

**RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT**

PrISOTAMINE^{MD}
Isoniazide, USP
Comprimés à 100 mg et 300 mg
Sirop à 10 mg/mL
Poudre

Traitement de la tuberculose

Bausch Health, Canada Inc.
2150 St-Elzear Blvd. Ouest
Laval, Québec
H7L 4A8

Date de révision:
07 décembre 2020

Numéro de contrôle: 245927

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

PrISOTAMINE^{MD}

Isoniazide, USP

Comprimés à 100 mg et 300 mg

Sirop à 10 mg/mL

Poudre

ACTION

L'isoniazide peut avoir une action bactériostatique ou bactéricide, selon la concentration du médicament atteinte au siège de l'infection et la sensibilité du micro-organisme infectant. On ignore encore le mécanisme d'action exact de l'isoniazide, mais plusieurs mécanismes y compris l'interférence avec le métabolisme des protéines bactériennes, des acides nucléiques, des hydrates de carbone et des lipides ont été proposés. L'une des principales actions du médicament semble être l'inhibition de la synthèse de l'acide mycolique chez les bactéries sensibles, qui entraîne la perte de l'acidorésistance et la détérioration de la paroi bactérienne. L'isoniazide agit contre les bactéries sensibles seulement lorsqu'elles se divisent. Les bactéries sensibles peuvent se diviser encore une ou deux fois avant que le médicament ne mette fin à leur multiplication.

Spectre d'action

L'isoniazide est un agent très spécifique et il n'est efficace que contre les micro-organismes du genre *Mycobacterium*. L'isoniazide est efficace *in vitro* et *in vivo* contre *M. tuberculosis*, *M. bovis* et certaines souches de *M. kansasii*. *In vitro*, la concentration minimale inhibitrice (CMI) chez la plupart des mycobactéries sensibles est 0,02 à 0,2 mcg/mL dans le milieu de Löwenstin-Jensen.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Absorption

L'isoniazide est rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Lorsqu'il est administré avec des aliments, l'absorption et les concentrations plasmatiques maximales du médicament peuvent être réduites. Après l'administration du médicament par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en une à deux heures. Les concentrations plasmatiques du médicament chez les inactivateurs rapides de l'isoniazide représentent 20 à 50 % de celles des inactivateurs lents d'isoniazide.

Distribution

L'isoniazide est distribué dans tous les tissus et liquides de l'organisme (dont le liquide céphalo-rachidien, le liquide pleural et le liquide d'ascite, la peau, les expectorations, la salive, les tissus pulmonaire, musculaire et caséux). On a constaté des concentrations du médicament dans le liquide céphalo-rachidien équivalant à 90-100 % des concentrations plasmatiques concomitantes. L'isoniazide ne se fixe pas de manière importante aux protéines plasmatiques (0 à 10 %). Il

traverse rapidement la barrière placentaire. On le retrouve dans le lait maternel à des concentrations équivalant aux concentrations sériques.

Biotransformation

La biotransformation de l'isoniazide a lieu surtout dans le foie. L'isoniazide est acétylé par la N-acétyltransférase en N-acétylisoniazide ; la biotransformation donne de l'acide isonicotinique et de la monoacétylhydrazine. Cette dernière est associée à de l'hépatotoxicité par le biais de la formation d'un métabolite intermédiaire réactif lorsqu'elle est N-hydroxylée par le système d'oxydase mixte du cytochrome P₄₅₀. La vitesse d'acétylation est génétiquement déterminée ; les acétyleurs lents se caractérisent par une lacune relative en H-acétyltransférase hépatique.

Demi-vie

Adultes, y compris les personnes âgées :

Acétyleurs rapides

0,5 à 1,6 heure.

Acétyleurs lents

2 à 5 heures.

Hépatopathie aiguë et chronique

Peut se prolonger à 6,7 heures, par rapport à 3,2 heures chez les témoins.

Enfants (âgés entre 1,5 et 15 ans)

2,3 à 4,9 heures.

Nouveau-nés

7,8 et 19,8 heures, mesurées chez deux nouveau-nés qui avaient reçu l'isoniazide par voie placentaire. La longue demi-vie peut être attribuable à la capacité d'acétylation limitée des nouveau-nés.

Concentrations sériques maximales

3 à 7 mcg/mL après une dose unique de 300 mg par voie orale.

Temps écoulé avant l'atteinte des concentrations sériques maximales

1 à 2 heures.

Élimination

La demi-vie plasmatique de l'isoniazide chez les patients aux fonctions hépatique et rénale normales varie de 1 à 4 heures selon la vitesse du métabolisme. La demi-vie plasmatique peut être prolongée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique graves.

La vitesse d'acétylation de l'isoniazide ne semble pas modifier l'efficacité du médicament lorsque celui-ci est administré quotidiennement ou deux ou trois fois par semaine ; toutefois, avec les schémas posologiques intermittents d'une fois par semaine, on a remarqué une relation entre l'inactivation rapide et une réponse thérapeutique insatisfaisante.

Chez les personnes adultes ayant une fonction rénale normale, une proportion de 75 à 96 % environ d'une dose de 5 mg/kg d'isoniazide administrée par voie orale est excrétée dans les urines en 24 heures sous forme du médicament intact et de ses métabolites. On retrouve également une petite quantité du médicament dans la salive, les expectorations et les fèces.

L'isoniazide est éliminé par hémodialyse ou par dialyse péritonéale.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Traitement des infections mycobactériennes

L'isoniazide est utilisé en association à au moins un agent antituberculeux dans le traitement de la tuberculose clinique. L'isoniazide est également employé en association à d'autres agents antituberculeux dans le traitement de maladies causées par d'autres mycobactéries.

Prévention de la tuberculose

- Membres de la famille et autres personnes en contact avec des personnes ayant récemment fait l'objet d'un diagnostic de tuberculose clinique.
- Personnes ayant présenté une réaction importante à l'intradermoréaction de Mantoux standard dont les résultats de la radiographie thoracique sont en conformité avec la tuberculose non évolutive et qui n'ont pas présenté une observation bactériologique positive ni des antécédents de chimiothérapie adéquate.
- Personnes nouvellement contaminées qui ont présenté une conversion au test cutané à la tuberculine au cours des deux dernières années.
- Personnes manifestant une réaction marquée à l'intradermoréaction de Mantoux standard dans des conditions cliniques particulières, y compris les personnes qui reçoivent un traitement de longue durée par des corticostéroïdes ou un immunosuppresseur, ayant des maladies hématologiques et réticuloendothéliales, comme la leucémie ou la maladie de Hodgkin, ou atteintes de diabète sucré, d'insuffisance rénale terminale ou de silicose. Les personnes aux états cliniques liés à une perte de poids rapide et importante ou à une sous-alimentation chronique, y compris les court-circuit intestinaux dans le traitement de l'obésité, l'état postgastrectomique, l'ulcère peptique chronique ou les syndromes de malabsorption, ou des carcinomes de l'oropharynx et du tractus gastro-intestinal supérieur qui empêchent l'alimentation adéquate, devraient elles aussi recevoir un traitement préventif par l'isoniazide si elles présentent une réaction importante à l'intradermoréaction de Mantoux.
- Personnes dont l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine est connue ou soupçonnée.
- Autres personnes dont la réaction à l'intradermoréaction de Mantoux standard est importante.
- Le traitement préventif est indiqué chez les personnes de moins de 35 ans présentant une réaction importante, même en l'absence des facteurs de risque cités précédemment.

Pour réduire l'émergence de bactéries résistantes aux médicaments et conserver l'efficacité de l'isoniazide et des autres agents antibactériens, l'isoniazide devrait être utilisé seulement pour le traitement d'infections démontrées ou fortement soupçonnées d'être d'origine bactérienne.

CONTRE-INDICATIONS

L'isoniazide est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique ou aiguë ou ayant des antécédents de lésion hépatique associée à une administration précédente d'isoniazide ; il convient de cesser l'administration si les concentrations sériques d'aminotransférase sont trois fois plus élevées que la limite supérieure normale. L'isoniazide est également contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de graves réactions indésirables y compris des réactions d'hypersensibilité ou de la fièvre, des frissons et de l'arthrite causés par le médicament.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

Sensibilité et résistance

Émergence de bactéries résistantes aux médicaments

Prescrire isoniazide s'il n'y pas d'infection bactérienne prouvée ou fortement soupçonnée, n'entraînerait probablement pas de bienfait pour le patient et pourrait accroître le risque d'émergence d'organismes résistants.

La résistance naturelle et acquise à l'isoniazide a été démontrée *in vitro* et *in vivo* avec des souches de *M. tuberculosis*. *In vitro*, la résistance à l'isoniazide apparaît progressivement. Le mécanisme de résistance peut être lié à l'incapacité du médicament d'entrer dans la bactérie résistante ou d'être capté par elle. Les souches résistantes de bactéries initialement sensibles surgissent rapidement lorsque l'isoniazide est utilisé seul dans le traitement de la tuberculose clinique ; toutefois, l'apparition d'une résistance ne semble pas être un problème majeur lorsque le médicament est utilisé seul dans le cadre d'un traitement préventif. L'utilisation de l'isoniazide en association à d'autres médicaments antituberculeux visant à traiter la tuberculose clinique peut retarder ou prévenir l'apparition de souches résistantes. Nous ne disposons d'aucune preuve de la résistance croisée entre l'isoniazide et les autres agents antituberculeux disponibles à l'heure actuelle.

Prolifération d'organismes

L'utilisation de l'isoniazide pourrait favoriser la prolifération de micro-organismes non-sensibles. Il faut prendre les mesures qui s'imposent en cas de surinfection au cours du traitement.

Il convient d'effectuer régulièrement des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique chez les patients qui reçoivent de l'isoniazide. Il convient aussi de questionner ces patients tous les mois pour déceler les signes et les symptômes de maladie hépatique et les aviser de signaler à leur médecin tout symptôme prémonitoire d'hépatite (par ex. : fatigue, faiblesse, malaise, nausée, vomissement, anorexie).

Il faut utiliser l'isoniazide avec prudence chez les personnes qui consomment quotidiennement de l'alcool et celles qui sont atteintes d'une maladie hépatique chronique ou d'une insuffisance

rénale grave. Dans ce dernier cas, il peut être nécessaire d'effectuer de légers ajustements de la posologie.

Il faut faire régulièrement des examens ophtalmologiques chez les personnes qui souffrent de symptômes visuels pendant le traitement par ce médicament.

Lorsque l'isoniazide est administré chez les patients sous-alimentés ou prédisposés à la neuropathie (par ex. : patients diabétiques ou alcooliques), il faut habituellement administrer de la pyridoxine en concomitance.

EFFETS ADVERSESES

Effets sur le système nerveux

La névrite périphérique, habituellement précédée de paresthésie des pieds et des mains, est la réaction indésirable la plus courante de l'isoniazide et elle se produit fréquemment chez les patients sous-alimentés et ceux qui sont prédisposés à la névrite (par ex. les patients alcooliques ou diabétiques). Bien que rarement, on a pu observer également d'autres effets secondaires sur le système nerveux ; ceux-ci comprennent les crises, l'encéphalopathie toxique, les tics musculaires, l'ataxie, la stupeur, l'acouphène, l'euphorie, l'altération de la mémoire, la dissociation entre les idées et la réalité, la perte de la maîtrise de soi, l'étourdissement et la psychose toxique. On peut éviter ou alléger les effets neurotoxiques en administrant 10 à 50 mg de chlorhydrate de pyridoxine quotidiennement durant le traitement par l'isoniazide. On a de plus signalé des cas de névrite optique et d'atrophie avec l'emploi de l'isoniazide.

Effets hépatiques

Un léger dysfonctionnement hépatique (légère augmentation passagère des concentrations de transaminase glutamique oxalo-acétique sériques, de transaminase glutamique-pyruvique sériques, et de bilirubine) a été observé chez 10 à 20 % environ des patients recevant de l'isoniazide, habituellement durant les quatre à six premiers mois environ du traitement. Le plus souvent, les concentrations enzymatiques reviennent aux valeurs d'avant traitement malgré la poursuite du traitement par l'isoniazide, mais on a pu observer, bien que rarement, un dysfonctionnement hépatique progressif, la bilirubinurie, la jaunisse et une hépatite grave, souvent mortelle. Si l'on décèle des symptômes d'hépatite ou des signes indicateurs d'une lésion hépatique durant le traitement par l'isoniazide, il faut cesser immédiatement le traitement.

Réactions de sensibilité

Les réactions d'hypersensibilité comprennent la fièvre, les éruptions cutanées (morbilliformes, maculopapuleuses, purpuriques, exfoliatives), la lymphadénopathie, la vascularite et, rarement, l'hypotension, et elles se manifestent habituellement au cours des trois à sept premières semaines de traitement. Lorsque les premiers signes de telles réactions d'hypersensibilité apparaissent, il faut cesser d'administrer tout traitement. Si l'on reprend le traitement par l'isoniazide, il convient d'employer des doses faibles et croissantes après la disparition des symptômes seulement. Si les symptômes d'hypersensibilité réapparaissent, il faut cesser immédiatement l'isoniazide.

Effets hématologiques

Les effets hématologiques indésirables comprennent l'agranulocytose, l'éosinophilie, la thrombocytopénie, la méthémoglobinémie et l'anémie hémolytique, sidéroblastique ou aplasique.

Autres effets adverses

Il s'agit de nausée, de vomissement, de détresse épigastrique, de sécheresse de la bouche, de carence en pyridoxine, de pellagre, d'hyperglycémie, d'acidose métabolique, de rétention urinaire et de gynécomastie chez l'homme. Un syndrome ressemblant à celui du lupus érythémateux disséminé et un syndrome rhumatismal avec arthralgie se sont également produits.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

On a signalé les interactions médicamenteuses ou ennuis liés à des interactions médicamenteuses qui suivent :

Remarque : Les associations de n'importe lequel des médicaments suivants, selon la quantité présente, peuvent également interagir avec ce médicament.

Acétaminophène : Possibilité d'hépatotoxicité accrue et probablement de néphrotoxicité.

Adrénocorticoïdes, glucocorticoïdes : Métabolisme hépatique accru ou excrétion d'isoniazide, ou les deux, menant à des concentrations plasmatiques et à une efficacité réduite de l'isoniazide, en particulier chez les acétylateurs rapides.

Alcool : Une consommation quotidienne simultanée d'alcool peut entraîner une incidence accrue d'hépatotoxicité causée par le médicament et le métabolisme accru de l'isoniazide.

Alfentanil : L'utilisation préopératoire ou périopératoire chronique d'isoniazide, un inhibiteur d'enzymes hépatiques, peut réduire la clairance plasmatique et prolonger la durée d'action de l'alfentanil.

Antiacides : Les antiacides peuvent retarder et diminuer l'absorption et les concentrations sériques de l'isoniazide administré par voie orale.

Anticoagulants : Peuvent entraîner un effet anticoagulant accru en raison de l'inhibition du métabolisme enzymatique des anticoagulants.

Benzodiazépines : L'isoniazide peut réduire le métabolisme hépatique des benzodiazépines.

Carbamazépine : L'isoniazide peut augmenter les concentrations sériques de carbamazépine et la toxicité de celle-ci.

Fromage (suisse, Cheshire) ou poisson (thon, demi-bec blanc, sardinelle) : rougeurs ou démangeaisons de la peau, sensation de chaleur, rythme cardiaque rapide ou cœur battant très fort, transpiration, frissons ou sensation de peau moite et froide, céphalée, sensation ébrieuse, dus à l'inhibition de la monoamine-oxydase et de la diamine-oxydase plasmatiques par l'isoniazide.

Cyclosérine : Provoque une plus grande fréquence d'effets sur le système nerveux central tels que des étourdissements ou de la somnolence.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

Les symptômes de surdosage se produisent habituellement dans les 30 minutes à trois heures suivant l'ingestion du médicament. Le surdosage par l'isoniazide a produit de la nausée, des vomissements, des étourdissements, de la dysarthrie, une vision floue et des hallucinations visuelles, y compris des couleurs vives et des motifs bizarres. Lors d'un surdosage important, il faut s'attendre à une détresse respiratoire et à une dépression du SNC, à un état passant rapidement de la stupeur au coma profond, en plus de crises réfractaires graves. L'acidose métabolique, l'acétonurie et l'hyperglycémie ont été observées. S'il n'est pas traité, ou traité adéquatement, le surdosage par l'isoniazide peut entraîner la mort. Les crises induites par l'isoniazide semblent associées à des concentrations réduites d'acide γ -aminobutyrique dans le SNC, résultant probablement de l'inhibition par l'isoniazide de l'activité du phosphate-5 de pyridoxal dans le cerveau.

Traitement

Pour traiter le surdosage par l'isoniazide, il convient de dégager les voies respiratoires et d'établir rapidement un échange respiratoire adéquat. Les crises peuvent être maîtrisées par l'administration par voie intraveineuse de diazépam ou de barbituriques d'action brève et de doses de chlorhydrate de pyridoxine égales à la quantité d'isoniazide ingérée. En général, un à quatre grammes de chlorhydrate de pyridoxine sont administrés par voie intraveineuse suivis d'un gramme par voie intramusculaire toutes les 30 minutes jusqu'à l'administration de la dose complète. Si les crises sont maîtrisées et que le surdosage est récent, dans les deux à trois dernières heures, il faut faire un lavage d'estomac et procéder aux déterminations des gaz du sang, des électrolytes sériques, du glucose et de l'azote uréique du sang. Il convient de déterminer le groupe sanguin des patients et d'étudier les compatibilités sanguines au cas où l'hémodialyse serait requise. L'administration par voie intraveineuse de bicarbonate de soude doit être envisagée pour maîtriser l'acidose métabolique et il faut répéter l'opération autant de fois que nécessaire ; la dose doit être ajustée en fonction des résultats des épreuves de laboratoire. La pyridoxine a également eu un effet positif pour remédier à l'acidose chez certains patients, probablement en maîtrisant les crises et en freinant l'acidose lactique résultante. La pyridoxine a été efficace pour traiter les crises induites par l'isoniazide ainsi que d'autres modifications de l'état mental associées au surdosage par l'isoniazide. Chez plusieurs patients demeurés comateux suivant le traitement initial des crises par le diazépam et la pyridoxine, l'administration d'une dose supplémentaire de trois à cinq grammes de chlorhydrate de

pyridoxine après 36 à 42 heures de coma a entraîné le réveil complet dans l'intervalle de 30 minutes. Il ne faut pas négliger le fait que l'administration de doses élevées de pyridoxine peut entraîner des réactions neurologiques indésirables lorsque le médicament est utilisé dans le traitement des crises causées par l'isoniazide ou du coma, ou des deux à la fois. Il faut entreprendre la diurèse forcée dès que possible suivant le surdosage par l'isoniazide pour accélérer l'élimination du médicament par les reins et la poursuivre plusieurs heures après l'amélioration clinique pour assurer l'élimination complète du médicament et éviter la rechute. On doit surveiller la consommation et l'élimination des liquides. Dans les cas graves, l'hémodialyse ou, si l'hémodialyse n'est pas possible, la dialyse péritonéale devrait être utilisée en association à la diurèse forcée. De plus, il convient de prendre des mesures de protection contre l'hypoxie, l'hypotension et la pneumonie de déglutition.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

L'isoniazide est administré par voie orale soit en comprimés ou en sirop.

Traitement de la tuberculose

Dans le traitement de la tuberculose clinique et d'autres maladies mycobactériennes, l'isoniazide ne doit pas être administré seul, et le traitement doit durer suffisamment longtemps pour éviter la rechute.

Chez l'adulte, la posologie habituelle de l'isoniazide dans le traitement de la tuberculose est de 5 à 10 mg/kg de poids corporel une fois par jour jusqu'à une dose maximale de 300 mg par jour. **Les enfants et les nourrissons** tolèrent des doses d'isoniazide plus élevées que les adultes et on peut leur administrer 10 à 20 mg/kg de poids corporel une fois par jour, selon la gravité de la maladie. La dose maximale pour les enfants est de 300 à 500 mg par jour.

Lorsque l'isoniazide est utilisé en association à la rifampine chez les enfants, le fait de limiter la dose d'isoniazide à 10 mg/kg et la dose de rifampine à 15 mg/kg par jour peut réduire au maximum le risque d'hépatotoxicité. Lorsque l'isoniazide est utilisé en association à d'autres médicaments antituberculeux et que ces médicaments sont administrés deux fois par semaine, la posologie habituelle chez l'adulte est 15 mg/kg (jusqu'à 900 mg) deux fois par semaine et la posologie habituelle chez l'enfant est 20 à 40 mg/kg (jusqu'à 900 mg) deux fois par semaine.

Prévention de la tuberculose

Dans le traitement préventif de la tuberculose, l'isoniazide est habituellement administré seul. Le traitement préventif doit habituellement se poursuivre pendant six à 12 mois. **Chez l'adulte, la posologie habituelle** de l'isoniazide dans le traitement préventif est de 300 mg une fois par jour.

Les enfants et les nourrissons reçoivent en tant que traitement préventif 10 à 15 mg/kg d'isoniazide (jusqu'à 300 mg) une fois par jour.

RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

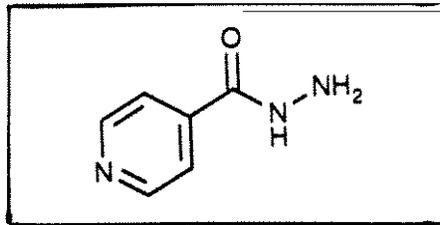
Substance du médicament

Isoniazide, USP

- 1) acide 4-pyridinecarboxylique
- 2) isonicotinyl hydrazide

Formule empirique : $C_6H_7N_3O$

Formule développée :



Poids moléculaire : 137,14 g/mol

Propriétés physicochimiques

Description : L'isoniazide est un agent antituberculeux dérivé de l'acide isonicotinique. Ce médicament se présente sous forme de cristaux incolores ou blancs, ou de poudre cristalline blanche.

Solubilité : Solubilité dans l'eau est environ de 125 mg/mL et de 20 mg/mL dans l'alcool à 25 °C.

Stabilité

Les préparations d'isoniazide doivent être protégées contre la lumière, l'air et la chaleur excessive. Les comprimés d'isoniazide doivent être conservés dans des contenants hermétiquement fermés et opaques, à température ambiante contrôlée (15 à 30 °C).

Sirop d'ISOTAMINE : 5 mg : Lorsqu'une dose inférieure à 5 mL ou qui n'est pas un multiple de 5 est prescrite, on peut diluer le sirop dans de l'eau.

On ne doit pas utiliser de sirop comme diluant car l'isoniazide est instable en présence de sucres. Lorsque le sirop est conservé dans des contenants remplis non ouverts à température inférieure à 25 °C, il peut conserver son efficacité pendant un an. Dans le cadre de l'exécution des ordonnances, chaque contenant doit être rempli de façon à représenter tout au plus un mois de traitement.

Composition

Les comprimés d'ISOTAMINE contiennent :

- Isoniazide, USP
- Cellulose microcristalline, NF
- Stéarate de magnésium, NF
- Dioxyde de silice colloïdal, NF

Le sirop d'ISOTAMINE contient :

- Isoniazide, USP
- Parahydroxybenzoate de méthyle, NF
- Parahydroxybenzoate de propyle, NF
- Acide citrique, USP
- Citrate de sodium, USP
- Glycérine, USP
- Essence artificielle et naturelle de fraise

La poudre d'ISOTAMINE contient :

- Isoniazide, USP

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Comprimés d'ISOTAMINE : Chaque comprimé blanc sécable contient : 100 mg d'isoniazide, USP (imprimé ICN 122). Flacons de 100 et 1000.

Comprimés d'ISOTAMINE : Chaque comprimé blanc sécable contient : 300 mg d'isoniazide, USP (imprimé ICN 122). Flacons de 100 et 1000.

Sirop d'ISOTAMINE : Chaque 5 mL de sirop clair à goût de fraise contient : 50 mg d'isoniazide, USP. Flacons de 500 mL.

Poudre d'ISOTAMINE : Chaque bouteille contient 500 g de poudre d'isoniazide, USP.

MICROBIOLOGIE

Activité *in vitro*

L'isoniazide est à la fois tuberculostatique et tuberculocide *in vitro* ; la limite tuberculostatique minimale est de 0,025 à 0,05 mcg/mL. Le médicament ne produit pas immédiatement l'inhibition de la croissance de *M. tuberculosis*, quelle que soit la concentration à laquelle les micro-organismes sont exposés ; la bactérie subit une ou deux divisions avant que l'inhibition de sa multiplication ait lieu. Les effets bactéricides de l'isoniazide ne s'exercent que contre les bacilles tuberculeux sensibles en croissance rapide. Les micro-organismes au repos se remettent à se multiplier lorsqu'ils ne sont plus en contact avec le médicament. L'isoniazide pénètre

promptement dans les cellules et il est efficace contre les bacilles situés à l'intérieur des cellules et dans des milieux de culture. L'isoniazide n'est pas efficace contre la mycobactérie atypique.

Résistance *in vitro*

Les cultures statiques ou proliférantes de *M. tuberculosis* contiennent environ 60 % de micro-organismes sensibles à l'isoniazide et 40 % de micro-organismes résistant à l'isoniazide à un moment donné. À mesure que la multiplication se poursuit, et si le temps de culture est de 24 heures, presque toutes les cellules deviennent sensibles au médicament au cours de cette période. En l'absence de croissance, la prédominance des micro-organismes sensibles n'a pas lieu.

Des subcultures répétées de bacilles tuberculeux exposés à des concentrations croissantes d'isoniazide donnent lieu à des souches qui résistent à des concentrations élevées d'isoniazide. Il ne se produit pas de résistance croisée entre l'isoniazide et l'acide aminosalicylique ni la streptomycine.

Activité *in vivo*

L'isoniazide est efficace dans le traitement de la tuberculose expérimentale chez les animaux. L'infection induite chez les cobayes est maîtrisée par des doses aussi faibles que 1 mg par jour. Les animaux traités ne présentent pas de signes macroscopiques de la maladie, seulement des signes microscopiques minimaux. Les infections produites par le bacille tuberculeux résistant à l'acide aminosalicylique et à la streptomycine sont efficacement maîtrisées par l'isoniazide.

Résistance *in vivo*

Le traitement par l'isoniazide entraîne une grande production de populations de cellules résistantes qui sont peu nombreuses au début dans les lésions des patients atteints de tuberculose. Toutefois, le moment de leur apparition varie beaucoup d'un sujet à l'autre. Les souches de *M. tuberculosis* qui deviennent résistantes de cette manière chez l'Homme ne sont pas pathogènes, ou bien possèdent une moins grande capacité d'envahissement chez les cobayes que les bactéries sensibles mères. Toutefois, elles demeurent pathogènes chez l'Homme. Les bacilles tuberculeux non sensibles à l'isoniazide isolés chez des patients atteints d'une infection active qui n'ont jamais reçu ce médicament sont très pathogènes chez les cobayes, et la réponse au traitement par l'isoniazide est considérablement réduite.

PHARMACOLOGIE

L'isoniazide administré par voie orale ou parentérale est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes une à deux heures après l'ingestion et elles diminuent de moitié ou moins en six heures. L'administration de 8 mg/kg à des enfants produit des concentrations plasmatiques d'au moins 1,6 mg/mL (0,2 à 3,2 mg/mL) chez 97 % des enfants six heures après le début du traitement. Chez certaines personnes, les niveaux tuberculostatiques sont encore décelables dans le sang 24 heures après l'administration d'une dose unique de 3 mg/kg par voie orale ; toutefois, chez de nombreux patients, la quantité de médicament dans le sang est bien inférieure à celle qui est requise pour inhiber les micro-organismes. La pyridoxine n'abaisse pas les concentrations plasmatiques d'isoniazide. L'administration simultanée d'acide

aminosalicylique produit des concentrations plus élevées d'isoniazide actif libre dans le sang en réduisant le degré d'acétylation.

L'isoniazide diffuse rapidement dans tous les liquides et cellules de l'organisme et on le trouve, à diverses concentrations, dans tous les organes du corps humain. On peut déceler une quantité importante du médicament dans le liquide pleural et le liquide ascitique, dans la salive et les fèces. D'importantes concentrations sont présentes dans le liquide céphalo-rachidien des personnes aux méninges normales et chez celles souffrant de méningite tuberculeuse.

L'isoniazide pénètre bien dans le tissu caséux. La concentration de l'agent est au début plus élevée dans le plasma et les muscles que dans les tissus infectés, mais ces derniers retiennent le médicament longtemps en quantité bien supérieure à celle qui est requise pour la bactériostase. La peau renferme une grande quantité d'isoniazide et elle agit comme lieu d'entreposage.

Une proportion de 50 à 79 % d'une dose d'isoniazide est excrétée dans les urines en 24 heures. On retrouve une partie du médicament intact dans les urines, le pourcentage variant d'un patient à un autre. Bien que les principaux produits d'excrétion chez l'Homme soient l'acétylisoniazide et l'acide isonicotinique, on peut également déceler dans les urines une petite quantité d'un conjugué d'acide isonicotinique, probablement la glycine isonicotinyle, un ou plusieurs hydrazones isonicotinyles ainsi qu'une quantité infime de N-méthylisoniazide. On peut diviser les patients en deux groupes distincts en se fondant sur la manière dont ils métabolisent l'isoniazide. Dans un groupe, le médicament au complet est présent dans les urines sous forme d'isoniazide libre et de ses hydrazones, d'acétylisoniazide et d'acide isonicotinique ; dans l'autre, ces composés représentent 38 à 84 % d'une dose de l'agent, et la quantité d'isoniazide libre est supérieure et celle de l'acétylisoniazide est inférieure à celles retrouvées dans le premier groupe. Les patients ont tendance à maintenir un même mode de métabolisme de l'isoniazide et cette tendance n'est pas liée à la dose administrée. L'incidence de névrite périphérique semble être supérieure chez les patients présentant de faibles concentrations urinaires d'acétylisoniazide et chez ceux présentant une concentration élevée d'isoniazide libre. Bien que le dérivé acétyle de l'isoniazide soit dix fois moins toxique environ, il est cent fois moins tuberculostatique que le composé mère.

La vitesse d'acétylation de l'isoniazide semble être déterminée génétiquement. L'acétylation se produit à deux vitesses, « lente » et « rapide ». Les concentrations plasmatiques du médicament dans un grand groupe de patients six heures après l'administration d'une dose par voie orale indiquent une courbe de distribution bimodale. La vitesse d'acétylation n'est pas influencée par le sexe ni par l'âge, mais elle semble être conditionnée par la race ; elle a tendance à être plus lente chez les personnes de race noire et celles de race blanche, plus rapide chez les Inuits et moyenne chez les Orientaux. L'incidence « d'inactivateurs lents » chez les Américains est de 44 à 54 %, alors qu'elle est de 7 à 27 % chez les races plus nordiques.

Six heures après l'administration par voie orale de 4 mg/kg d'isoniazide aux patients inactivateurs lents, les concentrations plasmatiques sont supérieures à 0,8 µg/mL, alors que chez les inactivateurs rapides elles sont de 0,2 µg/mL ou moins. Les concentrations sanguines du dernier groupe après six heures sont d'environ 50 % des valeurs maximales. En général, la concentration d'isoniazide actif dans le sang des acétyleurs rapides est environ le cinquième à la moitié de celle qui est présente chez les acétyleurs lents. Ces derniers ont tendance à contracter

plus souvent des polynévrites et des infections et à connaître un renversement de l'infection plus rapide que les acétyleurs rapides. Il ne semble pas exister de relation entre l'acquisition d'une résistance à l'isoniazide chez les bacilles tuberculeux et le phénotype inactivateur.

BIBLIOGRAPHIE

1. American Hospital Formulary Service: « Antituberculosis Agents », *American Society of Hospital Pharmacists*, 1992, p. 341-363.
2. Bailey, L. C. et Abdou, H., « High-Performance Liquid Chromatographic Analysis of isoniazid and its Dosage Forms », *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1977, vol. 66, n° 4, p. 564-567.
3. Lewin, P. K. et McGreal, D., « Isoniazid toxicity with cerebellar ataxia in a child », *J.Assoc. méd. can.*, 1993, vol. 148, n° 1, p. 49-50
4. Mandell, G. L. et Sande, M. A., « Antimicrobial Agents; Drugs used in the Chemotherapy of Tuberculosis and Leprosy », dans Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8^e édition, Pergamon Press, 1990, p. 1146-1164.
5. Mannisto, P., Mantyla, R., Klinge, E., Nykanen, S., Koponen, A. et Lamminsivu, U., « Influence of various diets on the bioavailability of isoniazid », *J of Antimicrobial Chemotherapy*, 1982, vol. 10, p. 427-434.
6. Martindale, « The Extra Pharmacopoeia: Antimycobacterial Agents », 29^e édition, The Pharmaceutical Press, 1989, p. 546-579.
7. Melander, A., Danielson, K., Hanson, A., Jansson, L., Rerup, C., Schersten, B., Thulin, T. et Wahlin, E., « Reduction of Isoniazid Bioavailability in Normal Men by Concomitant Intake of Food », *Acta Med Scan*, 1976, vol. 200, p. 93-97.
8. Meyers, F. H., Jawetz, E. et Goldfien, A., « Review of Medical Pharmacology: Antituberculosis Drugs », 6^e édition, Lange Medical Publications, 1978, p. 569-573.
9. The Pharmaceutical Codex. Isoniazid. 11^e édition, The Pharmaceutical Press London, 1979, p. 470-472.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrISOTAMINE^{MD}

Isoniazide, USP

Comprimés à 100 mg et 300 mg

Sirop à 10 mg/mL

Poudre

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ISOTAMINE et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'ISOTAMINE.

Pourquoi ISOTAMINE est-il utilisé?

ISOTAMINE est utilisé chez les adultes, les enfants et les nourrissons :

- Avec d'autres médicaments antituberculeux pour traiter les infections tuberculeuses.
- Seul, pour la protection contre l'infection tuberculeuse.

Les médicaments antibactériens comme l'ISOTAMINE traitent seulement les infections bactériennes. Ils ne doivent pas être utilisés pour traiter les infections virales.

Comment ISOTAMINE agit-il ?

ISOTAMINE contient de l'isoniazide, un antibiotique qui tue les bactéries causant la tuberculose.

Quels sont les ingrédients d'ISOTAMINE ?

Ingrédients médicinaux : isoniazide

Ingrédients non médicinaux :

Comprimés : cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, stéarate de magnésium.

Sirop : acide citrique, USP, citrate de sodium USP, essence artificielle et naturelle de fraise, glycérine, USP, parahydroxybenzoate de méthyle, NF, parahydroxybenzoate de propyle, NF

ISOTAMINE est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés : 300 mg

Sirop : 50 mg/5 mL

Ne prenez pas ISOTAMINE si vous :

- Êtes allergique à l'isoniazide ou à tout autre ingrédient d'ISOTAMINE
- Avez une maladie du foie ;

Avez un antécédent de maladie du foie causé par ISOTAMINE B 300 ou tout autre médicament similaire

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ISOTAMINE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- Avez des problèmes de foie
- Êtes enceintes ou planifiez l'être
- Allaites ou planifiez d'allaiter
- Avez des problèmes d'alcool ou souffrez d'alcoolisme
- Avez souffrez d'attaque ou de crises
- Avez le VIH
- Avez le diabète
- Avez un poids insuffisant ou êtes sous-alimentés
- Avez des engourdissements, et/ ou des picotements dans les bras ou les jambes (neuropathie périphérique)

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ISOTAMINE :

- Médicaments anti-convulsifs-comme la carbamazépine, la primidone ou la phénytoïne
- Gel d'hydroxyde d'aluminium, un antiacide utilisé pour traiter les brûlures d'estomac, ou tout autres antiacides
- Autres antibiotiques utilisés pour traiter la tuberculose comme la cyclosérine et la rifampicine
- Disulfirame utilisé pour traiter l'alcoolisme
- Kétoconazole utilisé pour traiter les infections antifongiques
- Acétaminophène utilisé pour traiter la douleur et la fièvre
- Alfentanil pour contrôler la douleur.
- Corticoïdes utilisés pour traiter l'inflammation
- Benzodiazépines pour traiter l'anxiété ou l'insomnie.
- Diazépam utilisé pour traiter l'anxiété et d'autres problèmes de santé mentale
- Éclaircisseur du sang pour prévenir les caillots
- Théophyllines utilisées pour traiter les problèmes respiratoires
- Fromage (suisse, Cheshire)
- Poissons (thon, demi-bec blanc, sardinelle)
- Alcool

Comment prendre ISOTAMINE :

- ISOTAMINE (comprimés et sirop) doivent être prises à intervalles réguliers, de préférence après les repas.
- Même si vous vous sentez mieux avant la fin du traitement, ISOTAMINE doit être pris tel que prescrit.
- N'arrêtez pas l'ISOTAMINE sans avoir consulté votre professionnel de la santé.
- Une utilisation incorrecte ou excessive d'ISOTAMINE pourrait causer la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par ISOTAMINE (résistance). Dans ce cas, ISOTAMINE ou tout autre médicament contenant de l'isoniazide pourrait ne plus être efficace pour vous dans l'avenir.
- Ne partagez pas votre médicament avec d'autres personnes.

Dose habituelle

Traitement de la tuberculose (traitement avec d'autre antituberculeux)

Adultes : Votre médecin vous indiquera la quantité d'ISOTAMINE à prendre selon votre poids corporel jusqu'à une dose maximale de 300 mg par jour.

Enfants et nourrissons : Votre médecin vous indiquera la quantité d'ISOTAMINE à donner à votre enfant selon leur poids corporel jusqu'à une dose maximale de 300-500 mg par jour.

Pour protéger contre une infection soit la tuberculose

Adultes : 300 mg par jour

Enfants et nourrissons : Votre médecin vous indiquera la quantité d'ISOTAMINE à donner à votre enfant selon leur poids corporel jusqu'à une dose maximale de 300 mg par jour.

Le traitement peut se poursuivre de 6 à 12 mois.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop d'ISOTAMINE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Les symptômes d'un surdosage lors de l'administration par voie orale peuvent inclure :

- Nausée
- Vomissements
- Étourdissements
- Trouble de la parole
- Vision brouillée
- Hallucinations visuelles (incluant de couleurs vives et des formes bizarres)

Le surdosage peut causer des comas et des convulsions

Dose oubliée :

Si vous oubliez d'utiliser ISOTAMINE tel que prescrit, prenez-le dès que vous vous en apercevez.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ISOTAMINE ?

Ceux-ci ne sont pas tous les effets secondaires que vous pouvez expérimentez lors de la prise d'ISOTAMINE. Si vous expérimentez tous effets secondaires, contactez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- Nausée
- Vomissements
- Douleurs à l'estomac
- Bouche sèche
- Grossissement des seins chez les hommes
- Contractions musculaires
- Bourdonnement dans l'oreille
- Étourdissements

ISOTAMINE peut causer des résultats de tests sanguins anormaux. Votre professionnel de la santé décidera quand vous effectuez des tests sanguins et pourra interpréter vos résultats.

Effets secondaires graves			
Symptôme / effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des conseils médicaux sans tarder
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Neuropathie périphérique : Engourdissements, et/ou des picotements dans les bras ou les jambes		✓	
Problèmes de foie pouvant conduire à la mort: fatigue, faiblesse, perte d'appétit, douleurs à l'estomac, nausée, vomissement, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée			✓

Problèmes aux yeux: perte de vision dans un ou les deux yeux, douleurs dans les yeux qui s'accroissent lors de mouvement des yeux, ne pas voir les couleurs correctement			✓
Psychose toxique: changement d'humeur (anxiété et/ou dépression), trouble du sommeil, nausée, vomissements, hallucinations (entendre ou voir des choses qui ne sont pas réelles), convulsions			✓
Encéphalopathie toxique: perte de mémoire, changement de personnalité, irritabilité, dépression, difficulté à se concentrer, mouvements involontaires, fatigue, faiblesse dans les bras, convulsions			✓
Réactions allergiques : éruption, urticaire, enflure du visage, lèvres, langue ou gorge, difficulté à respirer ou avaler, enflure des ganglions lymphatiques, fièvre			✓
Convulsions ou crises			✓
Diminution du nombre de plaquettes : bleues, saignements, fatigue et faiblesse		✓	
Anémie: fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		✓	
Augmentation de sucre dans le sang : urination fréquente, soif et faim	✓		

Syndrome rhumatismal et syndrome lupoïde: douleurs articulaires, douleur musculaire, fatigue, éruptions, fièvre, enflure des ganglions lymphatiques		✓	
Rétention urinaire (chez les hommes) : inhabilité d'uriner, urine très peu abondante		✓	

Ceux-ci ne sont pas tous les effets secondaires que vous pouvez expérimentez lors de la prise d'ISOTAMINE. Si vous expérimentez tous effets secondaires, contactez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; où
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conserver entre 15 et 30 °C.
- Garder hermétiquement fermés, dans un contenant sensible à la lumière.
- Garder hors de la portée de et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'ISOTAMINE, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), ou en téléphonant au 1-800-361-4261.

Le présent dépliant a été rédigé par Bausch Health, Canada Inc.

Dernière révision : 07 décembre 2020