



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

07 Novembre 2018

rifampicine / isoniazide

RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé

B/30 comprimés (CIP : 34009 329 540 9 4)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	J04AM02 (Rifampicine et Isoniazide)
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 : 22 avril 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 RIFINAH, 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.
- ▶ 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 musculo-squelettiques et systémiques : faiblesse musculaire
- 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 gastro-intestinales : pancréatite
- Troubles vasculaires : vascularite

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.

Tableau comparatif RCP RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé

Les ajouts sont en caractères surlignés (Bleu pour le rectificatif du 10/03/2016 – Jaune pour le rectificatif du 15/03/2017 – Gris pour le rectificatif du 21/10/2017 – les suppressions sont en caractères barrés

05 ANNEXES

RCP issu du rectificatif d'AMM du 20/05/2015	RCP issu du dernier rectificatif clinique du 21/10/2017
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi RIFINAH 300mg/150mg comprimé enrobé est l'association de deux composants. Ils ont tous deux été associés à l'apparition de troubles hépatiques.

Tableau comparatif RCP RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé

Les ajouts sont en caractères surlignés (Bleu pour le rectificatif du 10/03/2016 – Jaune pour le rectificatif du 15/03/2017 – Gris pour le rectificatif du 21/10/2017 – les suppressions sont en caractères barrés

<u>Mises en garde</u>	<u>Mises en garde</u>
• 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 4.5).	• 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 4.5). • Des hépatites sévères et parfois fatales peuvent survenir lors du traitement par isoniazide et ce même après plusieurs mois de traitement. Le risque de développer une hépatite est lié à l'âge. Le traitement doit être arrêté immédiatement si des signes et des symptômes d'atteinte hépatique 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 souffrant d'une insuffisance rénale sévère. • Voir rubrique 4.4 Précautions d'emploi « 1 Fonctions hépatiques perturbées et/ou facteur de risque hépatique ». • Des cas de réactions cutanées graves, incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de syndrome de Lyell (Toxic Epidermal Necrosis ou TEN) parfois fatals, ont été rapportés lors de l'utilisation de l'isoniazide (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être avertis des signes et symptômes des réactions cutanées et doivent être surveillés étroitement. Si des signes ou symptômes de SJS ou de TEN (éruption cutanée progressive souvent accompagnée de bulles et de lésions des muqueuses) se développent, il convient d'indiquer au patient de consulter immédiatement son médecin. Le traitement par l'isoniazide doit être arrêté définitivement en l'absence d'une étiologie identifiée. • Des cas de réactions d'hypersensibilité systémique sévères, incluant des

Tableau comparatif RCP RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé

Les ajouts sont en caractères surlignés (Bleu pour le rectificatif du 10/03/2016 – Jaune pour le rectificatif du 15/03/2017 – Gris pour le rectificatif du 21/10/2017 – les suppressions sont en caractères barrés

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 ne doit généralement pas être utilisé :	cas fatals tels que des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS « Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), ont été observés sous traitement anti-tuberculeux (voir rubrique 4.8). Il est important de noter que des symptômes précoces des manifestations d'hypersensibilité, comme la fièvre, une lymphadénopathie ou des anomalies biologiques (incluant une hyperéosinophilie, des anomalies hépatiques), peuvent survenir, bine 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 symptômes ne peut être établie. - 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 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, mianserine, sertraline et vémurafénib, carbamazépine et le disulfirame (voir rubrique 4.5) - au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6).	- 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, mianserine, sertraline et vémurafénib (voir rubrique 4.5) - au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6).

Tableau comparatif RCP RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé

Les ajouts sont en caractères surlignés (Bleu pour le rectificatif du 10/03/2016 – Jaune pour le rectificatif du 15/03/2017 – Gris pour le rectificatif du 21/10/2017 – les suppressions sont en caractères barrés

Précautions d'emploi	Précautions d'emploi
<u>Fonctions hépatiques perturbées (voir rubrique 4.8)</u> 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 possible de l'isoniazide et de la rifampicine doit entraîner une surveillance clinique et biologique 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). Si des signes d'atteinte hépatique cellulaire (hépatite apparaissent), le traitement doit être interrompu.	<u>Fonctions hépatiques perturbées (voir rubrique 4.8)</u> 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 possible de l'isoniazide et de la rifampicine doit entraîner une surveillance clinique et biologique 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, 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 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). 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

Tableau comparatif RCP RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé

Les ajouts sont en caractères surlignés (Bleu pour le rectificatif du 10/03/2016 – Jaune pour le rectificatif du 15/03/2017 – Gris pour le rectificatif du 21/10/2017 – les suppressions sont en caractères barrés

<u>Neuropathies périphériques</u> - 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. <u>Traitement intermittent</u> 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). <u>Précautions liées aux traitements associés (voir rubrique 4.5).</u> <u>Au plan surrénal</u> La prise de RIFINAH peut décompenser une insuffisance surrénale latente ou compensée par un traitement corticoïde (voir rubrique 4.8). Il est donc recommandé de surveiller ces patients et de réaliser les tests de fonction cortico-surrénalienne au moindre doute. <u>Interactions 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	<u>lentilles de contact.</u> <u>Neuropathies périphériques</u> - 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. <u>Traitement intermittent</u> 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). <u>Précautions liées aux traitements associés (voir rubrique 4.5)</u> <u>Au plan surrénal</u> La prise de RIFINAH peut décompenser une insuffisance surrénale latente ou compensée par un traitement corticoïde (voir rubrique 4.8). Il est donc recommandé de surveiller ces patients et de réaliser les tests de fonction cortico-surrénalienne au moindre doute. <u>Interactions 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
---	---

Tableau comparatif RCP RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé

Les ajouts sont en caractères surlignés (Bleu pour le rectificatif du 10/03/2016 – Jaune pour le rectificatif du 15/03/2017 – Gris pour le rectificatif du 21/10/2017 – les suppressions sont en caractères barrés

chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse. 4.6 Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Rifampicine L'expérimentation animale a mis en évidence in effet tératogène chez le rat et la souris à doses élevées. En clinique, l'utilisation de la rifampicine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. 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. 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 bine conduites sur deux espèces. En clinique, l'utilisation de l'isoniazide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. En conséquence, l'utilisation de cette association ne doit être envisagée au	chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse. 4.6 Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Rifampicine L'expérimentation animale a mis en évidence in effet tératogène chez le rat et la souris à doses élevées. En clinique, l'utilisation de la rifampicine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, Bien que la rifampicine traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le sang ombilical, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. En conséquence, l'utilisation de la rifampicine ne doit être envisagée au cours de la grossesse qu'en l'absence d'alternative thérapeutique. Isoniazide Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de l'isoniazide. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, l'utilisation de l'isoniazide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. En conséquence, l'utilisation de cette association ne doit être envisagée au
---	--

Tableau comparatif RCP RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé

Les ajouts sont en caractères surlignés (Bleu pour le rectificatif du 10/03/2016 – Jaune pour le rectificatif du 15/03/2017 – Gris pour le rectificatif du 21/10/2017 – les suppressions sont en caractères barrés

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 entrainer des hémorragies maternelles et néonatales précoces ont été décrites. Le risque hémorragique est augmenté en association avec la rifampicine. Une prévention par la vitamine K1 per os chez la mère dans le nouveau 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.	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 entrainer des hémorragies maternelles et néonatales précoces ont été décrites. Le risque hémorragique est augmenté en association avec la rifampicine. Une prévention par la vitamine K1 per os chez la mère dans le nouveau 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.
---	---

Tableau comparatif RCP RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé

Les ajouts sont en caractères surlignés (Bleu pour le rectificatif du 10/03/2016 – Jaune pour le rectificatif du 15/03/2017 – Gris pour le rectificatif du 21/10/2017 – les suppressions sont en caractères barrés

4.8. Effets indésirables

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

• 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 :

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Réactions vasomotrices, prurit avec ou sans éruption, œdème.

Réactions d'hypersensibilité cutanées : syndrome de Lyell.

Affection du système immunitaire

Réaction anaphylactiques (urticaire, bronchospasme, œdème de Quincke), choc anaphylactique.

Affections gastro-intestinales

Anorexie, nausées, douleurs abdominales, météorisme.

Vomissements, diarrhées, colites pseudomembraneuses ont été rapportés.

Affections hépatobiliaires

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).

Affections hématologiques et du système lymphatique

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

4.8. Effets indésirables

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

• 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 :

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Réactions vasomotrices, prurit avec ou sans éruption, œdème.

Réactions d'hypersensibilité cutanées : syndrome de Lyell.

Affection du système immunitaire

Réaction anaphylactiques (urticaire, bronchospasme, œdème de Quincke), choc anaphylactique.

Affections gastro-intestinales

Anorexie, nausées, douleurs abdominales, météorisme.

Vomissements, diarrhées, colites pseudomembraneuses ont été rapportés.

Affections hépatobiliaires

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).

Affections hématologiques et du système lymphatique

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

Tableau comparatif RCP RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé

Les ajouts sont en caractères surlignés (Bleu pour le rectificatif du 10/03/2016 – Jaune pour le rectificatif du 15/03/2017 – Gris pour le rectificatif du 21/10/2017 – les suppressions sont en caractères barrés

lorsque l'administration était maintenue. <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 ; • œdème de Quincke ; • baisse de la pression artérielle ; • choc anaphylactique ; • anémie hémolytique aiguë ; • insuffisance rénale aiguë habituellement due à une nécrose tubulaire aiguë réversible. Une nécrose corticale a également été rapportée.	lorsque l'administration était maintenue. <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 ; • œdème de Quincke ; • baisse de la pression artérielle ; • choc anaphylactique ; • anémie hémolytique aiguë ; • insuffisance rénale aiguë habituellement due à une nécrose tubulaire aiguë réversible. Une nécrose corticale a également été rapportée. Rifampicine Des réactions à la rifampicine apparaissent lors des traitements quotidiens ou intermittents. <u>Infections et infestations</u> 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
--	--

Tableau comparatif RCP RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé

Les ajouts sont en caractères surlignés (Bleu pour le rectificatif du 10/03/2016 – Jaune pour le rectificatif du 15/03/2017 – Gris pour le rectificatif du 21/10/2017 – les suppressions sont en caractères barrés

	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 : des cas de coagulation intravasculaire disséminée parfois fatals ont été rapportés, 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> 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). <u>Trouble du métabolisme et de la nutrition</u> Fréquence indéterminée : perte de l'appétit <u>Affections psychiatriques</u> Fréquence indéterminée : des cas isolés de troubles psychiatriques ou psychiques ont été rapportés <u>Affection du système nerveux</u> 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. <u>Affections oculaires :</u> Fréquence indéterminée : coloration anormale des larmes. La rifampicine peut colorer de façon permanente les lentilles de contact. Affections vasculaires :
--	--

Tableau comparatif RCP RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé

Les ajouts sont en caractères surlignés (Bleu pour le rectificatif du 10/03/2016 – Jaune pour le rectificatif du 15/03/2017 – Gris pour le rectificatif du 21/10/2017 – les suppressions sont en caractères barrés

	Fréquence indéterminée : Choc, réactions vasomotrices, vascularite <u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</u> Fréquence indéterminée : Dyspnées, troubles respiratoires et asthmatiformes, expectoration de couleur anormale. <u>Affections gastro-intestinales</u> Fréquent : nausées, vomissement Peu fréquent : diarrhées Fréquence indéterminée : autres troubles gastro-intestinaux tels que douleurs abdominales, météorisme, coloration anormale des dents (pouvant être permanente). <u>Affections hépatobiliaires</u> 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). <u>Affection de la peau et du tissu sous-cutané :</u> 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. <u>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</u> Fréquence indéterminée : faiblesse musculaire, myopathie, douleurs osseuses. <u>Affections du rein et des voies urinaires :</u> Fréquence indéterminée : insuffisance rénale aiguë habituellement due à une
--	---

Tableau comparatif RCP RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé

Les ajouts sont en caractères surlignés (Bleu pour le rectificatif du 10/03/2016 – Jaune pour le rectificatif du 15/03/2017 – Gris pour le rectificatif du 21/10/2017 – les suppressions sont en caractères barrés

	nécrose tubulaire rénale ou à une néphrite tubulo-interstitielle, chromaturie. (coloration anormale de l'urine). Une nécrose corticale a également été rapportée. <u>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :</u> Fréquence indéterminée : hémorragie post-partum, hémorragie fœto-maternelle. <u>Affection des organes de reproduction et du sein :</u> Fréquence indéterminée : troubles menstruels. <u>Affections congénitales, familiales et génétiques :</u> Fréquence indéterminée : porphyrie. <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</u> Fréquence indéterminée : Œdème. <u>Investigations :</u> 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.
--	---

Tableau comparatif RCP RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé

Les ajouts sont en caractères surlignés (Bleu pour le rectificatif du 10/03/2016 – Jaune pour le rectificatif du 15/03/2017 – Gris pour le rectificatif du 21/10/2017 –

Isoniazide	Isoniazide
les suppressions sont en caractères barrés - Nausées, vomissements, douleurs épigastriques. - Pyrexie, myalgies, arthralgies ou anorexie. - De nombreux effets toxiques sont liés à une hypersensibilité et/ou à des doses élevées (supérieures à 10 mg/kg). - Hépatotoxicité : élévation relativement fréquente des transaminases, bilirubinurie, rares hépatites aiguës (avec ou sans ictère), certaines pouvant être sévères. - 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). - 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 ; - Troubles psychiatriques à type d'excitation neuropsychique : hyperactivité, euphorie, insomnie ; - Convulsions, névrite et atrophie optiques ont été rapportées ; - Sur terrain prédisposé, et en particulier lors de l'association avec l'éthionamide, on a noté : accès maniaques, délires aigus ou dépressions. - Réactions d'hypersensibilité : rarement fièvre, éruptions cutanées, acné, ictère ou hépatite, lymphadénie, éosinophilie, dyscrasie sanguine. - Exceptionnellement : syndrome rhumatoïde, algo-dystrophie (syndrome épaule-main), syndrome lupique. - En raison de la présence de jaune orangé S (E110), risque de réactions allergiques.	les suppressions sont en caractères barrés Affection de la peau et du tissu sous-cutané : Rare : nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, DRESS) Affections gastro-intestinales : Nausées, vomissements, douleurs épigastriques. Fréquence indéterminée pancréatite Affections hépato-biliaires : - Pyrexie, myalgies, arthralgies ou anorexie. De nombreux effets toxiques sont liés à une hypersensibilité et/ou à des doses élevées (supérieures à 10 mg/kg). Hépatotoxicité : élévation relativement fréquente des transaminases, bilirubinurie, rares hépatites aiguës (avec ou sans ictère), certaines pouvant être sévères. 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). Troubles 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 ; Troubles psychiatriques à type d'excitation neuropsychique : hyperactivité, euphorie, insomnie ; •Convulsions, névrite et atrophie optiques ont été rapportées ; Affections psychiatriques : - Troubles psychiatriques à type d'excitation neuropsychique : hyperactivité, euphorie, insomnie ; - Sur terrain prédisposé, et en particulier lors de l'association avec l'éthionamide, on a noté : accès maniaques, délires aigus ou dépressions. - Anorexie Affections oculaires :

Tableau comparatif RCP RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé

Les ajouts sont en caractères surlignés (Bleu pour le rectificatif du 10/03/2016 – Jaune pour le rectificatif du 15/03/2017 – Gris pour le rectificatif du 21/10/2017 –

les suppressions sont en caractères barrés

• Névrite et atrophie optiques

Troubles généraux et anomalies au site d'injection

Pyrexie.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Myalgies, arthralgies.

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

Affections du système immunitaire :

De nombreux effets toxiques sont liés à une hepersensibilité 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.

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

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