

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника, інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог рекомендованих ВООЗ

До реєстраційного посвідчення

№ UA/18136/02/02

від 04.07.2014

Призначено виключно для застосування дипломованим медичним працівником, лікувальним закладом або лабораторією

Рифампіцин 150 мг / ізоніазид 75 мг / піразинамід 400 мг / етамбутолу гідрохлорид 275 мг, таблетки

Опис: комбінований протитуберкульозний препарат із фіксованими дозами

Інгредієнти: таблетки рифампіцину 150 мг / ізоніазиду 75 мг / піразинаміду 400 мг / етамбутолу гідрохлориду 275 мг — це комбінація чотирьох засобів першої лінії для лікування туберкульозу.

Клінічна фармакологія

Рифампіцин — це бактерицидний антибіотик широкого спектру дії, що порушує синтез бактеріальних нуклеїнових кислот шляхом пригнічення ДНК-залежної РНК-полімерази. Він здатний вбивати внутрішньоклітинні організми й активний проти *Mycobacterium tuberculosis, M. leprae*.

Ізоніазид — це синтетичний протитуберкульозний лікарський засіб, що має бактериостатичний ефект проти напівактивних паличок та бактерицидний ефект проти мікобактерій, які активно діляться.

Піразинамід має бактерицидну активність проти мікобактерій туберкульозу. Він майже абсолютно неактивний в умовах нейтрального рН, але дуже ефективний проти стійких туберкульозних паличок у кислому внутрішньоклітинному середовищі макрофагів. Активність піразинаміду зменшується зі зростанням рН.

Етамбутол — це синтетичний бактериостатичний протитуберкульозний засіб.

Фармакокінетика

Абсорбція й розподіл

Рифампіцин. Швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Пікові концентрації приблизно від 7 до 9 мкг/мл з'являються в крові через 2—4 години після перорального прийому натще дози 600 мг, хоча можуть спостерігатися значні індивідуальні варіації. Швидкість і ступінь абсорбції змінюються в присутності їжі. Близько 80% рифампіцину зв'язується з білками плазми крові та розподіляється в усіх тканинах і рідинах організму включно із СМР.

Ізоніазид. Ізоніазид швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Пікові концентрації приблизно від 3 до 7 мкг/мл з'являються в крові через 1—2 години після перорального прийому натще дози 300 мг. Швидкість і ступінь абсорбції змінюються в присутності їжі. Вважається, що ізоніазид не зв'язується з білками плазми крові, а розподіляється в усіх тканинах і рідинах організму включно із СМР.

Піразинамід. Піразинамід швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Пікові концентрації близько 33 мкг/мл після прийому 1,5 г та 59 мкг/мл після прийому 3 г спостерігаються в крові через 2 години з розподілом у всіх тканинах і рідинах організму.

Етамбутол. Етамбутол швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Пікові концентрації близько 5 мкг/мл з'являються в крові через 4 години після перорального прийому натще дози 25 мкг/кг. Швидкість і ступінь абсорбції не залежать від наявності їжі. Вважається, що ізоніазид не зв'язується з білками плазми крові, а розподіляється в усіх тканинах і рідинах організму включно із СМР.

Метаболізм та виведення

Рифампіцин. Період напіввиведення з плазми рифампіцину становить від 2 до 5 годин, при цьому найбільший час елімінації спостерігається після прийому найбільшої дози. Тим не менше, оскільки рифампіцин індукує свій власний метаболізм, час елімінації може збільшуватися до 40% протягом перших двох тижнів застосування, у результаті період напіввиведення становитиме від 1 до 3 годин. У випадку важкого ураження печінки період напіввиведення подовжується. Рифампіцин швидко метаболізується в печінці переважно до активного 25-*O*-деацетилрифампіцину. Рифампіцин і деацетилрифампіцин виводяться з жовчю. Близько 60% дози виводиться з калом і 30% із сечею.

Ізоніазид. Період напіввиведення з плазми ізоніазиду становить від 1 до 6 годин та скорочується в пацієнтів типу «швидкий елімінатор». Основний метаболічний шлях — це ацетилювання ізоніазиду з утворенням ацетилізоніазиду за допомогою *N*-ацетилтрансферази, яка міститься в печінці та тонкому кишечнику. Потім ацетилізоніазид гідролізується до ізонікотинової кислоти й моноацетилгідразину. Ізонікотинова кислота кон'югує з гліцином, утворюючи ізонікотинілгліцин, а моноацетилгідразин надалі підлягає ацетилюванню з утворенням діацетилгідразину. Деякий неметаболізований ізоніазид кон'югує з гідразонами. Метаболіти ізоніазиду не мають протитуберкульозної активності та на відміну від моноацетилгідразину, який може утворюватися, вони також менш токсичні.

Піразинамід. Період напіввиведення з плазми піразинаміду становить від 9 до 10 годин. Він метаболізується переважно в печінці шляхом гідролізу до основного активного метаболіту — піразинової кислоти, яка потім гідроксильється до основного продукту виведення 5-гідроксипіразинової кислоти. Він виводиться на 70% нирками протягом 24 годин переважно в формі метаболітів та 4% у формі незміненого препарату.

Етамбутол. Період напіввиведення з плазми етамбутолу становить від 3 до 4 годин. Він метаболізується переважно в печінці та виводиться здебільшого нирками протягом 24 годин. Близько 20% дози виводиться в незміненому вигляді з калом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Рифампіцин. Одночасне вживання алкоголю, ацетамінофену, ізоніазиду або інших гепатотоксичних ліків може підвищувати частоту розвитку гепатотоксичності, індукованої рифампіцином. Ефективність пероральних препаратів, що містять естроген, зменшується. Рифампіцин прискорює метаболізм атоваквону, азатіоприну, хлорамфеніколу, циметидину, клофібрату, кортикостероїдів, кумаринових антикоагулянтів, циклоспорину, дапсону, діазепаму й інших бензодіазепінів, доксіцикліну, етану, протигрибкових засобів (кетоназолу, ітраконазолу, флуконазолу), галоперидолу, гексобарбітону, метадону, пероральних цукрознижуючих засобів, фенітоїну, хініну, сульфасалазину, тироксину, теофіліну, зидовудину, бета-блокаторів,



дигоксину, дигоксину, протиаритмічних засобів (наприклад, дизопіраміду, верапамілу) та блокаторів кальцієвих каналів.

Застосування. Пригнічує печінковий метаболізм карбамазепіну, етосуксиміду, фенітоїну, діазепаму, тіазоламу, хлорзоксазону та верапамілу. Метаболізм сифлурану може посилюватись у пацієнтів, які отримують ізоніазид, що може призвести до утворення потенційно нефротоксичних рівнів фтору. Ізоніазид пов'язується зі збільшенням концентрацій клофазиміну, циклосерину й ацикловіру. Одночасне вживання парацетамолу, алкоголю, рифампіцину або інших гепатотоксичних ліків може підвищувати ризик розвитку гепатотоксичності. Антациди, що містять алюміній, можуть затримувати всмоктування та знижувати концентрації ізоніазиду в плазмі. Глюкокортикоїдні стероїди можуть збільшувати печінковий метаболізм та/або екскрецію ізоніазиду. Одночасне застосування з циклосерином, дисульфірамом або іншими нейротоксичними ліками може збільшувати потенційний вплив на ЦНС. Повідомлялося про взаємодію з кетоконазолом і міконазолом.

Противізнання. Відомо, що пробенецид блокує виведення піразинаміду.

Етамбутол. Одночасне застосування нейротоксичних препаратів та етамбутолу може потенціювати нейротоксичні ефекти, такі як неврит зорового нерву й периферичний неврит.

Показання та застосування. Усі чотири препарати у фіксованих дозах застосовуються для лікування початкової фази ексгенового й позалеженого туберкульозу у дорослих пацієнтів, яким уперше діагностовано туберкульоз або необхідне аеторне лікування.

Противопоказання. Таблетки рифампіцину 150 мг / ізоніазиду 75 мг / піразинаміду 400 мг / етамбутолу гідрохлориду 275 мг претиполоказані пацієнтам із гіперчутливістю до будь-якого з компонентів або інших хімічно споріднених лікарських засобів, жетянницею або невритом зорового нерву.

Подердження. Необхідно з обережністю застосовувати таблетки рифампіцину 150 мг / ізоніазиду 75 мг / піразинаміду 400 мг / етамбутолу гідрохлориду 275 мг у пацієнтів із порушенням функції нирок, порушеннями зору, ризиком розвитку нефропатії або дефіциту піридоксину, включаючи пацієнтів із цукровим діабетом, алкоголізмом, порушеннями харчування, речення або вагітністю, з подагрою, порфірією, психозом або цукровим діабетом в анамнезі. Може знижуватись ефект теоратичних контрацептивів, тому пацієнткам рекомендується перейти на негормональні методи контрацепції.

Застереження. У випадку жовтяниці, висипу й лихоманки, підвищення рівня печінкових ферментів, пов'язаного з клінічними ознаками гепатиту або порушення зору слід негайно припинити застосування таблеток рифампіцину 150 мг / ізоніазиду 75 мг / піразинаміду 400 мг / етамбутолу гідрохлориду 275 мг, а пацієнта обстежити. У разі підтвердженого ураження печінки не рекомендується застосовувати цей препарат. Слід проводити періодичні офтальмологічні обстеження під час лікування цим препаратом.

Канцерогенез, мутагенез і порушення фертильності. Немає доказів подібного впливу з боку ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу або піразинаміду.

Вагітність і лактація. Безпечність цих чотирьох препаратів під час вагітності та лактації добре вивчена.

Побічні реакції

Рифампіцин. У деяких пацієнтів може виникнути шкірний синдром, який розвивається через 2—3 години після застосування зобов'язаної або інтервальної дози. Його прояви включають почервоніння обличчя, свербіж, висип, подразнення очей. 12-годинний «гриподібний» синдром розвивається після 3—6 місяців інтервальної терапії зазвичай дозами 20 мг/кг або більше. Може проявлятися лихоманкою, ознобом, болем у кістках та нездужанням. Повідомлялося про випадки псевдомембранозного коліту. Може розвинути гепатит або продромальні симптоми гепатиту (нудота, блювання, незвична втомированість/слабкість). Рифампіцин може викликати тромбоцитопенію та пурпуру, як правило, під час інтервального режиму терапії. Інші гематологічні побічні ефекти включають еозинofilію, лейкопенію та гемолітичну анемію. Ефекти з боку нервової системи включають головний біль, сонливість, запаморочення, атаксію, порушення чутливості (заніміння), порушення зору та м'язову слабкість. Траплялися випадки порушення функції нирок і ниркової недостатності. Рифампіцин може спричинити забарвлення сечі та інших рідин організму в оранжево-червоний колір. Повідомлялося про порушення менструального циклу.

Ізоніазид. Підвищений рівень печінкових ферментів разом із клінічними ознаками гепатиту, такими як нудота, блювання або слабкість, можуть вказувати на ушкодження печінки. Можуть виникати розлади з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання й нелагра) та реакції гіперчутливості (висип на шкірі включно з багатоформною еритемою, лихоманка, нефаленопатія, васкуліт). Повідомлялося про такі гематологічні порушення, як сидеробластична анемія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, еозинofilія та, менш часто, апластична анемія. Неврологічні порушення включають токсичні реакції та судоми. Також повідомлялося про випадки гіперглікемії, метаболічного ацидозу, вовчакподібного синдрому, ревматоїдного синдрому, затримки сечі, гінекомастії та неврити зорового нерву. Периферична нейропатія також буває пов'язана з призначенням ізоніазиду.

Піразинамід. Найбільше серйозною побічною реакцією є гепатотоксичність, а частота її виникнення, вочевидь, залежить від дози. Гіперурикемія зазвичай виникає нечасто й супроводжується артралгією та може спричинити напади подагри. Менш часто повідомлялося про світлочутливість і шкірний висип. Інші побічні ефекти, про які повідомлялося, включали анорексію, нудоту та блювання, нездужання, лихоманку, сидеробластичну анемію та дизурію.

Етамбутол. Ретробульбарний неврит зі зниженням гостроти зору, звуження поля зору, центральна або периферична скотома, та порушення кольорового зору з утрудненим сприйняттям червоного та зеленого кольорів можуть уражати одне око або обидва. Може знижуватись нирковий кліренс урату, що призводить до його накопичення й нападу гострої подагри. Реакції гіперчутливості включають шкірний висип, свербіж, лейкопенію, лихоманку та болі в суглобах. Порушення з боку ШКТ включають металевий присмак у роті, нудоту, блювання, анорексію та біль у животі. До інших побічних ефектів відносяться сплутаність свідомості, дезорієнтація, галюцинації, головний біль, запаморочення, нездужання, жовтяниця або тимчасове



порушення функції печінки та периферичний неврит.

Передозування

Рифампіцин На сьогодні не повідомлялося про випадки передозування.

Ізоніазид Доза рифампіцину від 1 до 3 г або більше потенційно токсичні, а дози від 10 до 15 г можуть бути летальними без відповідного лікування.

Піразинамід Максимальна доза згідно з рекомендаціями Американської торакальної спілки та ЦКЗ становить 2 г на добу.

Етамбутол На сьогодні не повідомлялося про випадки передозування.

Спосіб застосування та дози

Приймайте таблетки рифампіцину 150 мг / ізоніазиду 75 мг / піразинаміду 400 мг / етамбутолу гідрохлориду 275 мг, запиваючи повною склянкою води, за одну годину до або через 2 години після прийому їжі. Однак у випадку подразнення ШКТ таблетки можна приймати з їжею. Якщо ви застосовуєте антациди, що містять алюміній, приймайте їх через одну годину після цієї таблетки. Рекомендовані терапевтичні дози на основі маси тіла пацієнта, які призначають дорослим і дітям старше 13 років протягом 2-місячної початкової фази лікування:

- 30—37 кг 2 таблетки
- 38—44 кг 3 таблетки
- 55—70 кг 4 таблетки
- 71 кг і більше - 5 таблеток

Форма випуску

Упаковка блістерів 24 × 28 таблеток

Упаковка 1000 нерозфасованих таблеток

Інструкції зі зберігання Зберігати в сухому прохолодному місці за температури нижче 25° С. захищати від світла.

Виробник:

Svizera Labs

Mumbai, Індія

Дистриб'ютор:

Svizera Europe B V

Almere, Нідерланди

[Алмере, 02.03.2017 р.

ПІДПИС

BRL ploos van Amstel

Генеральний директор]

[ПЕЧАТКА: Svizera Europe BV

Antennestraat 84, 1322 AS Almere

P.O.Box 60300, 1320 AJ Almere

Нідерланди

Тел.: +31 (0) 36 539 73 40

Факс: +31 (0) 36 539 73 49

www.svizera-europe.org]

10.03.2017.

Переклад з англійської мови на українську виконала перекладачка Крайнева А. В.
Диплом НР № 39315367, виданий 29.06.2010 (Дніпропетровський національний
університет, спеціальність «Мова та література (англійська)»).

10.03.2017.

Translation from English to Ukrainian was performed by the translator Kraineva A. V.
Diploma NR No. 39315367, issued on 29.06.2010 (Dnipropetrovs'k National University,
Specialist Degree in English language and literature).

Підпис перекладача / Translator's signature

[Handwritten signature]

Місто Дніпропетровськ
ГЕНЕРАЛЬНОГО ДИРЕКТОРА
ТРУТ С. М.

Інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами ВООЗ

До реєстраційного посвідчення

№ UA/16136/01/01

Від 04.07.2017

For the use only of a Registered Medical Practitioner or a Hospital or a Laboratory

Rifampicin 150 mg/ Isoniazid 75 mg/ Pyrazinamide 400 mg/ Ethambutol HCl 275 mg tablets

Description: Fixed Dose Combination (FDC) antitubercular treatment

Ingredient: Rifampicin 150 mg/ Isoniazid 75 mg/ Pyrazinamide 400 mg/ Ethambutol HCl 275 mg tablets is a combination of four first line agents used in the treatment of tuberculosis.

Clinical Pharmacology:

Rifampicin is a broad spectrum bactericidal antibiotic and interferes with their synthesis of nucleic acids by inhibiting DNA dependent RNA polymerase. It has the ability to kill intracellular organisms and is active against *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*.

Isoniazid is a synthetic, antitubercular agent, which is bacteriostatic against semi dormant bacilli and bactericidal against actively dividing mycobacteria.

Pyrazinamide has bactericidal activity on *Mycobacterium tuberculosis*. It is almost completely inactive at neutral pH, but very effective against persisting tubercular bacilli within the acidic intracellular environment of the macrophages. As the pH increases, the activity of Pyrazinamide decreases.

Ethambutol is a synthetic, bacteriostatic antitubercular agent.

Pharmacokinetics:

Absorption and Distribution

Rifampicin: is readily absorbed from the gastrointestinal tract. Peak concentrations of about 7 to 9 µgms/ml appear in the blood 2 to 4 hours after a fasting dose of 600 mg by mouth although there may be considerable interindividual variation. The rate and extent of absorption is reduced by food. Rifampicin is about 80% bound to plasma proteins and is distributed into all body tissues and fluids, including the CSF.

Isoniazid: Isoniazid is readily absorbed from the gastrointestinal tract. Peak concentrations of about 3 to 7 µgms/ml appear in the blood 1 to 2 hours after a fasting dose of 300 mg by mouth. The rate and extent of absorption is reduced by food. Isoniazid is not considered to be bound to plasma proteins and is distributed into all body tissues and fluids, including the CSF.

Pyrazinamide: Pyrazinamide is readily absorbed from the gastrointestinal tract. Peak concentrations of about 33 microgms/ml is observed after 1.5 g and 59 µgms/ml after 3g appear in the blood after 2 hours and is distributed into all body tissues and fluids, including the CSF.

Ethambutol: Ethambutol is readily absorbed from the gastrointestinal tract. Peak concentrations of about 5 µgms/ml appear in the blood within 4 hours after a fasting dose of 25mg/kg by mouth. The rate and extent of absorption is not affected by food. Isoniazid is not considered to be bound to plasma proteins and is distributed into all body tissues and fluids, including the CSF.

Metabolism and Excretion:

Rifampicin: Plasma half life for Rifampicin ranges from 2 to 5 hrs, the longest elimination time occurs after the largest dose. However as Rifampicin induces its own metabolism elimination time may decrease upto 40% during first two weeks resulting half lives of about 1 to 3 hours. In severe hepatic impairment the half lives are prolonged. Rifampicin is rapidly metabolized in the liver mainly to active 25-O-deacetyl-rifampicin. Rifampicin and deacetyl-rifampicin are excreted in the bile. About 60% of the dose is excreted in the faeces and 30% in the urine.

Isoniazid: Plasma half life for Isoniazid ranges from 1 to 6 hrs with shorter half lives in fast acetylators. The primary metabolic route is acetylation of Isoniazid to acetylisoniazid by N-acetyltransferase found in the liver and the small intestine. Acetylisoniazid is then hydrolyzed to Isonicotinic acid and monoacetylhydrazine. Isonicotinic acid is conjugated with glycine to isonicotinyl glycine and monoacetylhydrazine is further acetylated to diacetylhydrazine. Some unmetabolized Isoniazid is conjugated to hydrazones. The metabolites of Isoniazid have no tuberculostatic activity and apart from possibly monoacetylhydrazine they are also less toxic.

Pyrazinamide: Plasma half life for Pyrazinamide ranges from 9 to 10 hours. It is metabolized primarily in the liver by hydrolysis to the major active metabolite - Pyrazinoic acid which is subsequently hydroxylated to the major excretory product 5-hydroxypyrazinoic acid. It is excreted 70% via the kidneys within 24 hours, mainly as metabolites and 4% as unchanged drug.

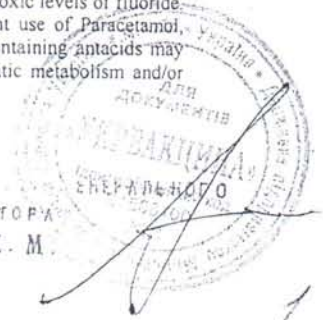
Ethambutol: Plasma half life for Ethambutol ranges from 3 to 4 hours. It is metabolized primarily in the liver and is excreted mostly via the kidneys within 24 hours. About 20% of the dose is excreted unchanged in feces.

Drug interactions:

Rifampicin: Concurrent use of alcohol, acetaminophen, Isoniazid and other hepatotoxic medication may increase the incidence of Rifampicin induced hepatotoxicity. The effectiveness of Estrogen containing oral preparations is reduced. Rifampicin accelerates the metabolism of Atorvaquone, Azathioprine, Chloramphenicol, Cimetidine, Clofibrate, corticosteroids, Coumarin anticoagulants, Cyclosporine, Dapsone, Diazepam and other benzodiazepines, Doxycycline, Azole antifungals (Ketoconazole, Itraconazole, Fluconazole), Haloperidol, Hexobarbitone, Methadone, oral hypoglycemic agents, Phenytoin, Quinine, Sulphasalazine, Thyroxine, Theophylline, Zidovudine, Beta-blockers, Digitoxin, Digoxin, antiarrhythmic agent (e.g. Disopyramide, Verapamil) and Calcium channel blockers.

Isoniazid: Inhibits the hepatic metabolism of Carbamazepine, Ethosuximide, Phenytoin, Diazepam, Triazolam, Chlorzoxazone, and Theophylline. Metabolism of Enflurane may be increased in patients receiving Isoniazid resulting in potential nephrotoxic levels of fluoride. Isoniazid has been associated with increased concentrations of Clofazimine, Cycloserine and Warfarin. Concurrent use of Paracetamol, alcohol, Rifampicin and other hepatotoxic medication may increase the potential for hepatotoxicity. Aluminium containing antacids may delay absorption and decrease serum concentrations of Isoniazid. Glucocorticoid corticosteroids may increase hepatic metabolism and/or

АПЕРТОРНА
ІРПІ С. М.



excretion of Isoniazid. Concurrent uses of Cycloserine, Disulfiram and other neurotoxic medicines may increase the potential for CNS. Interactions with Ketoconazole and Miconazole have been reported.

Pyrazinamide: Probenecid is known to block the excretion of Pyrazinamide.

Ethambutol: Concurrent administration of neurotoxic medication with Ethambutol may potentiate neurotoxic effects such as optic and peripheral neuritis.

Indications and use: All the four drugs in FDC are used in the treatment of initial phase of pulmonary and extra pulmonary tuberculosis in new adult patients and retreatment of adult cases.

Contraindications: Rifampicin 150 mg/ Isoniazid 75 mg/ Pyrazinamide 400 mg/ Ethambutol HCl 275 mg tablets are contraindicated in patients with hypersensitivity to each of the ingredients or other chemically related medication; jaundice and with optic neuritis.

Warnings: Caution should be observed with the use of Rifampicin 150 mg/ Isoniazid 75mg/ Pyrazinamide 400 mg/ Ethambutol HCl 275 mg Tablets in the following patients having impaired kidney function, visual defects, at a risk of neuropathy or pyridoxine deficiency, including those who are diabetic, alcoholic, malnourished, uraemic or pregnant, with a history of gout, porphyria, epilepsy, psychosis, and diabetes. The effect of oral contraceptives may be reduced and patients are advised to change to non – hormonal methods of birth control.

Precautions: In jaundice, rash and fever, elevated liver enzymes associated with the clinical signs of hepatitis, visual impairment, treatment with Rifampicin 150 mg/ Isoniazid 75 mg/Pyrazinamide 400 mg/ Ethambutol HCl 275 mg tablets should be stopped immediately and the patient evaluated. If liver damage is confirmed, the medicine should not be recommended. Periodic eye examinations during treatment are suggested.

Carcinogenesis, Mutagenesis and Impairment of fertility: No evidence seen in Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol and Pyrazinamide.

Pregnancy and Lactation: Safety of the 4 drug is well established in pregnancy and lactation.

Adverse reactions:

Rifampicin: Some patients may experience a cutaneous syndrome which presents 2 to 3 hours after a daily or intermittent dose i.e. facial flushing, itching, rash, eye irritation. A 12 hour "flu" syndrome usually occurring after 3 to 6 months of intermittent treatment and usually with doses of 20 mg/kg or more, may present as fever, chills, bone pain and malaise. There have been reports of pseudomembranous colitis. Hepatitis and the prodromal symptoms of hepatitis may occur (nausea, vomiting, unusual tiredness/ fatigue). Rifampicin can cause thrombocytopenia and purpura usually with intermittent regimens. Other hematological adverse effects include eosinophilia, leucopenia and hemolytic anemia. Nervous system effects include headache, drowsiness, dizziness, ataxia, numbness, visual disturbances and muscular weakness. Alterations in kidney function and renal failure have occurred. Rifampicin may cause orange – red discoloration of urine and other body fluids. Menstrual disturbances have been reported.

Isoniazid: Elevated liver enzymes associated with clinical signs of hepatitis such as nausea, vomiting or fatigue may indicate hepatic damage. Gastrointestinal effects (nausea, vomiting, and pellagra) and hypersensitivity reactions (skin eruptions including erythema multiform, fever, lymphadenopathy, vasculitis) may occur. Hematological effects like sideroblastic anemia, agranulocytosis, hemolytic anemia, thrombocytopenia, neutropenia, eosinophilia and less frequently, aplastic anemia have been reported. Neurological effects include psychotic reactions and convulsions. Hyperglycemia, metabolic acidosis, lupus like syndrome, rheumatoid syndrome, urinary retention gynaecomastia, and optic neuritis has also been reported. Peripheral neuropathy has also been associated with Isoniazid administration.

Pyrazinamide: The most serious adverse reaction is hepatotoxicity and its frequency appears to be dose related. Hyperuricaemia commonly occurs occasionally accompanied by arthralgia and may lead to attacks of gout. Photosensitivity and skin rash have been reported less frequently. Other side effects that have been reported are anorexia, nausea and vomiting, malaise, fever, sideroblastic anemia and dysuria.

Ethambutol: Retro bulbar neuritis with a reduction in visual acuity, constriction of visual field, central or peripheral scotoma, and green – red color blindness may occur affecting one or both eyes. Renal clearance of urate may be reduced and acute gout has been precipitated. Hypersensitivity reactions include skin rash, pruritus, leucopenia, fever and joint pains. GI disturbances include metallic taste, nausea, vomiting, anorexia and abdominal pain. Other adverse effects are confusion, disorientation, hallucinations, headache, dizziness, malaise, jaundice or transient liver dysfunction, and peripheral neuritis.

Overdosage

Rifampicin: No incidences of overdosage reported till date.

Isoniazid: Isoniazid doses of 2 to 3 g or more are potentially toxic and doss of 10 to 15 g may be fatal without appropriate treatment.

Pyrazinamide: Maximum dose as per American Thoracic Society and the CDC recommendations is 2 g daily.

Ethambutol: No incidences of overdosage reported till date.

Dosage and administration:

Take Rifampicin 150 mg/ Isoniazid 75 mg/ Pyrazinamide 400 mg/ Ethambutol HCl 275 mg tablets with a full glass of water one hour before or 2 hours after a meal. However, if gastrointestinal irritation occurs, the tablets may be taken with food. If aluminum containing antacids are taken, administer one hour after the tablet dose. The recommended treatment dosages, based on the patient's body weight, given daily for the 2 month initial – phase treatment in adults and children over 13 years of age are as follows:

- 30 – 37 kg 2 tablets
- 38 – 54 kg 3 tablets
- 55 – 70 kg 4 tablets
- 71 kg and above 5 tablets



Presentation:

Blister Pack of 24 x 28 tablets
Bulk Pack of 1000 tablets

Storage Instructions: Store in a cool dry place, below 25° C protected from light.

Manufactured by :

Svizera Labs Pvt. Ltd.
Plot D - 16/6, MIDC, TTC Industrial Area,
Turbhe, Navi Mumbai- 400703, India.

