

RIMIFON 50 mg

FORMES ET PRÉSENTATIONS

Comprimé.

Comprimé rond, plat, sensiblement blanc, de 6 mm de diamètre, gravé « R » sur une face.

COMPOSITION

Isoniazide.....
50,0 mg

Pour un comprimé.

Excipients :

Lactose monohydraté, amidon de maïs, stéarate de magnésium.

INDICATIONS

RIMIFON 50 mg, comprimé est indiqué chez les adultes et chez les enfants dans les situations suivantes (voir rubriques [Posologie et mode d'administration](#), [Mises en garde et précautions d'emploi](#) et [Pharmacodynamie](#)) :

- Traitement curatif de la tuberculose active pulmonaire et extra-pulmonaire.
- Traitement de la primo-infection tuberculeuse.
- Chimio prophylaxie de la tuberculose selon les recommandations en vigueur.
- Traitement des infections à mycobactéries atypiques, en particulier à *Mycobacterium kansasii* et autres infections à *Mycobacterium* en fonction de la sensibilité déterminée par la C.M.I.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibiotiques.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Il convient de toujours se référer aux recommandations thérapeutiques concernant le choix des schémas posologiques chez les adultes et les enfants (compte tenu de l'âge et du poids corporel des patients), la durée de traitement et la stratégie des associations thérapeutiques.

Posologie

Patients présentant une fonction rénale normale

Adultes

4-5 mg/kg/jour, en une administration quotidienne, sans dépasser la dose maximale de 300 mg par jour.

Population pédiatrique

10 (10-15) mg/kg/jour, en une administration quotidienne, chez l'enfant à partir de l'âge de 6 ans, sans dépasser la dose maximale de 300 mg par jour.

Les doses les plus élevées sont recommandées pour le traitement des formes sévères de la maladie.

Ces posologies peuvent nécessiter d'être ajustées au cas par cas en tenant compte des facteurs pouvant influencer la pharmacocinétique des médicaments (statut nutritionnel, maturité enzymatique,...).

RIMIFON 50 mg comprimé n'est pas une forme adaptée au traitement des enfants âgés de moins de 6 ans. La prise de comprimé est déconseillée chez l'enfant âgé de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse route.

Insuffisance hépatique

L'isoniazide doit être administré avec précaution et sous étroite surveillance en cas d'insuffisance de la fonction hépatique (voir rubrique [Mises en garde et précautions d'emploi](#)).

En cas d'insuffisance hépatique sévère, le traitement par isoniazide est contre-indiqué (voir rubrique [Contre-indications](#)).

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min), l'isoniazide doit être administré avec précaution.

Chez les patients dialysés, l'isoniazide doit être administré en fin de séance.

Mode d'administration

Voie orale.

Avaler les comprimés avec un verre d'eau, en une prise quotidienne, le matin à jeun, en respectant une durée de 30 minutes avant la prise d'aliments.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'isoniazide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique [Composition](#),
- Insuffisance hépatique sévère.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le patient doit être informé de l'importance de ne pas interrompre le traitement.

Crises convulsives

L'isoniazide seul peut provoquer des crises convulsives en cas de surdosage (acétyleurs lents) ou sur un terrain prédisposé. Une surveillance étroite et l'administration concomitante d'anticonvulsivants sont essentielles, en cas de risque.

Hépatotoxicité

La toxicité hépatique de l'isoniazide peut être observée en particulier au cours des trois premiers mois de traitement, et surtout en cas d'association avec la rifampicine et le pyrazinamide. L'hépatotoxicité peut être accrue en association avec d'autres médicaments (voir rubrique [Interactions](#)).

L'hépatotoxicité doit entraîner une surveillance régulière de la fonction hépatique : bilan initial, dosage hebdomadaire le premier mois, puis mensuel les mois suivants des transaminases, ou d'autres tests de cytolysse.

L'utilisation de l'isoniazide doit être étroitement surveillée chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique, une maladie hépatique chronique dont l'alcoolisme.

Une élévation modérée du taux des transaminases (< 3 fois la limite supérieure de la normale) ne constitue pas en soi un motif d'interruption du traitement ; la décision doit plutôt être prise après avoir répété les tests de la fonction hépatique, après avoir pris en compte l'évolution des taux et les avoir interprétés par rapport à l'état clinique du patient.

Si l'augmentation du taux des transaminases est plus importante (≥ 3 fois la limite supérieure de la normale), si des signes cliniques d'atteinte hépatique sont détectés (tels la fatigue, des malaises, une anorexie, des nausées ou des vomissements, un ictère), il est nécessaire d'arrêter immédiatement le traitement.

Il est important d'informer les patients de ces signes ou symptômes évocateurs.

Neuropathies périphériques

Il convient de pratiquer un examen clinique neurologique régulier.

Une attention particulière est requise chez les patients éthyliques.

L'apport en pyridoxine (vitamine B6) est à considérer chez les patients à risque de neuropathie ou ayant un déficit en pyridoxine. La pyridoxine doit être administrée selon les recommandations thérapeutiques.

Névrites optiques

Il a été rapporté des cas de névrites optiques chez les patients traités par isoniazide (voir rubrique [Effets indésirables](#)). Ce risque est d'autant plus à considérer en cas d'association avec l'éthambutol ou en cas d'association avec un anti-TNF alpha.

Hypersensibilité

Des cas de syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) ont été signalés lors de traitements en association avec la rifampicine (voir rubrique [Effets indésirables](#)).

Associations médicamenteuses

L'isoniazide est déconseillé en association avec la carbamazépine et en association avec le disulfirame (voir rubrique [Interactions](#)).

Alcool

Les patients traités par isoniazide doivent s'abstenir de consommer de l'alcool.

Excipient

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

D C INTERACTIONS

Associations déconseillées

+ Carbamazépine

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique.

+ Disulfirame

Troubles du comportement et de la coordination.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants

Diminution de l'absorption digestive de l'isoniazide.

Prendre les topiques gastro-intestinaux ou les antiacides, adsorbants à distance de l'isoniazide (plus de 2 heures, si possible).

+ Anesthésiques volatils halogénés

Potentialisation de l'effet hépatotoxique de l'isoniazide, avec formation accrue de métabolites toxiques de l'isoniazide.

En cas d'intervention programmée, arrêter par prudence, le traitement par l'isoniazide une semaine avant l'intervention et ne le reprendre que 15 jours après.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone)

Décrit pour la prednisolone. Diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui de glucocorticoïdes.

Surveillance clinique et biologique.

+ Kétoconazole

Diminution des concentrations plasmatiques de kétoconazole.

Espacer les prises des deux anti-infectieux d'au moins 12 heures. Surveiller les concentrations plasmatiques du kétoconazole et adapter éventuellement la posologie.

+ Phénytoïne(et, par extrapolation, fosphénytoïne)

Surdosage en phénytoïne (diminution de son métabolisme).

Surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par l'isoniazide et après son arrêt.

+ Pyrazinamide

Addition des effets hépatotoxiques.

Surveillance clinique et biologique.

+ Rifampicine

Augmentation de l'hépatotoxicité de l'isoniazide (augmentation de la formation de métabolites toxiques de l'isoniazide).

Surveillance clinique et biologique de cette association classique. En cas d'hépatite, arrêter l'isoniazide.

+ Stavudine

Risque majoré de survenue de neuropathies périphériques par addition d'effets indésirables.

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

D C FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse

Lorsque le traitement d'une tuberculose active est efficace, il ne doit pas être modifié par la survenue d'une grossesse. L'utilisation de l'isoniazide peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, en clinique, à ce jour, l'utilisation de l'isoniazide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique, bien que les données animales aient mis en évidence un effet tératogène de l'isoniazide (voir rubrique [Sécurité préclinique](#)).

Une supplémentation maternelle en pyridoxine (vitamine B6) est recommandée au cours de la grossesse du fait de la survenue possible d'effets indésirables neurologiques chez le nouveau-né.

Allaitement

L'isoniazide passe dans le lait. L'allaitement est déconseillé du fait de la survenue possible d'effets indésirables neurologiques chez le nouveau-né allaité (voir rubrique [Pharmacocinétique](#)).

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de l'isoniazide sur la fertilité chez l'Homme.

D C CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES

RIMIFON n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

D C EFFETS INDÉSIRABLES

De nombreux effets toxiques sont liés à une hypersensibilité et (ou) à des doses élevées (supérieures à 10 mg/kg).

Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), et très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Fréquence Indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Dyscrasie sanguine, Anémie (aplasique, hémolytique, sidéroblastique), Thrombopénie, Agranulocytose, Eosinophilie Lymphadénite
Affections du système immunitaire		Syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi)	Réactions d'hypersensibilité

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence Indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie
Troubles psychiatriques			Troubles psychiques à type d'excitation neuropsychique : hyperactivité, euphorie, insomnie, agitation Accès maniaque, délires aigus ou dépressions (qui surviennent principalement sur un terrain prédisposé, et en particulier lors d'association avec l'éthionamide)
Affections du système nerveux central et périphérique			Neurotoxicité avec : - Neuropathie périphérique, précédée par des paresthésies distales qui surviennent surtout chez les acétyleurs lents, le dénutri et l'éthylique. (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi) - Neuropathie oculaire : cas isolés de névrite et atrophie optiques (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi) - Convulsions Algodystrophie (syndrome épaule-main)
Affections vasculaires			Vascularite
Affections gastro-intestinales			Nausées, vomissements, douleurs épigastriques Pancréatite
Affections hépatobiliaires		Hépatite (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi)	Ictère (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Nécrolyse épidermique toxique (NET)	Eruptions cutanées, rash, prurit, urticaire, érythème, acné

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence Indéterminée
Affections musculo-squelettiques			Myalgies, arthralgies, syndrome rhumatoïde
Troubles de l'appareil reproducteur et sein			Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Fièvre
Investigations	Elévation des transaminases et de la bilirubine (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi)		

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

D C SURDOSAGE

Dose létale supérieure à 200 mg/kg.

L'absorption de dose massive entraîne des signes dont l'apparition se situe entre 1/2 et 3 h : nausées, vomissements, vertiges, troubles visuels, hallucinations. Possibilité d'installation d'un coma convulsif, responsable d'anoxie pouvant entraîner la mort.

Sur le plan biologique, il existe une acidose métabolique, une cétonurie et une hyperglycémie.

Le traitement se fait en centre spécialisé. Il comprend : lutte contre l'acidose, réanimation cardiorespiratoire, administration d'anticonvulsivants et de fortes doses de pyridoxine. Dans les cas sévères, on peut réaliser une épuration par hémodialyse.