

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nicotibine 300 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 300 mg d'isoniazide.

Contient lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Utilisation curative

L'isoniazide est actif dans toutes les formes de tuberculose causées par des *Mycobacterium tuberculosis* sensibles.

Dans les formes actives, il doit s'utiliser en association avec la rifampicine et/ou d'autres antituberculeux.

Utilisation chimioprophylactique

En monothérapie, l'isoniazide est indiqué en tant que thérapie chimioprophylactique préventive :

- chez les personnes présentant un risque accru d'infection après avoir été en contact avec des personnes contaminées par le bacille de la tuberculose (cercle familial ou autres), mais ne présentant encore aucune infection démontrable ;
- chez les personnes présentant une contamination démontrable mais ne présentant encore aucun symptôme manifeste de la maladie ;
- chez les personnes ayant une réaction positive à la tuberculine s'accompagnant de la découverte fortuite d'anomalies pulmonaires non actives indiquant une tuberculose antérieure ;
- chez les patients ayant eu une tuberculose antérieure ou présentant une réaction positive à la tuberculine, et ayant un risque accru de réactivation de leur tuberculose. Par exemple : personnes recevant un traitement prolongé par glucocorticoïdes, en cas de thérapie immunosuppressive, personnes ayant une maladie hématologique telle qu'une leucémie ou la maladie de Hodgkin, personnes ayant un diabète sévère, patients atteints de silicose et patients ayant subi une gastrectomie.
- enfin, chez les patients présentant une réaction positive à la tuberculine mais sans signes de tuberculose active : instaurer un traitement par isoniazide chez les patients de plus de 6 ans et de moins de 35 ans. Chez les patients âgés, évaluer le risque d'hépatite par rapport au risque d'évolution éventuelle en tuberculose active.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pour le traitement de la tuberculose active

La durée du traitement dépend de la sévérité de la maladie et de la posologie appliquée en association ou non avec d'autres antituberculeux efficaces.

Si les bacilles deviennent résistants, remplacer l'isoniazide par des antituberculeux actifs sur la souche de *Mycobacterium tuberculosis* à traiter.

Adultes :

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

Population pédiatrique :

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

Pour le traitement préventif

Adultes :

300 mg/jour, en une seule prise à jeun.

Population pédiatrique : 10 mg/kg, en une seule prise à jeun (jusqu'à maximum 300 mg/jour).

Mode d'administration

Voie orale.

Administrer l'isoniazide pendant une période suffisamment longue car un arrêt prématuré du traitement induit un risque de récurrence.

Pendant le traitement de la tuberculose, des germes résistants peuvent apparaître, ce qui nécessite le passage à un traitement par un autre antituberculeux actif.

Il est recommandé d'administrer simultanément de la pyridoxine (vitamine B6) (entre 10 et 50 mg par jour) aux personnes présentant une dénutrition et aux sujets prédisposés à une neuropathie périphérique tels que les alcooliques, les diabétiques, ou personnes souffrant de HIV ou insuffisance rénale.

Chez les sujets acétyleurs lents, la dose quotidienne est d'environ 3 mg/kg.

Diminuer la posologie en cas d'insuffisance rénale sévère.

4.3 Contre-indications

L'isoniazide est contre-indiqué en cas de :

- hépatite aiguë de toute origine,
- patients ayant présenté des troubles sévères de la fonction hépatique suite à l'administration d'isoniazide ou une réaction immuno-allergique telle qu'une fièvre, des frissons et des douleurs articulaires,
- hypersensibilité à l'isoniazide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Même après plusieurs mois de traitement, la prise d'isoniazide peut induire une hépatite sévère et parfois même fatale.

Le risque de développer une hépatite est lié à l'âge.

Le risque d'hépatite augmente en cas de consommation quotidienne d'alcool.

On ne connaît aucune donnée précise concernant les chiffres exacts de mortalité secondaire aux hépatites induites par l'isoniazide. Il est donc nécessaire de surveiller très étroitement les patients et de les examiner chaque mois.

Chez 10 à 20 % des patients, les taux de transaminases augmentent durant les premiers mois du traitement mais cet effet peut également survenir à tout autre moment.

Normalement, les taux enzymatiques reviennent à leurs valeurs normales malgré la poursuite du traitement, mais dans quelques cas, une atteinte hépatique progressive survient.

Avertir les patients qu'ils doivent mentionner immédiatement les premiers symptômes d'hépatite tels qu'une fatigue, une faiblesse, une sensation de malaise, une anorexie, des nausées ou des vomissements.

En cas de survenue de ces symptômes ou d'apparition de signes suggestifs d'une altération de la fonction hépatique, arrêter l'administration d'isoniazide car dans ce cas, l'utilisation prolongée du médicament peut provoquer une atteinte hépatique encore plus sévère.

Les patients tuberculeux doivent recevoir un traitement adapté avec d'autres antituberculeux.

Lorsque l'isoniazide doit être administré à nouveau, ne le faire que si les symptômes et les anomalies biologiques ont disparu.

Lorsque le médicament est administré à nouveau, débiter avec des doses très faibles doses qui sont progressivement augmentées. Arrêter immédiatement et définitivement le traitement en cas de nouvelle atteinte hépatique.

Différer le traitement préventif chez les patients avec une affection hépatique aiguë.

Réaliser un examen ophtalmologique avant l'instauration d'un traitement par isoniazide, puis le répéter à intervalles réguliers, même en l'absence d'effets toxiques sévères.

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCARs) telles que déjà mentionnées à la rubrique 4.8 du RCP: le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) > et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), pouvant engager le pronostic vital ou être mortelles, ont été rapportées en lien avec le traitement par Nicotibine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, Nicotibine doit être arrêté immédiatement et un traitement de substitution doit être envisagé. Si le patient a présenté une réaction grave telle qu'un SSJ, une NET, un DRESS ou une PEAG associé à l'utilisation de Nicotibine, ce traitement ne doit à aucun moment être repris par ce patient.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions indésirables avec des médicaments antituberculeux

En cas d'administration de rifampicine pendant le traitement par isoniazide, l'hépatotoxicité de l'isoniazide peut augmenter (accélération de la formation des métabolites toxiques de l'isoniazide).

Au cours de cette association classique, par mesure de prudence, il est conseillé d'assurer une surveillance clinique et biologique.

En cas d'hépatite, arrêter l'administration d'isoniazide.

En cas d'association d'isoniazide et de pyrazinamide, on observe une addition des effets hépatotoxiques ; dans ce cas, assurer une surveillance clinique et biologique.

L'isoniazide inhibe la multiplication du BCG ; le vaccin BCG n'est donc pas efficace lorsqu'on l'administre pendant le traitement par ce médicament.

Interactions indésirables avec des antiépileptiques

L'isoniazide inhibe le métabolisme hépatique de la phénytoïne et de la carbamazépine, ce qui induit une augmentation des taux plasmatiques de phénytoïne ou de carbamazépine ainsi qu'une toxicité chez certains patients.

Les patients recevant simultanément de l'isoniazide avec de la phénytoïne ou de la carbamazépine doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter une intoxication à la phénytoïne ou à la carbamazépine ; si nécessaire, réduire la dose de l'antiépileptique.

Interactions avec des anesthésiques halogénés volatiles

Renforcement de l'effet hépatotoxique de l'isoniazide (avec augmentation de la formation des métabolites toxiques de l'isoniazide). Par mesure de prudence, en cas d'intervention planifiée, le traitement par isoniazide doit donc être arrêté une semaine avant l'intervention et n'être repris qu'après 15 jours.

Interactions indésirables avec d'autres médicaments

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.

Chez les patients recevant simultanément de l'isoniazide et du disulfiram, des troubles de la coordination et des épisodes de psychose ont été mentionnés, probablement suite à une perturbation du métabolisme de la dopamine ; l'administration concomitante de ces deux médicaments doit donc être évitée.

En cas d'administration concomitante d'isoniazide et de lévodopa, les symptômes de la maladie de Parkinson peuvent s'aggraver, probablement car l'isoniazide inhibe la dopa décarboxylase, tant au niveau central que périphérique.

La prednisolone et la prednisonne accélèrent la métabolisation de l'isoniazide. Il faut donc en tenir compte et adapter la dose.

En cas d'utilisation concomitante d'isoniazide et d'itraconazole, une diminution importante des concentrations sériques – et donc également de l'efficacité – de l'itraconazole peut survenir.

Interactions utiles

Chez les personnes présentant une dénutrition et chez les sujets prédisposés à une neuropathie périphérique tels que les alcooliques, les diabétiques ou personnes souffrant de HIV ou insuffisance rénale, il est indiqué d'administrer l'isoniazide avec de la pyridoxine (10 à 50 mg par jour).

Interférence avec certains aliments

La résorption de l'isoniazide se modifie négativement si l'on prend Nicotibine après le repas. Nicotibine doit donc se prendre à jeun.

De plus, éviter certains aliments :

- contenant des tyramines (p. ex. certains fromages, vins rouge) : l'isoniazide peut notamment présenter une activité comparable à celle des inhibiteurs de la monoamine oxydase.
- Contenant des histamines (p. ex. poissons tropicaux) : l'isoniazide inhibe la diamine-oxydase, ce qui induit des symptômes tels que des céphalées, des sueurs, une rougeur ou une hypotension.

Interférence avec des tests biologiques

On a constaté que l'isoniazide induit des résultats faussement positifs avec des solutions de sulfate de cuivre (réactif du Clinitest) au cours de la détermination des taux urinaires de glucose.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Ne prescrire l'isoniazide pendant la grossesse que si cela s'avère indiqué du point de vue thérapeutique.

Des études réalisées chez l'animal ont démontré que chez le rat et le lapin, l'administration orale d'isoniazide pendant la gestation peut induire un effet embryocide, même si aucune anomalie congénitale attribuable à la prise d'isoniazide n'a été observée au cours des études de reproduction réalisées chez des espèces de mammifères (souris, rat, lapin).

Évaluer les bénéfices d'un traitement préventif en fonction des risques éventuels pour le fœtus.
Si possible, n'instaurer le traitement préventif qu'après l'accouchement.

L'isoniazide traverse la barrière placentaire et s'élimine dans le lait maternel. Les nouveau-nés et les enfants allaités dont la mère a été/est traitée par isoniazide doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter les éventuels effets indésirables.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Bien informer le patient concernant les éventuels effets indésirables de l'isoniazide sur le système nerveux (voir rubrique 4.8). Ces effets indésirables peuvent avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Ces activités sont déconseillées si ces effets indésirables surviennent.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont mentionnés ci-dessous par classe de systèmes d'organes. Les effets indésirables peuvent survenir selon les fréquences suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux exercés sur le système nerveux et sur le foie.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Agranulocytose, anémie hémolytique, sidéroblastique ou aplasique, thrombocytopénie et éosinophilie.
Lymphadénopathie.

Vascularite : indéterminée

Affections du système nerveux :

L'effet toxique le plus fréquent est le développement de neuropathies périphériques. Il est lié à la dose et survient plus fréquemment chez les personnes présentant une dénutrition et chez les sujets prédisposés aux névrites (p. ex. alcooliques, diabétiques et ou personnes souffrant de HIV ou insuffisance rénale) ; la réaction est généralement précédée d'une insensibilité au niveau des pieds et des mains. L'incidence est plus élevée chez les sujets « acétyleurs lents ».

D'autres effets neurotoxiques, généralement peu fréquents aux doses habituelles, sont : ataxia, convulsions, encéphalopathie toxique, névrite et atrophie optique, troubles de la mémoire et psychose toxique.

Affections gastro-intestinales :

Nausées, vomissements, douleurs épigastriques. Un seul cas de pancréatite survenu en cas de réintroduction du traitement par isoniazide après une interruption de la prise.

Pancréatite : indéterminée

Affections nutritionnelles et métaboliques :

Déficiences de pyridoxine, pellagre : pas connu

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Hypersensibilité à l'isoniazide, se manifestant principalement sous la forme d'une éruption cutanée s'accompagnant d'une fièvre (morbilliforme, maculopapulaire, purpura ou dermatite exfoliative).

Syndrome de Stevens-Johnson.

Nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, DRESS) : rare

Pustulose exanthématique aiguë généralisée : fréquence indéterminée

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Elles se manifestent sous la forme d'arthralgies et de syndromes de type rhumatismal et de type lupus érythémateux disséminé (avec ou sans vascularite).

Syndrome de type lupus : fréquence indéterminée

Affections hépatobiliaires :

Augmentation des taux sériques de transaminases (SGOT, SGPT), augmentation de la bilirubinémie, bilirubinurie, ictère et parfois hépatite très sévère pouvant s'avérer fatale dans quelques cas.

Hépatite : rare

Les symptômes les plus fréquents sont : anorexie, nausées, vomissements, fatigue, sensation de malaise et faiblesse.

Chez 10 à 20 % des personnes ayant pris de l'isoniazide, une élévation légère et transitoire des taux sériques de transaminases a été observée.

L'anomalie survient normalement durant les 4 à 6 premiers mois du traitement, mais peut également survenir à tout moment pendant le traitement.

Dans la majorité des cas, les taux enzymatiques reviennent à la normale sans nécessiter l'arrêt du traitement.

Dans quelques rares cas, une altération hépatique progressive survient et s'accompagne des symptômes qui y sont associés. Dans ces cas, arrêter immédiatement l'administration du médicament. Plus l'âge est avancé, plus la fréquence de l'atteinte hépatique progressive augmente. Elle est rare chez les patients de moins de 20 ans, mais survient chez 2,3 % des patients de plus de 50 ans.

Des réactions médicamenteuses avec éosinophilie et des symptômes systémiques (DRESS) ont été observées avec une fréquence rare.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance – Boîte postale 97 – B- 1000 Bruxelles Madou – website : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage d'isoniazide induit des nausées, des vomissements, des étourdissements, une mauvaise articulation des mots, des troubles de la vision et des hallucinations visuelles.

Les symptômes d'un surdosage surviennent généralement dans les 30 minutes à 3 heures suivant l'ingestion du médicament.

En cas de surdosage important, une dyspnée, une dépression du SNC, évoluant rapidement d'un état stuporeux vers un coma, des convulsions sévères non contrôlables, une acidose métabolique, une acétonurie et une hyperglycémie sont survenus.

Un surdosage d'isoniazide peut s'avérer fatal s'il est non traité ou traité de manière inadéquate.

On suppose que les convulsions induites par l'isoniazide surviennent suite à une réduction des concentrations d'acide gamma-amino-butérique (GABA) au niveau du SNC, ce qui est probablement dû à l'inhibition de l'activité de la pyridoxine-5-phosphate induite par l'isoniazide dans le cerveau.

Traitement

Pendant le traitement d'un surdosage d'isoniazide, libérer les voies aériennes et veiller immédiatement à assurer un métabolisme respiratoire adéquat.

Il est possible de contrôler les convulsions par l'administration I.V. de diazépam ou de barbituriques à courte durée d'action ainsi que par l'administration d'une dose de chlorhydrate de pyridoxine égale à la dose ingérée d'isoniazide.

On administre généralement 1 à 4 g de chlorhydrate de pyridoxine par voie I.V., puis une dose d'1 g par voie I.M. toutes les 30 minutes jusqu'à ce que toute la dose ait été administrée.

Déterminer un dosage des gaz sanguins, réaliser un ionogramme, mesurer la glycémie et les taux d'urée.

Lorsqu'une hémodialyse s'avère nécessaire, réaliser un typage sanguin et un test de compatibilité croisée pour déterminer la compatibilité rhésus.

Administer du bicarbonate de sodium par voie I.V. afin de contrôler l'acidose métabolique et répéter l'administration si cela s'avère nécessaire ; adapter la posologie en fonction des résultats des tests biologiques. Chez certains patients, la pyridoxine exerce un effet bénéfique pour contrôler l'acidose, probablement secondaire au contrôle des convulsions et de l'acidose lactique qui en résultent.

Débuter dès que possible une diurèse osmotique forcée afin d'augmenter la clairance rénale du médicament et la poursuivre plusieurs heures après l'amélioration clinique afin d'assurer la clairance rénale complète du médicament et prévenir les rechutes.

Contrôler les apports et les pertes de liquides.

Dans les cas très sévères, utiliser une hémodialyse ou une dialyse péritonéale si l'hémodialyse est impossible, en association avec une diurèse forcée.

De plus, prendre également des mesures de protection contre l'hypoxie, l'hypotension et la pneumonie par aspiration.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antituberculeux, groupe des hydrazides, code ATC : J04AC01.

Le mécanisme d'action de Nicotibine n'est pas totalement éclairci et repose probablement sur une interférence spécifique au niveau de certaines phases du métabolisme bactérien (synthèse de l'acide mycolique), qui induit une inhibition de la croissance normale du bacille de la tuberculose.

Situation

Nicotibine est un médicament antituberculeux bactéricide de premier choix.

Spectre

L'isoniazide ne présente qu'une activité puissante et spécifique contre les mycobactéries. Les mycobactéries atypiques sont généralement résistantes.

« In vitro » et « in vivo », l'isoniazide est actif contre *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* et certaines souches de *M. kansasii*.

In vitro, la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour la plupart des bactéries sensibles est comprise entre 0,02 et 0,2 mcg/ml en milieu de Löwenstein-Jensen.

Pour des souches de *M. tuberculosis*, une résistance naturelle ou acquise à l'isoniazide a été démontrée, tant en milieu in vitro qu'in vivo.

Lorsqu'on utilise l'isoniazide en monothérapie dans le traitement d'une tuberculose clinique, on assiste au développement rapide de souches résistantes de bactéries initialement sensibles.

Cependant, étant donné que le médicament n'est utilisé seul qu'en cas de traitement préventif, l'apparition d'une résistance ne constitue pas un problème majeur.

Étant donné qu'en cas de traitement d'une tuberculose clinique, l'isoniazide s'administre en association avec d'autres antituberculeux, il est possible de ralentir ou d'empêcher l'apparition de souches résistantes. Il n'existe apparemment aucune résistance croisée entre l'isoniazide et les autres antituberculeux.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Nicotibine subit une absorption rapide et complète. La vitesse et le degré d'absorption diminuent lorsqu'on le prend avec des aliments. Le pic sérique est atteint entre la première et la deuxième heure. Les taux sériques se réduisent de moitié dans les 1 à 6 heures suivant la prise, en fonction de la vitesse d'acétylation. La vitesse d'acétylation est génétiquement déterminée.

L'isoniazide se diffuse très bien dans tous les tissus biologiques et liquides corporels (salive, expectorations, selles). Il traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le lait maternel où les concentrations obtenues sont égales à celles du sérum. Il s'élimine de l'organisme par les selles, la salive, les expectorations et l'urine où l'on retrouve 50 à 70 % de la quantité administrée pendant les 24 premières heures, sous la forme de métabolites inactifs et sous forme active inchangée.

Le métabolisme s'effectue principalement par acétylation et déshydratation. La vitesse d'acétylation est variable, ce qui permet de distinguer les patients « acétyleurs lents » et « acétyleurs rapides ». Après l'administration de doses similaires, les taux sériques sont plus élevés chez les acétyleurs lents.

Les métabolites formés n'ont aucune activité antituberculeuse et sont généralement moins toxiques que l'isoniazide.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune donnée fournie.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté, talc, stéarate de magnésium, amidon de maïs.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

Ne pas dépasser la date de péremption mentionnée sur l'emballage (EXP. : date de péremption). La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Alu).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BePharBel Manufacturing
13 Rue du Luxembourg
B-6180 COURCELLES

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE070296

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 1/01/1975
Date de renouvellement de l'autorisation : 08/01/2005

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10/2025

Date d'approbation : 12/2025