Nicotibine

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NICOTIBINE®
(isoniazide)

2. COMPOSITION

Isoniazidum 300 mg - Lactosum monohydricum - Talcum - Magnesii stearas- Maydis amylum q.s. pro compr. uno.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pour administration orale.

4. INFORMATION CLINIQUE

4.1 Indications thérapeutiques

. A titre curatif :

- L'isoniazide est actif dans toutes les formes de tuberculose causées par les Mycobactérium tuberculosis sensibles.

- Dans les formes actives, il doit être associé à la rifampicine et/ou à d'autres antituberculeux.

. A titre de chimioprophylaxie :

- L'isoniazide est indiqué en monothérapie comme thérapeutique préventive à titre de chimioprophylaxie :

a) chez des personnes du cercle familial, ou d'autres personnes, ayant été au contact de personnes récemment infectées par le bacille de la tuberculose et n'étant pas antérieurement immunisées;

b) chez des personnes qui réagissent positivement à la tuberculine, dont le cliché du thorax montre des lésions tuberculeuses non évolutives et chez lesquelles il n'a pas été possible de mettre le bacille de Koch en évidence par des cultures, ou qui n'ont pas des antécédents de chimiothérapie adéquats;

c) chez les malades récemment infectés;

d) chez des anciens patients tuberculeux ou chez les malades présentant une réaction positive à la tuberculine, dans des situations cliniques particulières augmentant les risques de réveil tuberculeux, par exemple, ceux qui sont soumis à une thérapeutique prolongée par les glucocorticoïdes, à une thérapeutique immunosuppressive, ceux qui sont atteints de maladies hématologiques de type leucémie ou maladie de Hodgkin, de diabète sévère, les silicotiques et les gastrectomisés;

e) enfin, chez les individus présentant une réaction positive à la tuberculine : un traitement sera instauré chez les sujets de moins de 6 ans et est hautement recommandé chez les sujets de moins de 35 ans.

- Le risque d'hépatite doit être mis en balance avec le risque de développer une tuberculose chez les patients âgés de plus de 35 ans et présentant une réaction positive à la tuberculine.

4.2 Posologie et mode d'administration

. Pour le traitement de la tuberculose active

- L'isoniazide est utilisé en association avec d'autres antituberculeux efficaces.

- Si les bacilles deviennent résistants, l'isoniazide sera remplacé par des antituberculeux actifs sur la souche de Mycobactérium tuberculosis incriminée.

- Doses per os habituelles :

. Chez l'adulte :

5 mg/kg, en une seule prise à jeun (jusqu'à un maximum de 300 mg/jour dépendant de la sévérité de l'infection).

. Chez le nouveau-né et l'enfant :

10 mg/kg, en une seule prise à jeun (maximum de 300 mg/jour).

. Pour le traitement préventif

. Chez l'adulte :

300 mg/jour, en une seule prise à jeun

. Chez le nouveau-né et l'enfant :

10 mg/kg, en une seule prise à jeun (maximum de 300 mg/jour).

- L'administration continue d'isoniazide, pendant une période suffisante, est un élément essentiel du traitement car les taux de rechutes sont plus élevés si le traitement est arrêté prématurément.

- Au cours du traitement de la tuberculose, des organismes résistants peuvent se multiplier et l'émergence d'organismes résistants durant le traitement peut nécessiter un changement de traitement.

- L'administration concomitante de pyridoxine (vitamine B6) (entre 10 et 50 mg par jour) est recommandée chez les dénutris et chez les sujets prédisposés à une neuropathie périphérique comme les alcooliques ou les diabétiques.

- Chez les acétyleurs lents, la posologie journalière est d'environ 3 mg/kg.

- En cas d'insuffisance rénale grave, réduire les doses en fonction des taux sériques.

4.3 Contre-indications

L'isoniazide est contre-indiqué chez les malades ayant déjà présenté une réaction hépatique à l'isoniazide ou une réaction immuno-allergique telle que fièvre, frissons et douleurs articulaires ou en cas d'atteinte hépatique aiguë de n'importe quelle étiologie ou d'hypersensibilité à l'un des constituants du médicament.

4.4 Précautions particulières

. Une hépatite sévère et parfois mortelle associée avec la prise d'isoniazide peut survenir et se développer même après plusieurs mois de traitement.

. Le risque de développer une hépatite est lié à l'âge. Il est de 1,8 pour 1000 chez les sujets de moins de 20 ans, de 3 pour 1000 pour le groupe de sujets âgés de 20 à 34 ans, de 12 pour 1000 pour le groupe de patients âgés de 35 à 49 ans, de 23 pour 1000 dans le groupe de patients âgés de 50 à 64 ans et de 8 pour 1000 chez les sujets âgés de plus de 65 ans.

. Le risque d'hépatite augmente avec la consommation journalière d'alcool.

. Des données précises concernant le taux de mortalité des hépatites induites par l'isoniazide ne sont pas disponibles. C'est pourquoi, les patients seront suivis strictement et revus tous les mois.

. Les concentrations des transaminases s'élèvent chez 10 à 20% des patients, généralement au cours des premiers mois de traitement, mais peuvent s'élever à tout moment.

. Habituellement, les taux enzymatiques retournent à des valeurs normales malgré la poursuite du traitement, mais dans quelques cas, une atteinte hépatique progressive survient.

. Les patients seront avertis de rapporter immédiatement les signes avant-coureurs d'hépatite tels que fatigue, faiblesse, malaise, anorexie, nausée ou vomissement.

. Si ces symptômes apparaissent ou si des signes suggestifs d'une atteinte de la fonction hépatique apparaissent, l'isoniazide sera arrêté rapidement, étant donné qu'on a rapporté que l'usage prolongé du médicament dans ces cas peut induire des atteintes hépatiques plus sérieuses.

. Les patients tuberculeux recevront un traitement approprié avec des médicaments de remplacement.

. Si l'isoniazide doit être réinstauré, il ne sera réadministré que lorsque les symptômes et les anomalies de laboratoire auront disparus.

. Le médicament sera réadministré en commençant par de très faibles doses, augmentées progressivement, et arrêtées immédiatement en cas de récurrence de l'atteinte hépatique.

. Le traitement préventif sera différé chez les sujets avec maladie hépatique aiguë.

. Un examen ophtalmologique sera réalisé avant l'instauration d'un traitement par l'isoniazide et ensuite à intervalles réguliers, même en l'absence de symptômes visuels.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres interactions

. Interactions indésirables avec les agents antituberculeux

- L'association de rifampicine à un traitement par l'isoniazide peut augmenter l'hépatotoxicité de l'isoniazide (accélération de la formation de métabolites toxiques de l'isoniazide).
Il est prudent d'assurer une surveillance clinique et biologique de cette association classique.
En cas d'hépatite, arrêter l'isoniazide.

- En cas d'association d'isoniazide et de pyrazinamide, une addition des effets hépatotoxiques peut être observée; c'est pourquoi une surveillance clinique et biologique sera assurée en cas d'une telle association.

- L'isoniazide inhibe la multiplication du BCG; c'est pourquoi le vaccin BCG ne peut pas être efficient s'il est administré au cours d'un traitement avec ce médicament.

. Interactions indésirables avec des antiépileptiques

- L'isoniazide inhibe le métabolisme hépatique de la phénytoïne et de la carbamazépine, ce qui se traduit par une augmentation des taux plasmatiques de phénytoïne ou de carbamazépine et une toxicité chez certains patients.

- Les patients recevant, de manière simultanée, de l'isoniazide et de la phénytoïne ou de la carbamazépine seront observés afin de détecter une intoxication à la phénytoïne ou à la carbamazépine et la posologie de l'anti-convulsivant sera réduite si nécessaire.

. Interactions avec les anesthésiques volatils halogènes

- Potentialisation de l'effet hépatotoxique de l'isoniazide (avec formation accrue de métabolites toxiques de l'isoniazide). C'est pourquoi, en cas d'intervention programmée, par prudence, on arrêtera le traitement par l'isoniazide une semaine avant l'intervention et on ne le reprendra que 15 jours après.

. Interactions indésirables avec d'autres médicaments

- Le gel d'hydroxyde d'aluminium diminue l'absorption gastro-intestinale d'isoniazide; l'isoniazide sera administré au moins une heure avant la prise de l'antiacide.

- Des difficultés de coordination et des épisodes de psychose sont apparus chez des patients recevant simultanément de l'isoniazide et du disulfiram, probablement consécutivement à des troubles du métabolisme de la dopamine; l'administration concomitante de ces médicaments doit donc être évitée.

- La prise concomitante d'isoniazide et de lévodopa peut provoquer une aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson, probablement par un effet inhibiteur de l'isoniazide sur la dopa décarboxylase centrale et périphérique.

- La prednisolone et la prednisone accélèrent la métabolisation de l'isoniazide, un ajustement des doses peut-être nécessaire.

- L'administration concomitante d'isoniazide et d'itraconazole peut résulter en une diminution significative des concentrations sériques, et donc de l'efficacité, de l'itraconazole.

. Interactions utiles

L'administration concomitante de pyridoxine (10 à 50 mg par jour) est recommandée chez les dénutris et chez les sujets prédisposés à une neuropathie périphérique comme les alcooliques ou les diabétiques.

. Interférence avec certains aliments

La résorption de l'isoniazide est diminuée lorsque la NICOTIBINE est pris après le repas. La dose de NICOTIBINE sera donc prise à jeun.

Il faut éviter la prise d'aliments contenant :
- des tyramines (certains fromages, vins rouge) car l'isoniazide peut avoir une activité analogue aux inhibiteurs de la monoamine-oxydase.
- des histamines (p.e. poissons tropicaux) car la diamine-oxydase peut être inhibée par l'isoniazide, avec un risque de survenue de symptômes tels que céphalées, transpiration, rougeurs, flush ou hypotension.

. Interférence avec des tests de laboratoire

- On a rapporté que l'isoniazide induit des résultats faussement positifs avec les solutions de sulfate de cuivre (réactif du Clinitest) pour la détermination du glucose dans l'urine.

4.6 Grossesse et lactation

. On a rapporté que chez le rat et le lapin, l'isoniazide peut induire un effet embryocide, lorsqu'il est administré oralement au cours de la gestation, bien qu'aucune anomalie congénitale, liée à la prise d'isoniazide, n'ai été observée au cours des études de reproduction dans les espèces mammifères (souris, rat, lapin).

. L'isoniazide ne sera prescrit au cours de la grossesse que lorsqu'il est thérapeutiquement indiqué.

. Le bénéfice d'un traitement préventif sera évalué en fonction des risques éventuels pour le foetus.

. Le traitement préventif sera généralement initié après l' accouchement, étant donné le risque accru de tuberculose chez les jeunes mères.

. Etant donné que l'on sait que l'isoniazide passe la barrière placentaire, ainsi que dans le lait maternel, les nouveaux-nés et les enfants nourris au sein de mères traitées par l'isoniazide seront observés avec soin afin de détecter l'apparition d'éventuels effets indésirables.

4.7 Effets sur la conduite d'un véhicule et l'utilisation de machines

Il n'existe aucune information relative à l'effet de la NICOTIBINE sur la capacité du patient à conduire un véhicule ou à l'utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux qui affectent le système nerveux et le foie.

- Réactions de type nerveux :

. Le développement de neuropathies périphériques est l'effet toxique le plus commun. Il est lié à la dose, survient plus fréquemment chez les dénutris et chez les sujets prédisposés aux névrites (par exemple : les alcooliques et les diabétique); il est généralement précédé de paresthésies au niveau des pieds et des mains.
L'incidence est plus élevée chez les "acétyleurs lents".

. D'autres effets neurotoxiques, peu communs aux doses habituelles, comportent des convulsions, une encéphalopathie toxique, une névrite et de l'atrophie optique, des troubles de la mémoire et une psychose toxique.

- Réactions gastro-intestinales :

. Elles se présentent sous forme de nausées, de vomissements, de douleurs épigastriques. Un cas de pancréatite avec réintroduction positive a été rapporté.

- Réactions hépatiques :

. Elles se présentent sous forme d'élévation des transaminases sériques (SGOT, SGPT), de bilirubinémie, bilirubinurie, d'ictère, et parfois hépatite sévère quelquefois fatale.

. Les symptômes prodromiques habituels comportent de l'anorexie, des nausées, des vomissements, de la fatigue, des malaises et de la faiblesse.

. Une élévation légère et transitoire des transaminases sériques survient chez 10 à 20% des sujets prenant de l'isoniazide.

. L'anomalie survient habituellement au cours des 4 à 6 premiers mois du traitement, mais peut survenir à tout moment au cours du traitement.

. Dans la plupart des cas, les taux enzymatiques retournent à des valeurs normales, sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement.

. Dans quelques rares cas, une altération hépatique progressive survient, avec les symptômes associés.
Dans ces cas, l'administration du médicament doit être arrêtée immédiatement.
La fréquence d'atteinte hépatique progressive augmente avec l'âge. Elle est rare chez les sujets âgés de moins de 20 ans, mais survient chez près de 2,3% des sujets de plus de 50 ans.

- Réactions hématologiques :

. Elles se présentent sous forme d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, sidéroblastique ou aplastique, de thrombocytopénie et éosinophilie.

- Réactions d'hypersensibilité :

. Elles se présentent sous forme de fièvre, d'éruptions cutanées (morbilloforme, maculopapulaire, purpura ou dermite exfoliative), lymphadénopathie, syndrome de Stevens-Johnson, vasculite et arthralgies.

- Réactions diverses :

. Elles se présentent sous forme de syndrome de type rhumatismal et de type lupus érythémateux disséminé.

4.9 Surdosage

. Symptômes

- Un surdosage en isoniazide induit des nausées, des vomissements, des vertiges, des paroles mal articulées, une vision brouillée et des hallucinations visuelles.

- Les symptômes d'un surdosage surviennent généralement endéans les 30 minutes à 3 heures qui suivent l'ingestion du médicament.

- Lors de surdosages importants, de la détresse respiratoire et de la dépression du SNC, progressant rapidement de l'état stuporeux au coma, des convulsions sévères non traitables, de l'acidose métabolique, de l'acétonurie et de l'hyperglycémie sont survenus.

- Non traité ou traité de manière inadéquate, un surdosage en isoniazide peut être fatal.

- On suppose que les convulsions induites par l'isoniazide sont induites par une diminution des concentrations d'acide gamma-amino-butyrique (GABA) au niveau du SNC, résultant probablement de l'inhibition par l'isoniazide de l'activité de la pyridoxine -5 phosphate cérébrale.

. Traitement

- Au cours du traitement d'un surdosage en isoniazide, le libre passage par les voies aériennes doit être assuré, et un échange respiratoire adéquat établi immédiatement.

- Les convulsions peuvent être contrôlées par l'administration I.V. de diazépam ou de barbituriques à courte durée d'action, et l'administration d'une dose de chlorhydrate de pyridoxine égale à la quantité d'isoniazide ingérée.

- En général, 1 à 4 g de pyridoxine est donné par voie I.V., suivi de 1 g I.M. toutes les 30 minutes, jusqu'à ce que toute la dose ait été administrée.

- Le dosage des gaz sanguins, un ionogramme, la glycémie et le dosage de l'urée seront réalisés.

- Au cas où l'hémodialyse est nécessaire, le sang sera typé et croisé pour la compatibilité rhésus.
Du bicarbonate de soude I.V. sera administré pour contrôler l'acidose métabolique, répété si nécessaire; la posologie sera adaptée sur base des résultats des tests de laboratoire.
La pyridoxine a également un effet bénéfique pour contrôler l'acidose chez certains patients, probablement par le contrôle des convulsions et de l'acidose lactique qui en résultent.

- Une diurèse osmotique forcée doit être initiée aussi rapidement que possible pour augmenter la clairance rénale du médicament et sera poursuivie plusieurs heures après amélioration clinique pour assurer une clairance complète du médicament et prévenir les rechutes.
Les prises et sorties de liquides seront monitorées.

- Dans les cas sévères, une hémodialyse ou, si l'hémodialyse n'est pas possible, une dialyse péritonéale doit être utilisée en association avec une diurèse forcée.

- De plus, des mesures de protection contre l'hypoxie, l'hypotension et la pneumonie par aspiration doivent être prises.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

- Situation

La NICOTIBINE est un antibiotique bactéricide antituberculeux de premier choix.

- Spectre

. L'isoniazide est doué d'une activité intense et spécifique seulement à l'égard des Mycobactéries.

. "In vitro" et "in vivo", l'isoniazide est actif vis-à-vis du *Mycobacterium tuberculosis, M. bovis* et certaines souches de *M. Kansasii*.

. In vitro, la concentration minimale inhibitrice (C.M.I.), pour la plupart des mycobactéries sensibles, est de 0,02 – 0,2 mcg/ml sur milieu de Löwenstein - Jensen.

. Une résistance naturelle ou acquise à l'isoniazide a été mise en évidence in vitro et in vivo pour les souches de *M. tuberculosis.*

. Des souches résistantes de bactéries initialement sensibles se développent rapidement si l'isoniazide est utilisé seul dans le traitement de la tuberculose clinique; toutefois, le développement de résistance ne semble pas être un problème majeur lorsque le médicament est utilisé seul dans le traitement préventif.

. Lorsque l'isoniazide est administré en combinaison avec d'autres agents antituberculeux dans le traitement de la tuberculose clinique, l'apparition de souches résistantes peut être retardée ou prévenue.
Il ne semble pas y avoir de résistance croisée entre l'isoniazide et les autres agents antituberculeux.

- Propriétés pharmacodynamiques

. Le mécanisme d'action de la NICOTIBINE semble s'exercer par l'interférence particulière du composé dans certaines phases du métabolisme bactérien, interférence qui produirait une inhibition de la croissance normale du bacille tuberculeux.

- Propriétés pharmacocinétiques

. La NICOTIBINE est rapidement et complètement absorbée. Le pic sérique est atteint entre la première et la deuxième heure. Les taux sériques sont réduits de moitié 1 à 6 heures après la prise, en fonction de la vitesse d'acétylation.

. L'isoniazide diffuse très bien dans tous les tissus et liquides biologiques (salive, expectorations, fèces). Il traverse le placenta et passe dans le lait où des concentrations identiques à celles du sérum sont atteintes. Il est éliminé par les selles, la salive, les expectorations et par les urines dans lesquelles on retrouve 50 à 70% des quantités administrées au cours des 24 premières heures, sous forme de métabolites inactifs principalement et sous forme active inchangée.

. Le métabolisme se fait principalement par acétylation et déshydrazination. La vitesse d'acétylation est variable, ce qui permet de distinguer, parmi les malades, des acétyleurs lents et rapides.
Les taux sériques, à doses égales, sont plus élevés chez les premiers.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Durée de stabilité

La date de péremption se trouve sur chaque emballage après la mention Exp. : les deux premiers chiffres représentent le mois (le premier jour) et les quatre derniers l'année.

6.4 Précautions particulières de conservation

6.5 Nature et contenu des conditionnements

Ne pas conserver au dessus de 25°C.

Conserver les médicaments hors de portée et de vue des enfants.

7. TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT

Boîte de 30 comprimés, sous blister.

10. DERNIERE REVISION DE LA NOTICE :

Econophar SPRL
A. De Coninckstraat 13
3070 Kortenberg

FABRICANT

Erfa SA
Rue des Cultivateurs 25
B - 1040 Bruxelles

octobre 2002.