u>Fréquence indéterminée</u> : Dyspnées, troubles respiratoires et asthmatiformes, expectoration de couleur anormale. <u>Affections gastro-intestinales</u> <u>Fréquent</u> : nausées, vomissement <u>Peu fréquent</u> : diarrhées <u>Fréquence indéterminée</u> : autres troubles gastro-intestinaux tels que douleurs abdominales, météorisme, coloration anormale des dents (pouvant être permanente). <u>Affections hépatobiliaires</u> <u>Fréquence indéterminée</u> : Hépatite, hyperbilirubinémie (voir section 4.4) Une atteinte hépatique ou une hépatite peuvent être observées dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité à la rifampicine le plus souvent au cours du 1er mois de traitement. Une toxicité hépatique directe de la rifampicine peut être observée (voir rubrique 4.4). <u>Une hyperbilirubinémie transitoire peut survenir dans les premiers jours de traitement (voir rubrique 4.4).</u> <u>Affection de la peau et du tissu sous-cutané :</u> <u>Fréquence indéterminée</u> : Erythème polymorphe incluant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell, <u>Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (voir rubrique 4.4), réaction d'hypersensibilité cutanée, prurit avec ou sans éruption, urticaire, dermatite allergique, pemphigoïde, coloration anormale de la sueur.</u> <u>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</u> <u>Fréquence indéterminée</u> : faiblesse musculaire, myopathie, douleurs osseuses. <u>Affections du rein et des voies urinaires :</u> <u>Fréquence indéterminée</u> : insuffisance rénale aiguë habituellement due à une nécrose tubulaire rénale ou à <u>une néphrite tubulo-interstitielle, chromaturie. (coloration anormale de l'urine).</u> Une nécrose corticale a également été rapportée. <u>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :</u> <u>Fréquence indéterminée</u> : hémorragie post-partum, hémorragie foeto-maternelle. <u>Affection des organes de reproduction et du sein :</u>

RCP en vigueur lors de la dernière soumission à la HAS en décembre 2016	RCP actuels
	<u>Fréquence indéterminée</u> : troubles menstruels. <u>Affections congénitales, familiales et génétiques :</u> <u>Fréquence indéterminée</u> : porphyrie. <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</u> <u>Fréquence indéterminée</u> : Œdème. <u>Investigations :</u> <u>Fréquent</u> : Augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de l'aminotransférase aspartate (ASAT), augmentation de l'aminotransférase alanine (ALAT). <u>Fréquence indéterminée</u> : diminution de la pression artérielle, <u>augmentation de la créatinine</u>, augmentation des enzymes hépatiques.
4.9. Surdosage Les manifestations suivantes ont été décrites lors de tentatives d'intoxication: sueurs, vomissements, coloration rouge des téguments et des urines en rapport avec la couleur de la rifampicine et l'hyperbilirubinémie, foie palpable, élévation modérée des phosphatases alcalines et des transaminases. Des cas d'hypotension, tachycardie sinusale, arythmie ventriculaire, convulsions et arrêt cardiaque, certains d'évolution fatale, ont été rapportés. Des 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). 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. Conduite à tenir : en dehors des mesures habituelles en vue de l'élimination rapide du ou des produits ingérés, instituer un traitement symptomatique.	4.9. Surdosage Les manifestations suivantes ont été décrites lors de tentatives d'intoxication: sueurs, vomissements, coloration rouge des téguments et des urines en rapport avec la couleur de la rifampicine et l'hyperbilirubinémie, foie palpable, élévation modérée des phosphatases alcalines et des transaminases. <u>Des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, un prurit, des céphalées et un état de léthargie peuvent survenir rapidement en cas d'intoxication aiguë ; une perte de connaissance peut survenir en cas d'atteinte hépatique sévère.</u> Des cas d'hypotension, tachycardie sinusale, arythmie ventriculaire, convulsions et arrêt cardiaque, certains d'évolution fatale, ont été rapportés. 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). 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. Conduite à tenir : en dehors des mesures habituelles en vue de l'élimination rapide du ou des produits ingérés, instituer un traitement symptomatique.