

INFORMATION POSOLOGIQUE

Pr pdp-ISONIAZID

**Comprimés d'isoniazide USP
50, 100, 300 mg**

**Solution orale d'isoniazide USP
50 mg/5 mL**

Agent antituberculeux

Antimycobactérien

PENDOPHARM, division de Pharmascience inc.
6111, avenue Royalmount, Suite 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date de révision: 11 décembre 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 174257

PHARMACOLOGIE :

L'isoniazide est un agent bactéricide efficace contre les microorganismes du genre *Mycobacterium*, particulièrement *M. tuberculosis*, *M. avium intracellulare*, *M. bovis* et certaines souches du *M. kansasii*. Il est un agent très spécifique tout à fait impuissant contre les autres microorganismes. On ignore son mécanisme d'action, mais le médicament se lie fermement aux bacilles tuberculeux sensibles et en croissance active, mais n'affecte cependant pas ces organismes lorsqu'ils sont à l'état métabolique de repos.

Lorsque l'isoniazide est utilisé seul dans le traitement de la tuberculose, des souches résistantes surgissent rapidement; lorsqu'il est employé avec d'autres agents antituberculeux, l'émergence de souches résistantes peut être retardée ou évitée. Le développement de la résistance ne semble pas être un problème majeur lorsque l'isoniazide est utilisé seul dans la prophylaxie de la tuberculose.

Pharmacocinétique : L'isoniazide est absorbé rapidement et presque entièrement lorsqu'administré par voie orale ou i.m., et des concentrations sanguines maximales sont atteintes en 1 à 2 heures. La biodisponibilité est réduite lorsque l'isoniazide est administré avec de la nourriture. Il diffuse aisément dans tous les fluides corporels (y compris céphalorachidien, pleural et ascitique), les tissus, les organes et les excréta (salive, expectorations et selles). Ce médicament traverse aussi la barrière placentaire et est retrouvé dans le lait à des concentrations comparables à celles du plasma. Moins de 10 % de l'isoniazide est lié aux protéines plasmatiques.

L'isoniazide est métabolisé par le foie principalement par acétylation et déshydratation. Le métabolite N-acétylhydrazine serait responsable des effets hépatotoxiques observés chez les patients traités avec l'isoniazide. La vitesse d'acétylation est déterminée génétiquement. Environ 50 % des Noirs et des Caucasiens sont des inactivateurs lents; la majorité des Eskimos et des Asiatiques sont des inactivateurs rapides. La demi-vie de l'isoniazide est de 1 à 2 heures chez les acétylateurs rapides, et de 2 à 5 heures chez les acétylateurs lents. L'élimination est très peu liée à la fonction rénale; cependant, la demi-vie peut être prolongée chez les patients atteints d'une affection hépatique. Il n'a pas été démontré que le taux d'acétylation altérait l'efficacité de l'isoniazide de façon significative. Cependant, une acétylation lente peut entraîner une augmentation des concentrations du médicament dans le sang lors d'une administration chronique et, par conséquent, une augmentation des effets toxiques. L'isoniazide et ses métabolites sont excrétés dans l'urine avec 75 à 95 % de la dose excrétée en 24 heures. De petites quantités sont aussi excrétées dans la salive, les expectorations et les selles. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale permettent d'éliminer l'isoniazide.

INDICATIONS :

L'isoniazide est utilisé en combinaison avec d'autres médicaments antituberculeux dans le traitement de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire; il est aussi utilisé seul dans le traitement prophylactique de la tuberculose.

CONTRE-INDICATIONS :

L'isoniazide est contre-indiqué chez les patients qui développent des réactions hypersensibilités graves à l'isoniazide, y compris une hépatite causée par ce médicament ou une maladie hépatique aiguë de toute étiologie.

MISES EN GARDE :

Une hépatite grave et parfois mortelle associée avec le traitement par l'isoniazide peut se développer après plusieurs mois de traitement. Les taux d'AST sérique s'élèvent chez environ 10 à 20 % des patients, habituellement au cours des quelques premiers mois de traitement, mais cette élévation peut survenir à n'importe quel moment. Les taux enzymatiques reviennent habituellement à la normale malgré la poursuite du traitement par l'isoniazide, cependant dans certains cas un dysfonctionnement hépatique graduel s'installe. Le risque de développer une hépatite est accru chez les patients présentant une maladie hépatique préexistante, augmente avec l'âge et avec l'utilisation concomitante de médicaments hépatotoxiques ou une consommation excessive ou prolongée d'alcool. Les patients qui prennent de l'isoniazide doivent faire l'objet d'une étroite surveillance et doivent être interviewés de façon régulière. On doit demander aux patients prenant de l'isoniazide de signaler sans délai tout symptôme avant-coureur d'hépatite, tel que la fatigue, la faiblesse, les malaises, l'anorexie, les nausées ou les vomissements. Si des symptômes et des signes de lésions hépatiques se manifestent, on doit suspendre l'administration d'isoniazide sans délai et surveiller étroitement le patient. Ensuite, on doit administrer un autre médicament car l'utilisation continue de l'isoniazide chez ces patients peut entraîner une aggravation des troubles hépatiques. Tout traitement préventif doit être reporté chez les individus atteints de maladies hépatiques aiguës. Si on doit recommencer à administrer de l'isoniazide, on ne doit le faire qu'après la disparition des symptômes et le retour à la normale des résultats d'analyses de laboratoire. Il faut reprendre le traitement en administrant de très petites doses du médicament et les augmenter graduellement. Tout signe de récurrence d'une atteinte hépatique justifie l'arrêt immédiat du traitement.

PRÉCAUTIONS:

Au premier signe d'une réaction d'hypersensibilité, on doit interrompre tout traitement médicamenteux. Si on doit recommencer à administrer de l'isoniazide, on devrait donner de très petites doses et les augmenter graduellement, afin de déterminer si les manifestations sont d'origine médicamenteuse.

L'administration de l'isoniazide doit être surveillée soigneusement chez les patients souffrant de troubles convulsifs (voir « Interactions médicamenteuses »), de maladie hépatique préexistante, ou d'insuffisance rénale grave.

La névrite optique a été rapportée comme une complication rare. On recommande d'effectuer périodiquement des examens ophtalmoscopiques pendant le traitement par l'isoniazide lorsque des troubles visuels se manifestent.

Il semblerait que l'isoniazide agit par compétition avec le phosphate de pyridoxal en s'attaquant à l'enzyme apotryptophanase, ce qui pourrait causer des symptômes de carence en pyridoxine (vitamine B6). L'administration de pyridoxine peut prévenir et faire régresser les cas de neuropathie périphérique associée à l'administration de l'isoniazide.

Interactions médicamenteuses : Comme le traitement de la tuberculose requiert l'administration d'au moins 2 médicaments, il faut tenir compte des effets indésirables potentiels de chaque médicament ainsi que des interactions possibles entre les médicaments administrés en concomitance.

Anticonvulsivants : L'isoniazide inhibe le métabolisme hépatique de la carbamazépine et de la phénytoïne, ce qui induit à une augmentation des taux plasmatiques des anticonvulsivants ainsi qu'une toxicité chez certains patients. Les patients recevant simultanément de l'isoniazide et de la carbamazépine ou de la phénytoïne doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter une éventuelle intoxication; si nécessaire, réduire la dose de l'antiépileptique.

Gel d'hydroxyde d'aluminium : Le gel d'hydroxyde d'aluminium diminue l'absorption gastro-intestinale de l'isoniazide; administrer l'isoniazide au moins 1 heure avant la prise de l'antiacide.

Cyclosérine : Lorsqu'elle est administrée en concomitance avec l'isoniazide, la cyclosérine peut entraîner une augmentation des effets secondaires au niveau du SNC tel que des étourdissements ou de la somnolence.

Disulfirame : Des cas de troubles de la coordination et d'épisodes psychotiques ont été rapportés lors de la prise concomitante d'isoniazide et de disulfirame. La prise simultanée de ces substances doit être évitée.

Rifampicine : En cas d'administration de rifampicine pendant le traitement par l'isoniazide, des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés plus fréquemment. L'incidence peut être plus élevée chez les acétyleurs lents, chez les patients recevant des doses élevées d'isoniazide ou chez ceux avec une maladie du foie préexistante.

Kétoconazole : Les concentrations peuvent être réduites par l'isoniazide, ce qui pourrait entraîner une diminution de l'effet antifongique.

Autres : De plus, l'isoniazide peut provoquer une inhibition du métabolisme des médicaments suivants : acétaminophène, corticoïdes, diazépam, anticoagulants oraux, primidone et théophyllines. Le patient devrait être surveillé afin de détecter tout effet accru ou tout signe de toxicité associé à ces médicaments.

Grossesse : Bien que l'innocuité de l'isoniazide administré pendant la grossesse ne soit pas encore clairement établie, l'isoniazide a été utilisé pour le traitement de la tuberculose clinique chez des femmes enceintes. L'isoniazide est considéré comme faisant partie du traitement de choix pour la tuberculose survenant pendant la grossesse, puisque le risque d'une tuberculose non traitée pour la mère et le fœtus est beaucoup plus grand que le risque associé au traitement de la maladie. Par contre, le traitement prophylactique devrait être reporté après l'accouchement,

à moins que la femme soit séropositive pour le VIH et présente des signes d'infection tuberculeuse.

Allaitement : On n'a rapporté aucuns effets secondaires, mais il existe un risque de névrite périphérique ou de lésions au foie. Les enfants allaités doivent être surveillés étroitement pour l'apparition d'effets secondaires.

EFFETS INDÉSIRABLES :

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Les effets toxiques sont généralement rencontrés seulement avec des doses d'isoniazide élevées, et la fréquence observée est plus élevée chez les inactivateurs lents. L'incidence des effets indésirables à la dose de 10 mg/kg est de 15 %.

SNC : l'effet toxique le plus fréquent est une neuropathie périphérique (cela se produit le plus souvent chez les patients souffrant de malnutrition et est habituellement précédée par de la paresthésie des pieds et des mains) (voir « Précautions »). Des convulsions, l'encéphalopathie toxique, la névrite et l'atrophie optique, et la psychose toxique peuvent rarement survenir.

Gastrointestinal : nausées, vomissements, troubles épigastriques.

Hépatologie : élévation de la concentration sérique des transaminases (ALT, AST) et de la bilirubine (10 à 20 %), hépatites avec ou sans ictère. L'hépatite grave et quelques fois fatale associée à l'isoniazide est généralement considérée comme étant une réaction d'hypersensibilité imprévisible (voir Mises en garde).

Hématologie : agranulocytose; anémie hémolytique, sidéroblastique ou aplasique; thrombocytopénie; éosinophilie.

Hypersensibilité : fièvre, éruptions cutanées (morbilliformes, maculopapuleuses, purpuriques ou exfoliatrices), lymphadénopathie, vascularite. Des réactions d'hypersensibilité se produisent généralement au cours des 6 à 7 premières semaines de traitement (voir Précautions).

Système endocrinien and métabolique : carence en pyridoxine, pellagre, hyperglycémie, acidose métabolique, gynécomastie.

Autres : syndrome rhumatismal et syndrome ressemblant au lupus érythémateux disséminé.

SURDOSAGE : SYMPTOMS :

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

Les manifestations d'un surdosage par l'isoniazide sont apparentes à l'intérieur de 30 minutes à 3 heures. Nausées, vomissements, étourdissements, troubles de l'élocution, brouillement de la vision et hallucinations visuelles (incluant la perception de couleurs vives et de motifs étranges) sont parmi les premières manifestations du surdosage. Lorsque le surdosage est important, une détresse respiratoire ainsi qu'une dépression du SNC évoluant rapidement de la stupeur au coma profond doivent être attendus, de même que des convulsions réfractaires graves. Pour ce qui est des éprouves de laboratoire, on constate fréquemment une acidose métabolique sévère, une acétonurie et une hyperglycémie.

TRAITMENT:

Le traitement du surdosage consiste à provoquer le vomissement chez le patient et procéder immédiatement au lavage gastrique au moyen d'une sonde d'intubation; la correction de l'acidose avec du bicarbonate de sodium et l'administration i.v. d'anticonvulsivants et de fortes doses de pyridoxine (par exemple, une dose équivalente à un gramme de pyridoxine pour chaque gramme d'isoniazide ingéré). Voir la monographie générale de la vitamine B6. On peut aussi effectuer une diurèse forcée et une hémodialyse ou une dialyse péritonéale ont été utilisées.

DOSAGE:

Prendre par voie orale, en une seule dose quotidienne, de préférence à jeun. L'absorption de l'isoniazide peut être réduite par la nourriture; toutefois, l'isoniazide peut être pris avec un repas en cas d'irritation gastro-intestinale.

Traitement de la tuberculose active (en conjonction avec d'autres agents antituberculeux) : Adultes: 5 mg/kg une fois par jour (maximum de 300 mg); Enfants : 10 à 20 mg/kg une fois par jour (maximum de 300 mg). Le traitement doit être suivi pendant 6 à 9 mois ou plus. Dosage bi-hebdomadaire (après 2 mois de traitement journalier): Adultes: 15 mg/kg (maximum de 900 mg), Enfants: 20 à 40 mg/kg (maximum de 900 mg).

Prophylaxie de la tuberculose: de 6 à 12 mois: Adultes: 300 mg une fois par jour; Enfants: 10mg/kg une fois par jour (maximum de 300 mg).

COMPOSITION :

Comprimés (50 mg): Chaque comprimé contient 50 mg d'isoniazide et les ingrédients non-médicinaux suivants (ordre alphabétique): cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, stéarate de magnésium.

Comprimés (100 mg): Chaque comprimé contient 100 mg d'isoniazide et les ingrédients non-médicinaux suivants (ordre alphabétique): cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, stéarate de magnésium.

Comprimés (300 mg): Chaque comprimé contient 300 mg d'isoniazide et les ingrédients non-médicinaux suivants (ordre alphabétique): cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, stéarate de magnésium.

Solution orale: Chaque 5 mL contient 50 mg d'isoniazide et les ingrédients non-médicinaux suivants (ordre alphabétique): acide citrique anhydre, benzoate de sodium, cyclamate de sodium, eau purifiée, glycérine, saveur artificielle de framboise, solution de sorbitol.

DISPONIBILITÉ :

Comprimés de pdp-ISONIAZID (50 mg, 100 mg et 300 mg): Disponible en bouteilles de 100 et de 1000 comprimés.

Solution orale pdp-ISONIAZID (50 mg/5 mL): Disponible en bouteilles de 500 mL.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ :

Comprimés de pdp-ISONIAZID (50 mg, 100 mg et 300 mg): Conserver entre 15°C et 30°C.

Solution orale pdp-ISONIAZID (50 mg/5 mL): Conserver entre 15°C et 25°C.