

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
07 Novembre 2018

rifampicine / isoniazide / pyrazinamide

RIFATER, comprimé

B/60 comprimés (CIP : 34009 329 935 3 6)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	J04AM05 (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide)
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 : 09/10/1987 (procédure nationale) Rectificatifs des rubriques 4.4, 4.6, et 4.8 en mars 2016, mars 2017 et octobre 2017
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Conditions actuelles de prise en charge	☒ Sécurité Sociale : taux 65% ☒ Collectivités

02 CONTEXTE

Il s'agit de modifications du RCP de la spécialité RIFATER, 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 APORTEES (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.
- ▀ 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 :

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

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

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

	symptômes systémiques (syndrome DRESS « Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), ont été observés sous traitement anti-tuberculeux (voir rubrique 4.8). • Il est important de noter que des symptômes précoces des manifestations d'hypersensibilité, comme la fièvre, une lymphadénopathie ou des anomalies biologiques (incluant une hyperéosinophilie, des anomalies hépatiques), peuvent survenir, bñe que l'éruption ne soit pas évidente. • Si de tels signes ou symptômes surviennent, il convient d'indiquer au patient de consulter immédiatement son médecin. • Le traitement par RIFATER, comprimé enrobé doit être interrompu si la raison de la survenue des signes et symptômes ne peut être établie. 2
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).

3 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 du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1mmol par comprimé, c'est-à-dire « sans sodium »	4 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 du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1mmol par comprimé, c'est-à-dire « sans sodium »
<u>Précautions d'emploi</u> • Ce médicament ne doit être utilisé que dans les cas où une surveillance clinique et biologique régulière est possible. • Le traitement ne sera entrepris qu'après un bilan initial (bilan hépatique, rénal et uricémie) permettant d'éliminer une insuffisance hépatique ou rénale et une hyperuricémie. Le bilan rénal et l'uricémie seront faits régulièrement tous les mois. <u>1) Fonctions hépatiques perturbées et/ou facteur de risque hépatique (éthylisme, antécédents d'hépatite) (voir rubrique 4.8 Effets indésirables)</u> Des patients présentant une fonction hépatique perturbée ne devraient recevoir ce médicament qu'en cas de nécessité absolue (en particulier tuberculose multirésistante) et ce, avec précaution et sous surveillance médicale stricte. La toxicité hépatique accrue par l'association de l'isoniazide, de la rifampicine et du pyrazinamide doit entraîner une surveillance régulière : • de l'hémogramme + plaquettes par exemple, au 8e jour, à la fin du 1er mois, puis de façon plus espacée (2 mois) ; • des fonctions hépatiques (transaminases). Le bilan hépatique est répété tous les 8 jours dans les premières semaines du traitement, puis tous les 15 jours.	<u>Précautions d'emploi</u> • Coloration anormale des dents, de l'urine, des crachats et des larmes. • La rifampicine peut entraîner une coloration anormale (jaune, orange, rouge, brune) des dents, de l'urine, de la sueur, des crachats et des larmes ; le patient doit en être informé. Elle peut colorer de façon permanente les lentilles de contact. • Ce médicament ne doit être utilisé que dans les cas où une surveillance clinique et biologique régulière est possible. • Le traitement ne sera entrepris qu'après un bilan initial (bilan hépatique, rénal et uricémie) permettant d'éliminer une insuffisance hépatique ou rénale et une hyperuricémie. Le bilan rénal et l'uricémie seront faits régulièrement tous les mois. <u>1) Fonctions hépatiques perturbées et/ou facteur de risque hépatique (éthylisme, antécédents d'hépatite) (voir rubrique 4.8 Effets indésirables)</u> Des patients présentant une fonction hépatique perturbée ne devraient recevoir ce médicament qu'en cas de nécessité absolue (en particulier tuberculose multirésistante) et ce, avec précaution et sous surveillance médicale stricte. La toxicité hépatique accrue par l'association de l'isoniazide, de la rifampicine et du pyrazinamide doit entraîner une surveillance régulière : • de l'hémogramme + plaquettes par exemple, au 8e jour, à la fin du 1er mois, puis de façon plus espacée (2 mois) ; • des fonctions hépatiques (transaminases). Le bilan hépatique est répété tous les 8 jours dans les premières semaines du traitement, puis tous les 15 jours.

L'élévation des transaminases au-delà de 3 fois la normale :

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

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

2) Au plan de l'uricémie

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

3) Au plan rénal

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

L'élévation des transaminases au-delà de 3 fois la normale :

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

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

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

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

2) Au plan de l'uricémie

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

3) Au plan rénal

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

4) Neuropathies périphériques

4) Neuropathies périphériques

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

5) Traitement intermittent

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

6) Précautions liées aux traitements associés (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

7) Au plan surrénal

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

8) Interactions avec les examens paracliniques

La rifampicine peut retarder l'excrétion biliaire des produits de contraste utilisés pour l'examen radiographique de la vésicule biliaire.

Les méthodes microbiologiques servant à déterminer la concentration plasmatique de l'acide folique et de la vitamine B12 ne sont pas utilisables pendant le traitement par la rifampicine.

La rifampicine entre en compétition, à titre temporaire, avec la bilirubine et la BSP. Pour éviter les faux résultats positifs, le test à la BSP devra être réalisé le matin avant l'administration de la rifampicine.

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

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

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

5) Traitement intermittent

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

6) Précautions liées aux traitements associés (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

7) Au plan surrénal

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

8) Interactions avec les examens paracliniques

La rifampicine peut retarder l'excrétion biliaire des produits de contraste utilisés pour l'examen radiographique de la vésicule biliaire.

Les méthodes microbiologiques servant à déterminer la concentration plasmatique de l'acide folique et de la vitamine B12 ne sont pas utilisables pendant le traitement par la rifampicine.

La rifampicine entre en compétition, à titre temporaire, avec la bilirubine et la BSP. Pour éviter les faux résultats positifs, le test à la BSP devra être réalisé le matin avant l'administration de la rifampicine.

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

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

résultats par des tests tels que chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse.	
4.8. Effets indésirables	4.8. Effets indésirables
• Rifampicine 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 : <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 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	5 Rifampicine 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 : <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 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.

cérébrales fatales ont été rapportées lorsque l'administration était maintenue. Des cas de coagulation intra-vasculaire disséminée parfois fatals ont été rapportés. <u>Affections psychiatriques</u> Des cas isolés de troubles psychiatriques ou psychiques ont été rapportés. <u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u> Des cas isolés de faiblesse musculaire et de myopathie ont été observés. <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.	Des cas de coagulation intra-vasculaire disséminée parfois fatals ont été rapportés. <u>Affections psychiatriques</u> Des cas isolés de troubles psychiatriques ou psychiques ont été rapportés. <u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u> Des cas isolés de faiblesse musculaire et de myopathie ont été observés. <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 : 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).

Infections et infestations

Fréquence indéterminée : 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.

Affections hématologiques et du système lymphatique

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

Affections du système immunitaire

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

Affections endocriniennes

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

Trouble du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée : perte de l'appétit

Affections psychiatriques

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

Affection du système nerveux

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

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

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées, vomissement

Peu fréquent : diarrhées

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

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée : Hépatite, hyperbilirubinémie (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).

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

Affection de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquence indéterminée : 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 musculo-squelettiques et systémiques :

Fréquence indéterminée : faiblesse musculaire, myopathie, **douleurs osseuses.**

Affections du rein et des voies urinaires :

Fréquence indéterminée : insuffisance rénale aiguë habituellement due à une nécrose

	tubulaire rénale ou à une néphrite tubulo-interstitielle, chromaturie.(coloration anormale de l'urine).Une nécrose corticale a également été rapportée. Affections gravidiques, puerpérales et périnatales : Fréquence indéterminée :hémorragie post-partum, hémorragie foeto-maternelle. Affection des organes de reproduction et du sein : Fréquence indéterminée : troubles menstruels. Affections congénitales, familiales et génétiques : Fréquence indéterminée : porphyrie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : 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.
Isoniazide <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Rare : nécrolyse épidermique toxique (syndrome de IYell), syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, DRESS)	Isoniazide <u>Affections des organes de reproduction et du sein</u> Gynécomastie. <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Rare : nécrolyse épidermique toxique (syndrome de IYell), syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, DRESS)