– HAMAPHARMA/LEAF/By-Tupin Size (270 x 240 mm)
– C2.3.2022/T7.3/

BY-TUBIN Film coated tablets

Isoniazid 75 mg.

Rifampicin 150 mg.

ISO 9001 : 2008 OHSAS 18001:2007 ISO 14001 : 2004

Composition:
Each film coated tablet contains : Isoniazid 75 mg, Rifampicin 150 mg.
Excipients:
tablet core: Pregelatinised maize starch, Maize starch, sodium laurilsulfate, Crospovidone, Magnesium stearate, Talc
film-coating: copovidone, Hypromellose, Talc, titanium dioxide, Macrogol 400, Macrogol 6000.
Pharmacodynamics:
Rifampicin and isoniazid are active bactericidal antituberculosis drugs which are particularly active against the rapidly growing extracellular organisms and also have bactericidal activity intracellularly. Rifampicin has activity against slow- and intermittently-growing M. tuberculosis.
Rifampicin inhibits DNA-dependent RNA polymerase activity in susceptible cells. Specifically, it interacts with bacterial RNA polymerase but does not inhibit the mammalian enzyme. Cross-resistance to rifampicin has only been shown with other rifamycins.
Isoniazid acts against actively growing tubercle bacilli.
Pharmacokinetics:
Rifampicin
Rifampicin is readily absorbed from the stomach and the duodenum. Peak serum concentrations of the order of 10 μg/ml occur about 2-4 hours after a dose of 10mg/kg body weight on an empty stomach.
In normal subjects the biological half-life of rifampicin in serum averages about 3 hours after a 600mg dose and increases to 5.1 hours after a 900mg dose. With repeated administration, the half-life decreases and reaches average values of approximately 2-3 hours. At a dose of up to 600 mg/day, the half-life does not differ in patients with renal failure and consequently, no dosage adjustment is required.
After absorption, rifampicin is rapidly eliminated in the bile and an enterohepatic circulation ensues. During this process, rifampicin undergoes progressive deacetylation, so that nearly all the drug in the bile is in this form in about 6 hours. This metabolite retains essentially complete antibacterial activity. Intestinal reabsorption is reduced by deacetylation and elimination is facilitated. Up to 30 % of a dose is excreted in the urine, with about half of this being unchanged drug. Absorption of rifampicin is reduced when the drug is ingested with food.
Rifampicin is widely distributed throughout the body. It is present in effective concentrations in many organs and body fluids, including cerebrospinal fluid. Rifampicin is about 80 % protein bound. Most of the unbound fraction is not ionized and therefore is diffused freely in tissues.
Isoniazid
After oral administration isoniazid produces peak blood levels within 1 to 2 hours which decline to 50% or less within 6 hours. Ingestion of isoniazid with food may reduce its absorption . It diffuses readily into all body fluids (cerebrospinal, pleural and ascitic fluids), tissues, organs and excreta (saliva, sputum and faeces). From 50 to 70% of a dose of isoniazid is excreted in the urine in 24 hours.
Isoniazid is metabolised primarily by acetylation and dehydrazination.. The rate of acetylation is genetically determined.
Pharmacokinetic studies in normal volunteers have been shown that the two ingredients in This drug have comparable bioavailability whether they are given together as individual dose forms or as This drug.
Indications:
This drug is indicated in the treatment of all forms of tuberculosis, including fresh, advanced and chronic cases.
Contraindications:
This drug is contraindicated in:
• patients who are hypersensitive to rifamycins or isoniazid or any of the excipients.
• the presence of jaundice;
• concurrent treatment with the combination of saquinavir/ritonavir.
Warnings and Precautions:
This drug is a combination of 2 drugs, each of which has been associated with liver dysfunction.
All tuberculosis patients should have pre-treatment measurements of liver function.
Adults treated for tuberculosis with This drug should have baseline measurements of hepatic enzymes, bilirubin, serum creatinine, a complete blood count and a platelet count (or estimate).
Patients should be seen at least monthly during therapy and should be questioned specifically about symptoms associated with adverse reactions.
All patients with abnormalities should have follow-up, including laboratory testing, if necessary. However, because there is a higher frequency of isoniazid-associated hepatitis among persons older than 35 years of age, a transaminase measurement should be obtained at baseline and at least monthly during therapy in this age group. Other factors associated with an increased risk of hepatitis include daily use of alcohol, chronic liver disease, intravenous drug use and being a black or Hispanic woman.
Paradoxical drug reaction
After initial improvement of tuberculosis under therapy with This drug, the symptoms may worsen again. In affected patients, clinical or radiological deterioration of existing tuberculous lesions or the development of new lesions have been detected. Such reactions have been observed within the first few weeks or months of initiation of tuberculosis therapy. Cultures are usually negative, and such reactions do not usually indicate treatment failure.
Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption or sucrase- isomaltase insufficiency should not take this medicine.
Severe, systemic hypersensitivity reactions, including fatal cases, such as Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome have been observed during treatment with anti-tuberculosis therapy.
This drug should be discontinued if an alternative etiology for the signs and symptoms cannot be established
Rifampicin
Rifampicin should be given under the supervision of a respiratory or other suitably qualified physician.
Patients with impaired liver function should only be given rifampicin in cases of necessity, and then with caution and under close medical supervision. In these patients, lower doses of rifampicin are recommended and careful monitoring of liver function, especially serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) and serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) should initially be carried out prior to therapy, weekly for two weeks, then every two weeks for the next six weeks. If signs of hepatocellular damage occur, rifampicin should be withdrawn.
Rifampicin should also be withdrawn if clinically significant changes in hepatic function occur.
In some patients, hyperbilirubinaemia can occur in the early days of treatment. Because of the possibility of immunological reaction including anaphylaxis occurring with intermittent therapy (less than 2 to 3 times per week) patients should be closely monitored. Patients should be cautioned against interruption of dosage regimens since these reactions may occur.
Severe cutaneous adverse reactions (SCARs) including Steven-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), which can be life-threatening or fatal, have been reported with a not known frequency in association with This drug treatment.
It is important to note that early manifestations of hypersensitivity, such as fever, lymphadenopathy or biological abnormalities (including eosinophilia, liver abnormalities) may be present even though rash is not evident. If such signs or symptoms are present, the patient should be advised to consult immediately their physician.
If signs and symptoms suggestive of these reactions appear, This drug should be withdrawn immediately and an alternative treatment considered (as appropriate).
Most of these reactions occurred within 2 days to 2 months after treatment initiation; the time to onset can vary depending on the conditions.
Rifampicin has enzyme induction properties that can enhance the metabolism of endogenous substrates including adrenal hormones, thyroid hormones and vitamin D. Isolated reports have associated porphyria exacerbation with rifampicin administration.
Rifampicin may produce a discoloration (yellow, orange, red, brown) of the teeth, urine, sweat, sputum and tears, and the patient should be forewarned of this. Soft contact lenses have been permanently stained .
Rifampicin may cause vitamin K dependent coagulopathy and severe bleeding (see Section 4.8). Monitoring of occurrence of coagulopathy is recommended for patients at particular bleeding risk. Supplemental vitamin K administration should be considered when appropriate (vitamin K deficiency, hypoprothrombinemia).
Isoniazid
Use of isoniazid should be carefully monitored in patients with current chronic liver disease or severe renal dysfunction.
Severe and sometimes fatal hepatitis associated with isoniazid therapy may occur and may develop even after many months of treatment.
Cases of severe cutaneous reactions including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), some with a fatal outcome, have been reported with the use of isoniazid . Patients should be advised of the signs and symptoms and monitored closely for skin reactions. If signs or symptoms of SJS or TEN (e.g. progressive skin rash often with blisters or mucosal lesions) develops, the patient should be advised to consult immediately their physician. Isoniazid should be permanently discontinued if an alternative etiology for the signs and symptoms cannot be established.
Care should be exercised in the treatment of elderly or malnourished patients who may also require vitamin B6 supplementation with the isoniazid therapy.
Use of isoniazid should be carefully monitored in patients with slow acetylator status, epilepsy, history of psychosis, history of peripheral neuropathy, diabetes, alcohol dependence, HIV infection or porphyria.
Drug interaction:
Food Interaction
Isoniazid is an inhibitor of monoamine oxidase (MAO) and diamine oxidase (DAO), therefore can reduce tyramine and histamine metabolism, causing symptoms such as headache, sweating, palpitations, flushing, and hypotension. Patients should be advised against ingesting foods rich in tyramine and/or histamine during treatment with isoniazid, such as cured meat, some cheeses (e.g. matured cheeses), wine, beer and some fish (e.g. tuna, mackerel, salmon).
Interactions with Other Medicinal Products
When This drug is given concomitantly with the combination saquinavir/ritonavir, the potential for hepatotoxicity is increased. Therefore, concomitant use of This drug with saquinavir/ritonavir is contraindicated.
Cytochrome P-450 enzyme interaction
Rifampicin is known to induce and isoniazid is known to inhibit certain cytochrome P-450 enzymes. In general, the impact of the competing effects of rifampicin and isoniazid on the metabolism of drugs that undergo biotransformation through the affected pathways is unknown. Therefore, caution should be used when prescribing This drug with drugs metabolised by cytochrome P-450. To maintain optimum therapeutic blood levels, dosages of drugs metabolised by these enzymes may require adjustment when starting or stopping This drug.
Rifampicin:
The potential for hepatotoxicity is increased with an anaesthetic.
When rifampicin is given concomitantly with either halothane or isoniazid, the potential for hepatotoxicity is increased. The concomitant use of rifampicin and halothane should be avoided. Patients receiving both rifampicin and isoniazid should be monitored closely for hepatotoxicity.
The concomitant use of rifampicin with other antibiotics causing vitamin K dependent coagulopathy such as cefazolin (or other cephalosporins with N-methyl-thiotetrazole side chain) should be avoided as it may lead to severe coagulation disorders, which may result in fatal outcome (specially with high doses).
Effect of rifampicin on other medicinal products:
Examples of drugs or drug classes affected by This drug:
• Antiarrhythmics (e.g. disopyramide, mexiletine, quinidine, propafenone, tocainide),
• Antiepileptics (e.g. phenytoin),
• Hormone antagonist (antiestrogens e.g. tamoxifen, toremifene, gestinone),
• Antipsychotics (e.g. haloperidol, aripiprazole),
• Anticoagulants (e.g. coumarins),
• Antifungals (e.g. fluconazole, itraconazole, ketoconazole, voriconazole),
• Antivirals (e.g. saquinavir, indinavir, efavirenz, amprenavir, nelfinavir, atazanavir, lopinavir, nevirapine),
• Barbiturates,
• Beta-blockers (e.g. bisoprolol, propanolol),
• Anxiolytics and hypnotics (e.g. diazepam, benzodiazepines, zopiclone, zolpidem),
• Calcium channel blockers (e.g. diltiazem, nifedipine, verapamil, nimodipine, isradipine, nicardipine, nisoldipine),
• Antibacterials (e.g. chloramphenicol, clarithromycin, dapsone, doxycycline, fluoroquinolones, telithromycin),
• Corticosteroids,
• Cardiac glycosides (e.g. digitoxin, digoxin),
• Clofibrate,
• Systemic hormonal contraceptives including estrogens and progestogens,
• Antidiabetic (e.g. chlorpropamide, tolbutamide, sulfonylureas, rosiglitazone),
• Immunosuppressive agents (e.g. ciclosporin, sirolimus, tacrolimus)
• Irinotecan,
• Thyroid hormone (e.g. levothyroxine),
• Losartan,
• Analgesics (e.g. methadone, narcotic analgesics),
• Praziquantel,
• Quinine,
• Riluzole,
• Selective 5-HT3 receptor antagonists (e.g. ondansetron)
• Statins metabolised by CYP 3A4 (e.g. simvastatin),
• Theophylline,
• Tricyclic antidepressants (e.g. amitriptyline, nortriptyline),
• Cytotoxics (e.g. imatinib),
• Diuretics (e.g. eplerenone).
• Enalapril: decrease enalapril active metabolite exposure. Dosage adjustments should be made if indicated by the patient›s clinical condition
• Hepatitis-C antiviral drugs (eg. daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir): Concurrent use of treatment of hepatitis-C antiviral drugs and rifampicin should be avoided.
• Morphine: Plasma concentrations of morphine may be reduced by rifampicin. The analgesic effect of morphine should be monitored and doses of morphine adjusted during and after treatment with rifampicin.
• Clopidogrel: Increases active metabolite exposure. This drug strongly induces CYP2C19, resulting in both an increased level of clopidogrel active metabolite and platelet inhibition, which in particular might potentiate the risk of bleeding. As a precaution, concomitant use of clopidogrel and rifampicin should be discouraged.
Rifampicin treatment reduces the systemic exposure of oral contraceptives. Patients using oral contraceptives should be advised to change to non-hormonal methods of birth control during This drug therapy. Also, diabetes may become more difficult to control.
If p-aminosalicylic acid and rifampicin are both included in the treatment regimen, they should be given not less than eight hours apart to ensure satisfactory blood levels.
Effect of other medicinal products on rifampicin :
Concomitant antacid administration may reduce the absorption of rifampicin. Daily doses of rifampicin should be given at least 1 hour before the ingestion of antacids.
Other drug interactions with rifampicin :
When the two drugs were taken concomitantly, decreased concentrations of atovaquone and increased concentrations of rifampicin were observed.
Interactions with Isoniazid
The following drugs may interact with isoniazid:
• Antiepileptics (e.g. carbamazepine and phenytoin).
There may be an increased risk of distal sensory neuropathy when isoniazid is used in patients taking stavudine.
Concomitant use of zalcitabine with isoniazid has been shown to approximately double the renal clearance if isoniazid in HIV infected patients.
Other Interactions :
Para-aminosalicylic acid may increase the plasma concentration and elimination half-life of isoniazid by competing for acetylating enzymes.
General anaesthetics may increase the hepatotoxicity of isoniazid.
The absorption of isoniazid is reduced by antacids.
The risk of CNS toxicity is increased when isoniazid is given with cycloserine. Isoniazid may reduce plasma concentration of ketoconazole and increase plasma concentration of theophylline.
Interference with laboratory and diagnostic tests:
Therapeutic levels of rifampicin have been shown to inhibit standard microbiological assays for serum folate and Vitamin B12. Thus, alternative assay methods should be considered. Transient elevation of BSP and serum bilirubin has been reported. Rifampicin may impair biliary excretion of contrast media used for visualization of the gallbladder, due to competition for biliary excretion. Therefore, these tests should be performed before the morning dose of rifampicin.
Pregnancy:
Rifampicin
Rifampicin has been shown to be teratogenic in rodents when given in large doses. There are no well controlled studies with This drug in pregnant women. Although rifampicin has been reported to cross the placental barrier and appear in cord blood, the effect of rifampicin, alone or in combination with other antituberculosis drugs, on the human foetus is not known.
When administered during the last few weeks of pregnancy, rifampicin can cause post-natal haemorrhages in the mother and infant, for which treatment with Vitamin K1 may be indicated.
Isoniazid
It has been reported that in both rats and rabbits, isoniazid may exert an embryocardial effect when administered orally during pregnancy, although no isoniazid-related congenital anomalies have been found in reproduction studies in mammalian species (mice, rats, rabbits).
Therefore, This drug should be used in pregnant women or in women of child bearing potential only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.
Lactation:
Rifampicin and isoniazid are excreted in breast milk and infants should not be breast fed by a patient receiving This drug unless in the physician›s judgement the potential benefit to the patient outweighs the potential risk to the infant.
Effects on ability to drive and use machines:
Isoniazid has been associated with vertigo, visual disorders and psychotic reactions. Patients should be informed of these, and advised that if affected, they should not drive, operate machinery or take part in any activities where these symptoms may put either themselves or others at risk
Side effects:
Rifampicin:
Common: Thrombocytopenia with or without purpura, usually associated with intermittent therapy, but is reversible if drug is discontinued as soon as purpura occurs, Headache ,Dizziness, Nausea, Vomiting , Paradoxical drug reaction (Recurrence or appearance of new symptoms of tuberculosis, physical and radiological signs in a patient who had previously shown improvement with appropriate anti-tuberculosis treatment is called a paradoxical reaction, which is diagnosed after excluding poor compliance of the patient to treatment, drug resistance, side effects of antitubercular therapy, secondary bacterial/fungal infections), Blood bilirubin increased ,Aspartate aminotransferase increased ,Alanine aminotransferase increased.
Uncommon: Leukopenia, Diarrhea.
Very common: Pyrexia ,Chills.
Isoniazid:
Uncommon: Other neurotoxic effects, which are uncommon with conventional doses, are convulsions, toxic encephalopathy, optic neuritis and atrophy, memory impairment and toxic psychosis, Severe and sometimes fatal hepatitis may occur with isoniazid therapy.
Posology and method of administration:
Another antituberculosis drug may be given concurrently with This drug until the susceptibility of the infecting organism to rifampicin and isoniazid has been confirmed.
Adults: Patients should be given the following single daily dose preferably on an empty stomach at least 30 minutes before a meal or 2 hours after a meal:
For (150/75 mg):

Patient body weight (Kg)	Once daily dose
30-39	2 tablets
40-54	3 tablets
55-70	4 tablets
71 and higher	5 tablets

Use in the elderly: Caution should be exercised in such patients especially if there is evidence of liver impairment.
Overdose:
• Signs and Symptoms
Rifampicin
Nausea, vomiting, abdominal pain, pruritus, headache and increasing lethargy will probably occur within a short time after acute ingestion; unconsciousness may occur when there is severe hepatic disease. Transient increases in liver enzymes and/or bilirubin may occur. Brownish-red or orange colouration of the skin, urine, sweat, saliva, tears and faeces will occur, and its intensity is proportional to the amount ingested. Facial or periorbital oedema has also been reported in paediatric patients. Hypotension, sinus tachycardia, ventricular arrhythmias, seizures and cardiac arrest were reported in some fatal cases. The minimum acute lethal or toxic dose is not well established. However, nonfatal acute overdoses in adults have been reported with doses ranging from 9 to 12 g rifampicin. Fatal acute overdoses in adults have been reported with doses ranging from 14 to 60 g. Alcohol or a history of alcohol abuse was involved in some of the fatal and nonfatal reports. Nonfatal overdoses in paediatric patients ages 1 to 4 years old of 100 mg/kg for one to two doses have been reported.
Isoniazid
Isoniazid overdosage produces signs and symptoms within 30 minutes to 3 hours after ingestion. Nausea, vomiting, dizziness, slurring of speech, blurring of vision, and visual hallucinations (including bright colours and strange designs) are among the early manifestations. With marked overdosage, respiratory distress and CNS depression, progressing rapidly from stupor to profound coma are to be expected, along with severe, intractable seizures. Severe metabolic acidosis, acetonuria and hyperglycaemia are typical laboratory findings.
• Management:
In cases of overdosage with This drug, gastric lavage should be performed as soon as possible. Following evacuation of the gastric contents, the instillation of activated charcoal slurry into the stomach may help absorb any remaining drug from the gastrointestinal tract. Antiemetic medication may be required to control severe nausea and vomiting.
Intensive supportive measures should be instituted, including airway patency, and individual symptoms treated as they arise .
If acute isoniazide overdose is suspected, even in asymptomatic patients, the administration of intravenous pyridoxine (vitamin B6) should be considered. In patients with seizures not controlled with pyridoxine, anticonvulsant therapy should be administered . Sodium bicarbonate should be given to control metabolic acidosis . Haemodialysis is advised for refractory cases; if this is not available, peritoneal dialysis can be used along with forced diuresis.
Storage conditions:
Keep below 30°C, protect from moisture.
Keep out of the reach of children.
Packaging: 3 blister, each conatins 10 film-coated tablets\Carton box.

TPP2201102 **THIS IS A MEDICAMENT**
- A medicament is a product but unlike any other products.
- A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

KEEP MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN
Council of Arab Health Ministers) (Arab Pharmacists Association)

Manufactured by:
Hama PHARMA Hama - Syria
Tel.: +963 33 8673941 Fax: +963 33 8673943
HAMA PHARMA

باي- توبين

أقراص ملبسة بالفيلم

ايزونيازيد ٧٥ ملغ.
ريفامبيسين ١٥٠ ملغ.

التركيب :

كل قرص ملبس بالفيلم تحوي على: ايزونيازيد ٧٥ ملغ، ريفامبيسين ١٥٠ ملغ.

السواغات:

النواة: نشاء مسبق التهلم–نشاء الذرة–صوديوم لوريل سلفات– كروس بوفيدون–شمعات المغنيزيوم–تالك.

فيلم التلبيس: كروس بوفيدون– هيدروميللوز–تالك–ثاني أوكسيد التيتانيوم–ساكروغول ٤٠٠–٦٠٠٠

الديناميكية الدوائية :

ريفامبيسين وإيزونيازيد من الأدوية الفعالة القاتلة للجراثيم المضادة للسل والتي تنشط بشكل خاص ضد المتعضيات خارج الخلية سريعة النمو ولها أيضًا نشاط مبيد للجراثيم داخل الخلايا. للريفامبيسين نشاط ضد مرض السل البطيء النمو والمتقطع.

يثبط الريفامبيسين نشاط بوليميرز الحمض النووي الريبي المعتمد على الحمض النووي في الخلايا الحساسة. على وجه التحديد ، يتفاعل مع بوليميراز الحمض النووي الريبي البكتيري ولكنه لا يثبط إنزيم الثديبات. لم تظهر المقاومة المتصالبة للريفامبيسين إلا مع الريفامبيسين الأخرى.

يعمل أيزونيازيد ضد نمو عصيات السل النشطة.

الحركية الدوائية :

ريفامبيسين:

يتص الريفامبيسين بسهولة من المعدة والاثني عشر. تحدث تركيزات مصل الذروة من ١٠ ميكروغرام / مل حوالي ٢-٤ ساعات بعد جرعة ١٠ ملغ / كغ من وزن الجسم على معدة فارغة.

في الحالات العادية ، يبلغ متوسط العمر النصفي البيولوجي للريفامبيسين في مصل الدم حوالي ٣ ساعات بعد جرعة ٦٠٠ ملغ ويزيد إلى ٥,١ ساعة بعد جرعة ٩٠٠ ملغ. مع الإعطاء المتكرر ، يقل عمر النصف ويصل إلى قيم متوسطة تقارب ٢-٣ ساعات. بجرعة تصل إلى ٦٠٠ ملغ / يوم ، لا يختلف عمر النصف في مرضى الفشل الكلوي ، وبالتالي ، لا يلزم تعديل الجرعة.

بعد الامتصاص ، يتم التخلص من الريفامبيسين بسرعة في الصفراء ويحدث دوران معوي كبدي. خلال هذه العملية ، يخضع الريفامبيسين لعملية نزع الأسيتيل التدريجي ، بحيث يكون كل الدواء الموجود في الصفراء تقريبًا بهذا الشكل في غضون ٦ ساعات تقريبًا. يحتفظ هذا المستقلب بالنشاط المضاد للبكتيريا بشكل أساسي. يتم تقليل إعادة امتصاص الأمعاء عن طريق نزع الأسيتيل ويسهل التخلص منها. يُفرز ما يصل إلى ٣٠٪ من الجرعة في البول ، وحوالي نصف هذا الدواء دون تغيير. ينخفض امتصاص الريفامبيسين عند تناول الدواء مع الطعام.

يتوزع الريفامبيسين على نطاق واسع في جميع أنحاء الجسم. يوجد بتركيزات فعالة في العديد من الأعضاء وسوائل الجسم ، بما في ذلك السائل النخاعي. يحتوي الريفامبيسين على حوالي ٨٠٪ من البروتين. معظم الجزء غير المنضم غير مؤين وبالتالي ينتشر بحرية في الأنسجة.

أيزونيازيد:

بعد تناوله عن طريق الفم ، ينتج أيزونيازيد ذروة مستويات الدم في غضون ساعة إلى ساعتين والتي تنخفض إلى ٥٠ ٪ أو أقل في غضون ٦ ساعات. قد يؤدي تناول أيزونيازيد مع الطعام إلى تقليل امتصاصه. ينتشر بسهولة في جميع سوائل الجسم (سوائل النخاع الشوكي والجنبي والاسنسقي) والأنسجة والأعضاء والغضلات (اللعاب والبلغم والبراز). من ٥٠ إلى ٧٠٪ من جرعة أيزونيازيد تفرز في البول خلال ٢٤ ساعة.

يتم استقلاب أيزونيازيد بشكل أساسي عن طريق الأسيتلة والتحفيف. ويتم تحديد معدل الأسيتلة وراثيًا.

أظهرت دراسات الحركيك الدوائية لدى المتطوعين العاديين أن المكونين في هذا المستحضر لهما توافر حيوي مماثل سواء تم إعطاؤهما معًا كأشكال جرعة فردية أو على شكل هذا المستحضر.

الاستطبابات :

يستعمل هذا المستحضر في علاج جميع أنواع السل ، بما في ذلك الحالات الحديثة والمتقدمة والمزمنة.

مضادات الاستطباب :

يمنع استعمال هذا المستحضر لدى:

- المرضى الذين لديهم حساسية مفرطة للريفامبيسينات أو أيزونيازيد أو أي من السواغات
- وجود اليرقان.
- العلاج المتزامن مع مزيج من ساكوبتافير / ريتونافير

المحاذير والاحتياطات:

هذا المستحضر هو عبارة عن مزيج من عقارين ، كل منهما مرتبط بخلل في وظائف الكبد.

يجب أن يخضع جميع مرضى السل لقياسات ما قبل العلاج لوظائف الكبد.

يجب أن يكون لدى البالغين الذين يعانون من مرض السل بالمستحضر قياسات أساسية للإنزيمات الكبدية ، والبيليروبين ، وكرياتينين المصل ، وتعداد الدم الكامل ، وعدد الصفائح الدموية (أو تقدير).

يجب مراجعة المرضى شهريًا على الأقل أثناء العلاج ويجب استجوابهم تحديدًا حول الأعراض المرتبطة بالتفاعلات الضارة.

يجب متابعة جميع المرضى الذين يعانون من شذوذات ، بما في ذلك الفحوصات المخبرية ، إذا لزم الأمر. ومع ذلك ، نظرًا لوجود تكرار أعلى من التهاب الكبد المرتبط بالإيزونيازيد بين الأشخاص الأكبر من ٣٥ عامًا ، يجب الحصول على قياس الترانسامينازات في الأساس وعلى الأقل شهريًا أثناء العلاج في هذه الفئة العمرية. تشمل العوامل الأخرى المرتبطة بزيادة خطر الإصابة بالتهاب الكبد الاستخدام اليومي للكحول وأمراض الكبد المزمنة وتعاطي الادوية عن طريق الوريد وكونك امرأة سوداء أو من أصل إسباني.

تفاعل دوائي متناقض:

يجد التحسن الأولي لمرض السل تحت العلاج بهذا المستحضر ، قد تتفاقم الأعراض مرة أخرى. لدى المرضى المصابين ، ثم الكشف عن تدهور سريري أو إشعاعي للآفات السلية الموجودة أو تطور آفات جديدة. لوحظت ردود الفعل هذه خلال الأسابيع أو الأشهر القليلة الأولى من بدء علاج السل. عادة ما تكون الزرعات سلبية ، وهذه التفاعلات لا تشير عادة إلى فشل العلاج.

المرضى الذين يعانون من مشاكل وراثية نادرة من عدم تحمل الفركتوز أو سوء امتصاص الغلوكوز والغالاكتوز أو عوز سكراز – إيزومالتاز يجب عليهم عدم تناول هذا الدواء.

لوحظت تفاعلات فرط الحساسية الجهازية الشديدة ، بما في ذلك الحالات المميتة ، مثل تفاعل الدواء مع فرط الحمضات ومتلازمة الأعراض الجهازية (DRESS) أثناء العلاج بضادات السل .

يجب التوقف عن تناول هذا الدواء إذا تعذر تحديد مسببات بديلة للعلامات والأعراض.

ريفامبيسين:

يجب إعطاء ريفامبيسين تحت إشراف طبيب تنفسي أو طبيب آخر مؤهل بشكل مناسب.

المرضى الذين يعانون من اعتلال في وظائف الكبد يجب أن يعطوا ريفامبيسين فقط في حالات الضرورة ، ثم بحذر وتحت إشراف طبي دقيق. عند هؤلاء المرضى ، يوصى بجرعات أقل من ريفامبيسين والمراقبة الدقيقة لوظائف الكبد ، وخاصة مصل ترانس أميناز الغلوتاميك بيروفيك (SGPT) وناقل أمين الغلوتاميك أوكسالوإيتيك في الدم (SGOT) يجب أن يتم في البداية قبل العلاج ، أسبوعيًا لمدة أسبوعين ، ثم كل أسبوعين للأسابيع الستة المقبلة.

في حالة ظهور علامات تلف الخلايا الكبدية ، يجب سحب الريفامبيسين.

يجب أيضًا سحب الريفامبيسين في حالة حدوث تغييرات مهمة سريريًا في وظائف الكبد.

عند بعض المرضى ، يمكن أن يحدث فرط بيليروبين الدم في الأيام الأولى من العلاج.

بسبب احتمال حدوث تفاعل مناعي بما في ذلك فرط الحساسية التي تحدث مع العلاج المتقطع (أقل من ٢ إلى ٣ مرات في الأسبوع) يجب مراقبة المرضى عن كثب. يجب تحذير المرضى من ايقاف نظام الجرعات لأن هذه التفاعلات قد تحدث.

ردود الفعل الضائرة الجلدية الشديدة (SCARs) بما في ذلك متلازمة ستيفن جونسون (SJS) ، وانحلال البشرة النخري السمي (TEN) ، والتفاعل الدوائي مع فرط الحمضات والأعراض الجهازية (DRESS) ، والبثور الحادة المعممة (AGEP) ، والتي يمكن أن تكون مهددة للحياة أو قاتلة ، تم الإبلاغ عنها بتواتر غير معروف بالاقتران مع العلاج بهذا المستحضر.

من المهم ملاحظة أن المظاهر المبكرة لفرط الحساسية ، مثل الحمى أو تضخم العقد اللمفية أو الشذوذات البيولوجية (بما في ذلك فرط الحمضات ، الشذوذات الكبدية) قد تكون موجودة على الرغم من عدم ظهور الطفح الجلدي. في حالة وجود مثل هذه العلامات أو الأعراض ، يجب نصح المريض باستشارة طبيبه على الفور.

إذا ظهرت علامات وأعراض توحي برود الفعل هذه ، يجب التوقف عن تناول هذا الدواء فورًا والنظر في علاج بديل (حسب الاقتضاء).

حدثت معظم هذه التفاعلات في غضون يومين إلى شهرين بعد بدء العلاج ؛ قد يختلف وقت البدء حسب الظروف.

يملك الريفامبيسين خصائص تحريض الإنزيم التي يمكن أن تعزز عملية الاستقلاب للركائز الذاتية بما في ذلك هرمونات الغدة الكظرية وهرمونات الغدة الدرقية وفيتامين د. وقد ارتبطت التقارير المعزولة بنقاهم البوروفيرا مع إعطاء الريفامبيسين.

قد ينتج عن الريفامبيسين تلون (أصفر ، برتقالي ، أحمر ، بني) للأسنان والبول والعرق والبلغم والدموع ، ويجب تحذير المريض من ذلك. العدسات اللاصقة اللينة تتلون بشكل دائم .

قد يسبب الريفامبيسين اعتلال تخثر يعتمد على فيتامين ك وتزيف شديد . يوصى بمراقبة حدوث اعتلال التخثر للمرضى المعرضين بشكل خاص لخطر النزيف . يجب أخذ إعطاء فيتامين ك التكميلي في الاعتبار عند الحاجة (نقص فيتامين ك ، نقص بروثرومبين الدم).

أيزونيازيد:

يجب مراقبة استخدام أيزونيازيد بعناية لدى المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد المزمنة الحالية أو الاعتلال الكلوي الشديد.

قد يحدث التهاب الكبد الشديد والمميت أحيانًا المرتبط بالعلاج بأيزونيازيد وقد يتطور حتى بعد عدة أشهر من العلاج.

تم الإبلاغ عن حالات من ردود الفعل الجلدية الشديدة بما في ذلك متلازمة ستيفنز جونسون (SJS) وانحلال البشرة السمي (TEN) ، وبعضها نتيجة قاتلة ، باستخدام أيزونيازيد . يجب إخطار المرضى بالعلامات والأعراض ومراقبتهم عن كثب من اجل التفاعلات الجلدية. إذا ظهرت علامات أو أعراض SJS أو TEN (مثل طفح جلدي متفاقم غالبًا مع ظهور بثور أو آفات مخاطية) ، يجب أن يُنصح المريض باستشارة الطبيب على الفور. يجب التوقف عن تناول أيزونيازيد بشكل دائم إذا تعذر تحديد مسببات بديلة للعلامات والأعراض.

يجب توخي الحذر في علاج المرضى المسنين أو المصابين بسوء التغذية الذين قد يحتاجون أيضًا إلى مكملات فيتامين ب ٦ مع العلاج بأيزونيازيد.

يجب مراقبة استخدام أيزونيازيد بعناية لدى المرضى الذين يعانون من حالة المؤستل البطيء ، الصرع ، تاريخ من الذهان ، تاريخ من الاعتلال العصبي المحيطي ، السكري ، الاعتماد على الكحول ، أو عدوى فيروس العوز المناعي البشري أو الهيروفيرا.

التداخلات الدوائية :

التفاعل الغذائي:

أيزونيازيد مثبط لأكسيداز أحادي الأمين (MAO) وأكسيداز دي امين (DAO) ، وبالتالي يمكن أن يقلل من استقلاب التيرامين والهستامين ، مما يسبب أعراضًا مثل الصداع ، التعرق ، الخفقان ، التوهم ، انخفاض ضغط الدم. يجب نصح المرضى بعدم تناول الأطعمة الغنية بالتيرامين و / أو الهيستامين أثناء العلاج بالإيزونيازيد ، مثل اللحوم المعالجة وبعض أنواع الجبن (مثل الجبن الناضج) والنبيذ والبيرة وبعض الأسماك (مثل التونة سمك الاسقمري والسلمون).

التفاعلات مع المنتجات الطبية الأخرى :

عندما يتم إعطاء هذا المستحضر بالتزامن مع مزيج saquinavir / ritonavir ، تزداد احتمالية حدوث تسمم الكبد. لذلك ، فإن الاستخدام المتزامن لهذا المستحضر مع ساكوبنافير / ريتونافير هو مضاد استطباب.

التفاعل مع إنزيم السيتوكروم P-450:

من المعروف أن الريفامبيسين يحفز ومن المعروف أن أيزونيازيد يثبط بعض إنزيمات السيتوكروم P-٤٥٠ ، بشكل عام ، لا يُعرف تأثير التأثيرات المنافسة للريفامبيسين والأيزونيازيد على استقلاب الأدوية التي تخضع للتحول الأحيائي عبر المسارات المضادة. لذلك ، يجب توخي الحذر عند وصف هذا الدواء مع أدوية يتم استقلابها بواسطة السيتوكروم P-450. وللحفاظ على مستويات الدم العلاجية المثلى ، قد تتطلب جرعات الأدوية التي يتم استقلابها بواسطة هذه الإنزيمات تعديلاً عند بدء أو إيقاف هذا الدواء.

ريفامبيسين:

تزداد احتمالية حدوث تسمم الكبد بالتحذير.

عندما يتم إعطاء ريفامبيسين بالتزامن مع الهالوثان أو أيزونيازيد ، تزداد احتمالية حدوث تسمم الكبد. يجب تجنب الاستخدام المتزامن للريفامبيسين والهالوثان. يجب مراقبة المرضى الذين يتلقون كل من ريفامبيسين وإيزونيازيد عن كثب من أجل السمية الكبدية.

يجب تجنب الاستخدام المتزامن للريفامبيسين مع المضادات الحيوية الأخرى التي تسبب اعتلال التخثر المعتمد على فيتامين K مثل سيفازولين (أو السيفالوسبورينات الأخرى مع سلسلة جانبية N– ميثيل ثيوتيترازول) لأنه قد يؤدي إلى اضطرابات تخثر شديدة ، مما قد يؤدي إلى نتائج مميتة (خاصة مع جرعات عالية).

تأثير الريفامبيسين على المنتجات الطبية الأخرى:

أمثلة على الأدوية أو فئات الأدوية المتأثرة بالريفيتة:

- مضادات لاضطراب النظم (مثل ديسوبيرامبد ، ميكسيلتين ، كينيدين ، بروبافينون ، توكينيد) ،
- مضادات الصرع (مثل الفينيتوين) ،
- مضادات الهرمونات (مضادات الاستروجين مثل ناموكسيفين ، توريميفين ، جستينون) ،
- مضادات الذهان (مثل هالوبيريدول ، أريبيبرازول).
- مضادات التخثر (مثل الكومارين) ،
- مضادات الفطريات (مثل فلوكونازول ، إيتراكونازول ، كيتوكونازول ، فوريكونازول) ،
- الأدوية المضادة للفيروسات (مثل ساكوبنافير ، إيدنافير ، إيفافيرينز ، أمبرينافير ، نلفنافير ، أتازانافير ، لوبينافير ، نيفيرابين).
- الباربيتورات ،
- حاصرات بيتا (مثل بيزوبرولول ، بروبانولول) ،
- مضادات القلق والمنومات (مثل الديازيبام والبنزودايزبينات والزوبيكلون والزولبيدم) ،
- حاصرات قنوات الكالسيوم (مثل ديلتيازم ، نيفيديبين ، فيرابامبل ، نيموديبين ، إيزرادبين ، نيكاردبين ، نيسولديبين) ،
- مضادات الجراثيم (مثل الكلورامفينيكول ، الكلاريثروميسين ، الدابسون ، الدوكسيسيكلين ، الفلوروكينولونات ، التيلثروميسين) ،
- الكورتيكوستيرويدات ،
- الغليكوزيدات القلبية (مثل الديجيتوكسين والديجوكسين) ،
- كلوفيبرات ،
- موانع الحمل الهرمونية الجهازية بما في ذلك هرمون الاستروجين والمركبات بروجستيرونية المفعول ،
- مضادات لمرض السكر (مثل كلوربروباميد ، تولبوتاميد ، سلفونيل يوريا ، روزيجليتازون) ،
- العوامل المثبطة للمناعة (مثل سيكلوسبورين ، سيروليموس ، تاكروليموس)
- إيريتونيكان ،
- هرمونات الغدة الدرقية (مثل الليفوثيروكسين) ،
- لوسارتان ،
- المسكنات (مثل الميثادون والمسكنات المخدرة) ،
- برازيكوانتيل ،
- الكينين ،
- ريلوزول ،
- مضادات مستقبلات HT3-5 الانتقائية (مثل أوندانسيترون)
- الستاتينات التي يتم استقلابها بواسطة CYP 3A4 (مثل سيمفاستاتين) ،
- الثيوفيلين ،
- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (مثل أميتريبتيلين ، نورتريبتيلين) ،
- المواد السامة للخلايا (مثل إيفانيتيب) ،
- مدرات البول (مثل إيليرينون).

• إيتالابريل: تقليل التعرض للمستقلب النشط لإيتالابريل. يجب إجراء تعديلات الجرعة إذا دعت الحالة السريرية للمريض

• الأدوية المضادة لفيروس التهاب الكبد الوبائي سي (مثل داكلاتاسفير ، سيميبريفير ، سوفوسبوفير ، تيلابريفير): يجب تجنب الاستخدام المتزامن للأدوية المضادة لفيروس التهاب الكبد الوبائي سي والريفامبيسين.

• الموفرين: يمكن تقليل تركيزات الموفرين في البلازما عن طريق الريفامبيسين. يجب مراقبة التأثير المسكن للموفرين وتعديل جرعات الموفرين أثناء وبعد العلاج بالريفامبيسين.

• كلوبيدوغريل: يزيد من التعرض للمستقلب النشط. يحفز هذا المستحضر CYP2C19 بقوة ، مما يؤدي إلى زيادة مستوى مستقلب كلوبيدوغريل النشط وتثبيط الصفائح الدموية ، والذي قد يزيد بشكل خاص من خطر النزيف. كإجراء احترازي ، يجب تثبيط الاستخدام المتزامن لكلوبيدوغريل وريفامبيسين.

يقلل علاج ريفامبيسين من التعرض الجهازي لموانع الحمل الفموية. يجب نصح المرضى الذين يستخدمون موانع الحمل الفموية بالتغيير إلى طرق غير هرمونية لتحديد النسل أثناء العلاج بهذا المستحضر. أيضا ، قد يصبح من الصعب السيطرة على مرض السكري.

إذا تم تضمين كل من حمض بارا أمينوساليسيليك والريفامبيسين في نظام العلاج ، فيجب إعطاؤهما بفاصل زمني لا يقل عن ثماني ساعات لضمان مستويات مرضية في الدم.

تأثير الأدوية الأخرى على الريفامبيسين:

قد يؤدي التناول المتزامن لمضادات الحموضة إلى تقليل امتصاص الريفامبيسين.

يجب إعطاء اجرعات اليومية من ريفامبيسين قبل ساعة واحدة على الأقل من تناول مضادات الحموضة.

تفاعلات دوائية أخرى مع ريفامبيسين:

عندما تم تناول العقارين بشكل متزامن ، لوحظ انخفاض تركيزات أنوفاكون وزيادة تركيزات ريفامبيسين.

التفاعلات مع أيزونيازيد:

قد تتفاعل الأدوية التالية مع أيزونيازيد:

• مضادات الصرع (مثل الكاربامازبين والفينيتوئين).

قد يكون هناك خطر متزايد من الاعتلال العصبي الحسي البعيد عند استخدام أيزونيازيد لدى المرضى الذين يتناولون ستافودين.

ثبت أن الاستخدام المتزامن ل الزالسيتابين مع أيزونيازيد يضاعف تقريبًا التصفية الكلوية إذا كان أيزونيازيد في المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية.

تفاعلات أخرى:

قد يزيد حمض بارا أمينوساليسيليك من تركيز البلازما و نصف عمر اطراح أيزونيازيد عن طريق التنافس على إزيمات الأسيتيل.

قد يزيد التحذير العام من السمية الكبدية للأيزونيازيد.

يتم تقليل امتصاص أيزونيازيد بواسطة مضادات الحموضة.

يزداد خطر سمية الجهاز العصبي المركزي عند إعطاء إيزونيازيد مع السيكلوسيرين.

قد يقلل أيزونيازيد من تركيز الكيتوكونازول في البلازما ويزيد تركيز الثيوفيلين في البلازما.

التداخل مع الاختبارات المعملية والتشخيصية:

ثبت أن المستويات العلاجية للريفامبيسين تتبط المقاييسات الميكروبيولوجية القياسية لحمض الفوليك وفيتامين ب ١٢ في الدم. وبالتالي ، ينبغي النظر في طرق الفحص البديلة. تم الإبلاغ عن ارتفاع عابر لـ BSP وبيليروبين المصل . قد يضعف الريفامبيسين إفراز القنوات الصفراوية لوسائط التباين المستخدمة لتصوير المرارة ، بسبب التنافس على إفراز القنوات الصفراوية. لذلك ، يجب إجراء هذه الاختبارات قبل جرعة الصباح من ريفامبيسين.

الحمل:

ريفامبيسين:

ثبت أن الريفامبيسين يسبب تأثيرات ماسخة عند القوارض عند إعطائه بجرعات كبيرة. لا توجد دراسات مضبوطة بشكل جيد عن هذا الدواء عند النساء الحوامل. على الرغم من أنه تم الإبلاغ عن أن الريفامبيسين يعبر حاجز المشيمة ويظهر في دم الحبل السري ، فإن تأثير الريفامبيسين ، بمفرده أو مع أدوية أخرى مضادة للسل ، على الجنين البشري غير معروف.

عندما يُعطى الريفامبيسين خلال الأسابيع القليلة الماضية من الحمل ، يمكن أن يسبب تزيفًا بعد الولادة عند الأم والرضيع ، والذي قد يستدعي العلاج بفيتامين ك ١.

أيزونيازيد:

تم الإبلاغ عن أن أيزونيازيد في كل من الجرذان والأرانب قد يكون له تأثير على قلب الجنين عند تناوله عن طريق الفم أثناء الحمل ، على الرغم من عدم وجود شذوذ خلقي متعلق بالإيزونيازيد في دراسات التكاثر في أنواع الثدييات (الفئران والجرذان والأرانب).

لذلك ، لا ينبغي استخدام هذا الدواء لدى النساء الحوامل أو في النساء في سن الإنجاب إلا إذا كانت الفائدة المحتملة تبرر المخاطر المحتملة على الجنين.

الرضاعة:

يُفرز الريفامبيسين والأيزونيازيد في لبن الأم ، ولا ينبغي أن يرضع الرضيع من مريضة تتلقى الدواء إلا إذا رأى الطبيب أن الفائدة المحتملة للمريض تفوق المخاطر المحتملة على الرضيع.

التأثيرات على القدرة على القيادة واستخدام الآلات:

ارتبط أيزونيازيد بالدوار والاضطرابات البصرية والتفاعلات الذهانية. يجب إبلاغ المرضى بذلك ، وإبلاغهم بأنه في حالة تأثرهم ، لا ينبغي عليهم القيادة أو تشغيل الآلات أو المشاركة في أي أنشطة قد تعرض فيها هذه الأعراض أنفسهم أو الآخرين للخطر.

الاثار الجانبية :

ريفامبيسين:

شائعة: قلة الصفيحات مع أو بدون بورفيريا ، وعادة ما ترتبط بالعلاج المتقطع ، ولكن يمكن عكسها إذا تم ايقاف الدواء بمجرد حدوث البورفيريا ، صداع ، دوار ، عثيان ، قيء ، تفاعل دوائي متناقض (تكرار أو ظهور أعراض جديدة لمرض السل ، جسدية و العلامات الإشعاعية لدى مريض أظهر تحسنًا سابقًا مع العلاج المناسب المضاد للسل يسمى تفاعل متناقض ، يتم تشخيصه بعد استبعاد ضعف امتثال المريض للعلاج ، ومقاومة الأدوية ، والآثار الجانبية للعلاج المضاد للسل ، الالتهابات البكتيرية / الفطرية الثانوية) ، زيادة نسبة البيليروبين في الدم ، زيادة الأسارتات أمينوترانسفيراز ، زيادة ألانين أمينوترانسفيراز.

غير شائعة: قلة الكريات البيض ، الإسهال.

شائعة جدا: ارتفاع الحرارة ، قشعريرة.

أيزونيازيد:

غير شائعة: التأثيرات السمية العصبية الأخرى ، والتي تكون غير شائعة مع الجرعات التقليدية ، هي الاختلاجات ، اعتلال الدماغ السام ، التهاب العصب البصري وضموره ، ضعف الذاكرة والذهان السام ، وقد يحدث التهاب الكبد الوخيم والمميت في بعض الأحيان مع العلاج بالإيزونيازيد.

الجرعات وطريقة الاعطاء :

يمكن إعطاء دواء آخر مضاد لمرض السل بشكل متزامن مع هذا الدواء حتى يتم التأكد من حساسية المتعضي للريفامبيسين والأيزونيازيد.

الكبار: يجب إعطاء المرضى الجرعة اليومية المفردة التالية ويفضل على معدة فارغة ٣٠ دقيقة على الأقل قبل الوجبة أو ساعتين بعد الوجبة:

من اجل عيار (٧٥/١٥٠):

وزن المريض (كغ)	الجرعة اليومية المفردة
٣٠-٣٩	مضغوطتان
٤٠-٤٥	٣ مضغوطات
٥٥-٧٠	٤ مضغوطات
٧١ و اكثر	خمس مضغوطات

الاستخدام عند كبار السن: يجب توخي الحذر عند هؤلاء المرضى ، خاصة إذا كان هناك دليل على اعتلال الكبد.

فرط الجرعة :

• العلامات والأعراض:

ريفامبيسين:

من المحتمل أن يحدث الغثيان والقيء وآلام البطن والحكة والصداع وزيادة الخمول في غضون فترة زمنية قصيرة بعد الابتلاع الحاد ؛ قد يحدث فقدان للوعي عند وجود مرض كبدي شديد. قد تحدث زيادات عابرة في إنزيمات الكبد و / أو البيليروبين. سيظهر لون أحمر مائل للبني أو برتقالي للجلد والبول والعرق واللعاب والدموع والبراز ، وتتناسب شدته مع الكمية التي يتم تناولها. تم الإبلاغ أيضًا عن وذمة في الوجه أو حول الحجاج لدى المرضى الأطفال. تم الإبلاغ عن انخفاض ضغط الدم ، تسرع القلب الجيبي ، اللاتظمية البطينية ، النوبات والسكتة القلبية في بعض الحالات المميتة.

لم يتم تحديد الحد الأدنى من الجرعة الحادة المميتة أو السامة بشكل جيد. ومع ذلك ، فقد تم الإبلاغ عن جرعات زائدة حادة غير مميتة عند البالغين بجرعات تتراوح من ٩ إلى ١٢ غ ريفامبيسين. تم الإبلاغ عن جرعات زائدة حادة مميتة عند البالغين بجرعات تتراوح من ١٤ إلى ٦٠ غ. شارك الكحول أو تاريخ من تعاطي الكحول في بعض التقارير القاتلة وغير المميتة. تم الإبلاغ عن جرعات زائدة غير مميتة لدى المرضى الأطفال الذين تتراوح أعمارهم من ١ إلى ٤ سنوات من ١٠٠ ملغ / كغ لجرعة واحدة إلى جرعتين.

أيزونيازيد:

تظهر الجرعة الزائدة من أيزونيازيد علامات وأعراض في غضون ٣٠ دقيقة إلى ٣ ساعات بعد الابتلاع. الغثيان والقيء والدوخة وتداخل الكلام وتشوش الرؤية والهلوسة البصرية (بما في ذلك الألوان الزاهية والتصاميم الغريبة) من بين المظاهر المبكرة. مع جرعة زائدة ملحوظة وضيق تنفسي و هموط الجهاز العصبي المركزي ، من المتوقع حدوث تقدم سريع من حالة ذهول إلى غيبوبة عميقة ، إلى جانب نوبات شديدة مستعصية على الحل. يعد الحماض الاستقلابي الشديد ، الأسيتون البولي ، وارتفاع السكر في الدم من النتائج المعملية النموذجية.

• التدبير:

في حالة تناول جرعة زائدة من هذا المستحضر ، يجب القيام بغسل المعدة في أسرع وقت ممكن. بعد تفريغ محتويات المعدة ، قد يساعد تقطير ملاط الفحم المنشط في المعدة على امتصاص أي دواء متبقي من الجهاز الهضمي. قد تكون هناك حاجة إلى الأدوية المضادة للاقياء للسيطرة على القيئان الشديد والقيء.

يجب التحقق تدابير داعمة مكثفة ، بما في ذلك مجرى الهواء السالك ، ومعالجة الأعراض الفردية عند ظهورها.

في حالة الاشتباه في تناول جرعة زائدة حادة من إيزونيازيد ، حتى لدى المرضى الذين لا يعانون من أعراض ، ينبغي النظر في إعطاء البيريدوكسين عن طريق الوريد (فيتامين ب ٦). عند المرضى الذين يعانون من نوبات لا يتم التحكم فيها بالبيريدوكسين ، يجب إعطاء العلاج المضاد للاختلاج. يجب إعطاء بيكربونات الصوديوم للتحكم في الحماض الاستقلابي. ينصح بغسيل الكلى في الحالات المعندة. إذا لم يكن ذلك متاحًا ، فيمكن استخدام غسيل الكلى الصفاقي جنبًا إلى جنب مع إدرار البول القسري.

شروط التخزين:

يحفظ المستحضر دون الدرجة ٣٠°مئوية، محمياً من الرطوبة.

يحفظ بعيداً عن متناول الأطفال .

التعبئة: عبوة من الكرتون تحوي بليستر عدد٣، كل بليستر يحوي ١٠ أقراص ملبسة بالفيلم.

إن هـذا دواء	TPP2201102
الدواء مستحضر ولكن ليس كغيره من المستحضرات. الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافًا للتعليمات يعرضك للخطر. اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك. فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضرره. لاتقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك. لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.	
(مجلس وزراء الصحة العرب)	لاتترك الأدوية أبداً في متناول أيدي الأطفال (اتحاد الصيادلة العرب)

إنتـاج:
حماة فارما حماة - سورية
هاتف: ٩٦٣ ٣٣ ٨٦٧٣٩٤١+ فاكس: ٩٦٣ ٣٣ ٨٦٧٣٩٤٣+
HAMA PHARMA