

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РИФАМПІЦИН/ІЗОНІАЗИД
(RIFAMPICIN/ISONIAZID)

Склад:

діючі речовини: рифампіцин, ізоніазид;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить рифампіцину 150 мг, ізоніазиду 75 мг;

допоміжні речовини: повідон, шелак, крохмаль кукурудзяний, натрію лаурилсульфат, кросповідон, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза, пропіленгліколь, діетилфталат, титану діоксид (Е 171), тальк, лак Понсо 4R (Е 124).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: двоопуклі, круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою від коричневого до червонувато-коричневого кольору, гладкі з обох боків.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані протитуберкульозні засоби.

Код АТХ J04A M02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Рифампіцин та ізоніазид є активними бактерицидними протитуберкульозними препаратами, особливо активними щодо швидко зростаючих позаклітинних організмів, а також діють бактерицидно на внутрішньоклітинні мікроорганізми. Рифампіцин має активність проти повільно та періодично зростаючих *M. tuberculosis*.

Рифампіцин пригнічує активність ДНК-залежної РНК-полімерази у чутливих клітинах. Зокрема він взаємодіє з бактеріальною РНК-полімеразою, але не інгібує фермент ссавців. Перехресна резистентність до рифампіцину виявлена лише з іншими рифаміцинами.

Ізоніазид діє проти активно зростаючих туберкульозних паличок.

Фармакокінетика.

Рифампіцин

Рифампіцин швидко всмоктується з травного тракту. Максимальна концентрація приблизно 10 мкг/мл у сироватці крові спостерігається приблизно через 2-4 години після прийому дози 10 мг/кг маси тіла натще.

У здорових добровольців біологічний період напіврозпаду рифампіцину в сироватці крові становить у середньому приблизно 3 години після прийому дози 600 мг і збільшується до 5,1 години після прийому дози 900 мг. При повторному прийомі період напіввиведення зменшується і досягає середніх значень приблизно 2-3 години. При дозі до 600 мг на добу період напіввиведення не відрізняється у пацієнтів з нирковою недостатністю, тому корекція дози не потрібна.

Після абсорбції рифампіцин швидко виводиться з жовчю і починається кишково-печінкова циркуляція жовчних кислот. Під час цього процесу рифампіцин піддається поступовому деацетилюванню, тому приблизно через 6 годин майже весь препарат у жовчі знаходиться в

цій формі. Цей метаболіт зберігає майже повну антибактеріальну активність. Кишкова реабсорбція зменшується внаслідок деацетилювання, а елімінація полегшується. До 30 % дози виводиться із сечею, причому приблизно половину цієї дози становить незмінений препарат. Всмоктування рифампіцину знижується при прийомі препарату з їжею.

Рифампіцин добре проникає у тканини та рідини організму і проявляється у терапевтичних дозах у багатьох органах і рідинах організму, включаючи спинномозкову рідину. Зв'язування з білками плазми крові становить 80 %. Більша частина незв'язаної фракції не іонізується, тому вільно дифундує у тканинах.

Ізоніазид

Після перорального застосування ізоніазид швидко всмоктується та досягає максимального рівня в крові протягом 1-2 годин, далі рівень знижується до 50 % або менше протягом 6 годин. Швидкість і ступінь всмоктування знижуються, коли ізоніазид застосовують з їжею. Добре розподіляється по всьому організму, проникаючи в усі тканини і рідини (включаючи цереброспінальну, плевральну, асцитичну), органи та виділення (слину, мокротиння, фекалії). Від 50 % до 70 % дози ізоніазиду виводиться зі сечею протягом 24 годин.

Ізоніазид метаболізується переважно шляхом ацетилювання та дегідрування. Швидкість ацетилювання визначається генетично.

Фармакокінетичні дослідження за участю здорових добровольців показали, що обидві діючі речовини рифампіцину/ізоніазиду мають порівнянну біодоступність, незалежно від того, застосовували їх разом як індивідуальні лікарські форми чи у вигляді лікарського засобу Рифампіцин/Ізоніазид.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат Рифампіцин/Ізоніазид призначається для лікування легеневого та позалегового туберкульозу в інтенсивній (початковій) та підтримуючій (продовженій) фазах терапії.

Протипоказання.

Застосування препарату протипоказане:

- пацієнтам із підвищеною чутливістю до рифампіцину, ізоніазиду або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- при печінковій недостатності;
- пацієнтам із порфірією;
- під час оперативних втручань із застосуванням загального наркозу;
- при одночасному застосуванні з біктегравіром, кобіцистатом, даклатавіром, дасабувіром, деламанідом, гразопревіром/елбасвіром; інгібіторами протеази, посиленими ритонавіром, ізавуконазолом, ледіпасвіром, луразидон, мідостаурином, омбітасвіром/паритапревіром, празиквантелом, рилпівірином, софосбувіром, велпатасвіром, вориконазолом, воксилапревіром (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протиінфекційні засоби та МНВ (міжнародне нормалізоване відношення – стандарт визначення протромбінового індексу)

Повідомлялося про численні випадки підвищення активності антагоніста вітаміну К у пацієнтів, які отримували антибактеріальні засоби. Факторами ризику є виражені інфекційні або запальні захворювання, вік та загальний стан пацієнта. У цих умовах складно відрізнити інфекційну патологію та її лікування при виникненні дисбалансу МНВ.

Слід уникати одночасного застосування рифампіцину з іншими антибіотиками, що спричиняють вітамін К-залежну коагулопатію, такими як цефазолін (або інші цефалоспорини N-метилтіотетразолу з бічним ланцюгом), оскільки це може спричинити серйозні порушення

коагуляції, що може призвести до летальних наслідків (особливо у високих дозах). У разі одночасного застосування рекомендується посилити моніторинг МНВ.

Індукція ферментів

Рифампіцин є потужним індуктором метаболічних ферментів, включаючи цитохроми P450 (CYP450) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 і 3A4, UDP-глюкуронозилтрансфераз (UGT). Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що рифампіцин також індукує транспортери, такі як Р-глікопротеїн (Р-gp), білок стійкості до раку молочної залози (BCRP) і білок 2 стійкості до кількох лікарських засобів (MRP2 – білок 2, пов'язаний зі стійкістю до багатьох препаратів). Багато лікарських засобів є субстратами для щонайменше одного або кількох ферментів та/або їх транспортерів. Рифампіцин може прискорювати метаболізм і, таким чином, знижувати активність певних препаратів, що вводяться одночасно, або підвищувати активність проліків, що вводяться разом (коли потрібна метаболічна активація), тому, ймовірно, індукує взаємодію клінічно важливих препаратів з багатьма препаратами різних класів лікарських засобів. На початку введення цих препаратів або при припиненні їх застосування може знадобитися коригування дозування цих препаратів для підтримки оптимальної концентрації в крові, враховуючи, що індукуючий ефект досягає максимального рівня приблизно через 15 днів і зберігається 1-2 тижні після припинення прийому рифампіцину.

Протипоказані комбінації (див. розділ «Протипоказання»)

Взаємодії, пов'язані з рифампіцином:

Біктегравір

Дуже значне зниження концентрації біктегравіру, що може призвести до втрати його ефективності.

Кобіцистат

Ризик зниження ефективності кобіцистату через посилення метаболізму рифампіцином.

Даклатасвір

Зниження концентрації даклатасвіру в плазмі крові за рахунок посилення його печінкового метаболізму рифампіцином.

Дасабувір

Ризик зниження концентрації дасабувіру в плазмі крові через дію рифампіцину.

Деламанід

Зниження концентрації деламаніду в плазмі крові за рахунок посилення його метаболізму в печінці рифампіцином.

Інгібітори протеази, посилені ритонавіром (ампренавір, атазанавір, дарунавір, фосампренавір, індінавір, лопінавір, саквінавір, тирпранавір)

Дуже значне зниження концентрації інгібітора протеази в плазмі крові за рахунок посилення його печінкового метаболізму рифампіцином.

Для комбінації (саквінавір + ритонавір): ризик тяжкої гепатоцелюлярної токсичності.

Гразопревір/елбасвір

Ризик зниження концентрації гразопревіру та елбасвіру під дією рифампіцину з можливим впливом на їх ефективність.

Ізавуконазол

Зниження концентрації ізавуконазолу в плазмі крові внаслідок посилення печінкового метаболізму рифампіцином.

Ледіпасвір

Значне зниження концентрації ледіпасвіру в плазмі крові внаслідок посилення печінкового метаболізму рифампіцином.

Луразидон

Зниження концентрації луразидону в плазмі крові шляхом посилення його печінкового метаболізму рифампіцином.

Мідостаурин

Зниження концентрації мідостаурину під дією рифампіцину.

Омбітасвір/паритапревір

Зниження концентрації в плазмі крові при подвійній терапії шляхом посилення його печінкового метаболізму рифампіцином.

Празиквантел

Дуже значне зниження концентрації празиквантелу в плазмі крові з ризиком неефективності лікування внаслідок посилення печінкового метаболізму празиквантелу рифампіцином.

Рилпівірин

Значне зниження концентрації рилпівіріну в плазмі крові за рахунок посилення його печінкового метаболізму рифампіцином.

Софосбувір

Ризик зниження концентрації софосбувіру в плазмі крові через зниження всмоктування рифампіцину в кишечнику.

Велпатасвір

Зниження концентрації велпатасвіру в плазмі крові під дією рифампіцину з можливим впливом на ефективність.

Вориконазол

Значне зниження концентрації вориконазолу в плазмі крові з ризиком втрати ефективності внаслідок посилення його печінкового метаболізму рифампіцином.

Воксилапревір

Зниження плазмових концентрацій воксилапревіру під впливом рифампіцину з ризиком втрати ефективності.

Нерекомендовані комбінації (див. розділ «Особливості застосування»)

Взаємодії, пов'язані з ізоніазидом:

Карбамазепін

Підвищення концентрації карбамазепіну в плазмі крові з ознаками передозування внаслідок пригнічення його метаболізму в печінці.

Дисульфірам

Порушення поведінки та координації.

Взаємодії, пов'язані з рифампіцином:

Абіратерон

Значне зниження концентрації абіратерону в плазмі крові з ризиком зниження ефективності.

Апіксабан, дабігатран, ривароксабан

Зниження плазмових концентрацій апіксабану, дабігатрану або ривароксабану під впливом рифампіцину з ризиком зниження терапевтичного ефекту.

Апреміласт

Зниження концентрації апреміласту в плазмі крові внаслідок посилення метаболізму рифампіцином.

Апрепітант

Дуже значне зниження концентрації апрепітанту.

Аторвастатин, симвастатин

Дуже значне зниження концентрації аторвастатину або симвастатину в плазмі крові за рахунок посилення їх метаболізму в печінці рифампіцином.

Атоваквон

Зниження концентрації атоваквону в плазмі крові індуктором ферменту.

Бедаквілін

Зниження концентрації бедаквіліну в плазмі крові за рахунок посилення його метаболізму рифампіцином.

Бозентан

Ризик зниження концентрації бозентану в плазмі крові, значного для рифампіцину.

Клопідогрель

Сильна індукція CYP2C19, що призводить як до підвищення концентрації активного метаболіту клопідогрелю в плазмі крові, так і до пригнічення тромбоцитів, що може, зокрема,

посилити ризик кровотечі. Як запобіжний захід не рекомендується одночасне застосування клопідогрелю та рифампіцину.

Циклофосфамід

Ризик підвищення плазмових концентрацій активного метаболіту циклофосфаміду під дією рифампіцину, а отже, його токсичності.

Ципротерон, що застосовується як гормональний контрацептив

Ризик зниження ефективності ципротерону. Необхідно використовувати додатковий метод контрацепції бар'єрного типу (презерватив) протягом усього терміну дії комбінації та один цикл після припинення рифампіцину.

Доцетаксел

Зниження концентрації цитотоксичного препарату через посилення його метаболізму рифампіцином із ризиком зниження ефективності.

Долутегравір при резистентності до класу інгібіторів інтегрази

Зниження концентрації долутегравіру в плазмі крові за рахунок посилення його метаболізму рифампіцином.

Дронедарон

Значне зниження концентрації дронедарону шляхом посилення його метаболізму без істотної зміни активного метаболіту.

Естрогенні та гестагенні контрацептиви

Зниження контрацептивної ефективності через посилення печінкового метаболізму гормонального контрацептиву рифампіцином. Слід використовувати додатковий метод контрацепції бар'єрного типу (презерватив) протягом усього періоду одночасного застосування та протягом одного менструального циклу після припинення застосування рифампіцину.

Етопозид

Зниження концентрації етопозиду в плазмі крові рифампіцином. Якщо комбінація є необхідною, потрібен клінічний моніторинг і можливе коригування дози етопозиду у разі одночасного застосування та через 1-2 тижні після припинення застосування рифампіцину.

Фентаніл

Зниження концентрації фентанілу в плазмі крові за рахунок посилення його печінкового метаболізму рифампіцином. Під час застосування рифампіцину слід віддати перевагу іншому опіоїду.

Флуконазол

Зниження концентрації в плазмі крові та ефективності обох протиінфекційних засобів (індукція ферменту рифампіцином і зниження всмоктування в кишечнику за рахунок дії протигрибкового азолу).

Іделалізид

Зниження концентрації іделалізибу в плазмі крові внаслідок посилення печінкового метаболізму рифампіцином.

Інгібітори 5-альфа-редуктази (дутастерид, фінастерид)

Зниження плазмових концентрацій інгібіторів 5-альфа-редуктази під дією рифампіцину. Якщо комбінації неможливо уникнути, необхідний ретельний клінічний моніторинг.

Метаболізовані інгібітори тирозинкінази

Зниження концентрації в плазмі крові та ефективності інгібітора тирозинкінази за рахунок посилення його метаболізму рифампіцином.

Іринотекан

Ймовірне зниження плазмових концентрацій активного метаболіту іринотекану з ризиком неефективності цитотоксичної терапії.

Ітраконазол

Зниження концентрації в плазмі крові та ефективності обох протиінфекційних засобів (індукція ферменту рифампіцином і зниження всмоктування в кишечнику за рахунок дії протигрибкового азолу).

Івакафтор

Значне зниження концентрації івакафтора в плазмі крові з ризиком втрати ефективності.

Кетоконазол

Зниження концентрації в плазмі крові та ефективності обох протиінфекційних засобів (індукція ферменту рифампіцином і зниження всмоктування в кишечнику за рахунок дії протигрибкового азолу).

Мацитентан

Зменшення концентрації мацитентану в плазмі крові шляхом посилення його метаболізму рифампіцином.

Міансерин

Ризик втрати ефективності міансерину.

Мідазолам

Ризик відсутності ефекту мідазоламу при дуже значному зниженні його концентрації в плазмі крові внаслідок посилення його метаболізму в печінці.

Налоксегол

Зниження концентрації налоксеголу під впливом рифампіцину.

Невірапін

Зниження концентрації невірапіну в плазмі крові за рахунок посилення його печінкового метаболізму рифампіцином.

Німодипін

Зниження концентрації антагоніста кальцію в плазмі крові за рахунок посилення його метаболізму в печінці. Необхідне клінічне спостереження за пацієнтом та можлива корекція дози антагоніста кальцію під час лікування рифампіцином та після його припинення.

Олапариб

Зниження, можливо, дуже значне, концентрації олапарибу в плазмі крові шляхом посилення його печінкового метаболізму під дією рифампіцину.

Оксикодон

Зниження концентрації оксикодону в плазмі крові за рахунок посилення його метаболізму рифампіцином. Можливе коригування дози оксикодону.

Паклітаксел

Зниження концентрації цитотоксичного препарату через посилення його метаболізму рифампіцином з ризиком зниження ефективності.

Позаконазол

Зниження концентрації в плазмі крові та ефективності двох протиінфекційних засобів (індукція ферменту рифампіцином і зниження всмоктування в кишечнику протигрибковим азолом).

Кветіапін

Дуже значне зниження концентрації кветіапіну в плазмі крові внаслідок посилення його метаболізму в печінці індуктором з ризиком неефективності.

Хінін

Ризик втрати ефективності хініну через посилення його печінкового метаболізму рифампіцином.

Ралтегравір

Зниження концентрації ралтегравіру під дією рифампіцину. Якщо комбінацію неможливо уникнути, можна розглянути можливість подвоєння дози ралтегравіру.

Ранолазин

Дуже значне зниження концентрації ранолазину.

Регорафеніб

Зниження концентрації регорафенібу в плазмі крові внаслідок посилення метаболізму рифампіцином.

Ролапітант

Дуже значне зниження концентрації ролапітанту з ризиком втрати ефективності.

Сертралін

Ризик неефективності лікування антидепресантами.

Тенофовір алафенамід

Зниження концентрації тенофовіру алафенаміду в плазмі крові через зниження всмоктування рифампіцину. Слід проводити клінічний моніторинг під час комбінованого лікування та через 1-2 тижні після припинення застосування рифампіцину.

Телітроміцин

Дуже значне зниження концентрації телітроміцину в плазмі крові з ризиком неефективності протиінфекційного лікування внаслідок посилення печінкового метаболізму телітроміцину рифампіцином.

Тикагрелор

Значне зниження концентрації тикагрелору в плазмі крові внаслідок посилення метаболізму рифампіцином у печінці з ризиком зниження терапевтичного ефекту.

Уліпристал

Ризик зниження ефекту уліпристалу через підвищення його печінкового метаболізму рифампіцином. Слід віддати перевагу альтернативному лікарському засобу, на метаболізм якого рифампіцин не впливає або має незначний вплив.

Вемурафеніб

Ризик зниження концентрації вемурафенібу в плазмі крові зі зниженням ефективності.

Цитотоксичні алкалоїди барвінку

Рифампіцин знижує концентрацію алкалоїдів барвінку в плазмі крові з можливим впливом на ефективність.

Вісмодегіб

Ризик зниження концентрації вісмодегібу в плазмі крові внаслідок посилення печінкового метаболізму рифампіцином.

Зидовудин

Зниження концентрації зидовудину в плазмі крові вдвічі шляхом посилення його метаболізму рифампіцином. Якщо застосування комбінації неможливо уникнути, необхідний посилений клінічний та біологічний моніторинг.

Комбінації, що мають застереження щодо застосування

Взаємодії, пов'язані з ізоніазидом:

Галогеномісні леткі анестетики

Потенціювання гепатотоксичної дії ізоніазиду з посиленням утворення токсичних метаболітів ізоніазиду. У разі планової операції як запобіжний захід слід припинити лікування ізоніазидом за тиждень до операції та відновити його лише через 15 днів.

Глюокортикоїди (крім гідрокортизону в замісній терапії)

При одночасному застосуванні з преднізолоном спостерігалось зниження концентрації ізоніазиду в плазмі крові. Такий ефект обумовлений підвищенням метаболізму ізоніазиду в печінці та зниженням рівня глюкокортикоїдів. Необхідний клініко-біологічний моніторинг.

Кетоконазол

Зниження концентрації кетоконазолу в плазмі крові.

Рекомендується розподілити дози обох протиінфекційних засобів принаймні на 12 годин. Необхідно слідкувати за концентрацією кетоконазолу в плазмі крові та за необхідності коригувати дозу.

Фенітоїн та фосфенітоїн

При одночасному застосуванні з ізоніазидом спостерігалось передозування фенітоїном (зниження метаболізму). Необхідний ретельний клінічний моніторинг, визначення концентрації фенітоїну в плазмі крові та, можливо, корекція його дози під час лікування ізоніазидом та після припинення його застосування.

Піразинамід

При одночасному застосуванні можливе посилення гепатотоксичних ефектів. Необхідний клініко-біологічний моніторинг.

Рифампіцин

Посилення гепатотоксичної дії ізоніазиду (посилення утворення токсичних метаболітів ізоніазиду – див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Необхідний клінічний і біологічний моніторинг цієї комбінації. При гепатиті прийом ізоніазиду слід припинити.

Ставудин

Підвищений ризик виникнення периферичної нейропатії через приєднання побічних ефектів. Регулярний клінічний та біологічний моніторинг, особливо на початку лікування.

Взаємодії, пов'язані з рифампіцином:

Вальпроєва кислота та вальпроат

Ризик виникнення судомних нападів через підвищення печінкового метаболізму вальпроату рифампіцином. Необхідний клініко-біологічний моніторинг та, можливо, корекція дози протисудомного засобу під час лікування рифампіцином та після припинення його застосування.

Афатиніб

Зниження концентрації афатинібу в плазмі крові внаслідок посилення метаболізму рифампіцином. Необхідний клінічний моніторинг під час комбінованого лікування та через 1–2 тижні після його припинення.

Альбендазол

Значне зниження концентрації альбендазолу та його активного метаболіту в плазмі крові під дією рифампіцину з ризиком зниження ефективності. Необхідний клінічний моніторинг терапевтичної відповіді та можлива корекція дози альбендазолу під час лікування рифампіцином та після припинення його застосування.

Андрогени (андростанолон, норетандролон, тестостерон)

Ризик зниження концентрації андрогену в плазмі крові та, як наслідок, його ефективності через посилення його печінкового метаболізму рифампіцином. Необхідний клінічний та біологічний моніторинг під час комбінованого лікування та через 1–2 тижні після припинення застосування рифампіцину.

Антагоністи кальцієвих каналів (крім німодипіну)

Зниження концентрації антагоніста кальцію в плазмі крові за рахунок посилення його печінкового метаболізму. Необхідне клінічне спостереження та можливо корекція дози антагоніста кальцію під час лікування рифампіцином та після його припинення.

Антиаритмічні засоби класу IA (дизопірамід, гідрохінідин, хінідин)

Зниження концентрації в плазмі крові та ефективності антиаритмічного засобу (посилення його метаболізму в печінці).

Необхідний клінічний моніторинг, ЕКГ і, можливо, моніторинг концентрації антиаритмічного препарату в плазмі крові. За необхідності слід коригувати дози антиаритмічного препарату під час лікування рифампіцином та після його припинення (через ризик передозування антиаритмічного засобу).

Антагоністи вітаміну К (варфарин, аценокумарол, флуїндіон)

Зниження ефекту антагоніста вітаміну К шляхом підвищення його метаболізму в печінці рифампіцином. Необхідний більш частий контроль МНВ. Можлива адаптація дози антагоніста вітаміну К під час лікування рифампіцином і через 8 днів після його припинення.

Арипіпразол

Зниження концентрації арипіпразолу в плазмі крові. Необхідне клінічне спостереження та можливе коригування дози арипіпразолу під час комбінованого лікування та через 1–2 тижні після припинення прийому рифампіцину.

Базедоксифен

Зниження плазматичних концентрацій базедоксифену під дією рифампіцину. Необхідний моніторинг будь-яких ознак, що вказують на втрату ефективності (кровотеча).

Буспірон

Зниження концентрації буспірону в плазмі крові шляхом посилення його печінкового метаболізму рифампіцином. Необхідний клінічний моніторинг та можлива корекція дози буспірону під час лікування рифампіцином та після його припинення.

Карбамазепін

Зниження концентрації в плазмі крові та ефективності карбамазепіну внаслідок посилення його метаболізму в печінці рифампіцином. Необхідний клінічний моніторинг, контроль концентрації в плазмі крові та корекція дози карбамазепіну під час лікування рифампіцином та після його припинення.

Карведилол

Значне зниження концентрації карведилолу в плазмі крові за рахунок посилення його печінкового метаболізму рифампіцином. Необхідний регулярний клінічний моніторинг та корекція дози карведилолу під час лікування рифампіцином. Після припинення прийому рифампіцину існує ризик значного підвищення концентрації карведилолу в плазмі крові, що потребує зниження дози та ретельного клінічного спостереження.

Каспофунгін

Зниження концентрації каспофунгіну в плазмі крові. При лікуванні рифампіцином з 2-го дня слід підтримувати дозу 70 мг на добу.

Кларитроміцин

Зниження концентрації кларитроміцину в плазмі крові та ризик зниження ефективності кларитроміцину, особливо у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, у зв'язку з посиленням печінкового метаболізму рифампіцином. Необхідний регулярний клінічний та біологічний моніторинг.

Клоzapін

Ризик неефективності антипсихотичної терапії (зниження концентрації клоzapіну в плазмі крові через посилення його метаболізму в печінці). Клінічний моніторинг та можливе збільшення дози клоzapіну під час лікування рифампіцином.

Ципротерон, що застосовується як антиандроген

Ризик зниження ефективності ципротерону. Необхідний клінічний моніторинг та, можливо, коригування дозування ципротерону під час комбінованого лікування та після його припинення.

Дансон

Підвищений вплив метаболіту гідроксиламіну, який відповідальний за побічні ефекти, включаючи метгемоглобінемію, гемолітичну анемію, агранулоцитоз і гемоліз.

Деферасирокс

Ризик зниження концентрації деферасироксу в плазмі крові. Слід контролювати сироватковий феритин під час і після лікування рифампіцином. При необхідності рекомендоване коригування дози деферасироксу.

Дигоксин

Помірне зниження концентрації дигоксину. Необхідний клінічний моніторинг та ЕКГ.

Дизопірамід

Ризик зниження концентрації дизопіраміду рифампіцином. Необхідний клінічний моніторинг та, можливо, коригування дози дизопіраміду під час комбінованого лікування та через

1–2 тижні після припинення прийому рифампіцину.

Долутегравір, за відсутності резистентності до класу інгібіторів інтегрази

Коригування дози долутегравіру до 50 мг 2 рази на добу під час комбінованого лікування та через тиждень після його припинення.

Зниження концентрації долутегравіру в плазмі крові за рахунок посилення його метаболізму рифампіцином.

Ефавіренц

Зниження концентрації в плазмі крові та ефективності ефавіренцу внаслідок посилення печінкового метаболізму рифампіцином. Необхідний регулярний клінічний та біологічний моніторинг, особливо на початку комбінованого лікування.

Еналаприл

Зниження впливу активних метаболітів еналаприлу. Якщо цього вимагає клінічний стан пацієнта, може виявитися необхідним коригування доз.

Глюокортикоїди

Зниження концентрації в плазмі крові та ефективності кортикостероїдів за рахунок посилення їх метаболізму в печінці рифампіцином; наслідки особливо значущі у хворих на аддісонію, які лікуються гідрокортизоном, і у випадку трансплантації. Необхідний клінічний та біологічний моніторинг, корекція дозування кортикостероїдів під час лікування рифампіцином та після його припинення.

Існує ризик зниження ефективності гідрокортизону через посилення його метаболізму, наслідки такого явища є серйозними, якщо гідрокортизон застосовують як замісну терапію або у разі трансплантації. Необхідний клінічний та біологічний моніторинг, корекція дози гідрокортизону під час комбінованого лікування та після відміни рифампіцину.

Галоперидол

Ризик зниження концентрації галоперидолу в плазмі крові та його терапевтичної ефективності через посилення його метаболізму в печінці рифампіцином. Необхідне клінічне спостереження та, за необхідності, корекція дози під час лікування рифампіцином та після його припинення.

Тиреоїдні гормони (описані для фенітоїну, рифампіцину, карбамазепіну)

Ризик клінічного гіпотиреозу у пацієнтів з гіпотиреозом через посилення метаболізму гормонів Т₃ та Т₄. Необхідний моніторинг сироваткових концентрацій Т₃ та Т₄ та коригування, за необхідності, дози тиреоїдних гормонів під час лікування рифампіцином та після його припинення.

Імунодепресанти

Зниження концентрації в крові та ефективності імунодепресантів через посилення їх печінкового метаболізму рифампіцином. Рекомендоване збільшення дози імунодепресанта під контролем концентрації в крові та зниження дози після припинення прийому рифампіцину.

Ізоніазид

Підвищення гепатотоксичності ізоніазиду (посилення утворення токсичних метаболітів ізоніазиду). Необхідний клінічний і біологічний моніторинг цієї комбінації. При гепатиті прийом ізоніазиду потрібно припинити.

Івабрадин

Ризик зниження ефективності івабрадину внаслідок посилення метаболізму рифампіцином. Необхідний клінічний моніторинг та корекція дози івабрадину під час комбінованого лікування та після відміни рифампіцину.

Левоноргестрел

При застосуванні левоноргестрелу для екстреної контрацепції спостерігається значне зниження концентрації левоноргестрелу в плазмі крові з ризиком втрати ефективності. Якщо індукуючий препарат застосовували протягом останніх 4 тижнів, слід розглянути можливість використання негормональної екстреної контрацепції (мідної внутрішньоматкової спіралі (ВМС)). Якщо застосування ВМС неможливе, слід призначати подвійну дозу левоноргестрелу.

Лінезолід

Ризик зниження ефективності лінезоліду внаслідок посилення печінкового метаболізму рифампіцином. Необхідний клінічний моніторинг та можливе збільшення дози лінезоліду під час лікування рифампіцином.

Маравірок

У разі відсутності одночасного застосування з потужним інгібітором CYP3A4 спостерігається зниження концентрації маравіроку під дією рифампіцину. У такому випадку дозу маравіроку слід збільшити до 600 мг 2 рази на добу.

Метадон

Зниження концентрації метадону в плазмі крові з ризиком появи синдрому відміни за рахунок посилення його печінкового метаболізму. Слід збільшити частоту прийому метадону (2-3 рази на добу замість одного разу).

Метронідазол

Зниження концентрації метронідазолу в плазмі крові за рахунок посилення його печінкового метаболізму рифампіцином. Необхідний клінічний моніторинг та можлива корекція дози метронідазолу під час лікування рифампіцином та після його припинення.

Мінералокортикоїди

Зниження концентрації в плазмі крові та ефективності кортикостероїдів за рахунок посилення їх метаболізму в печінці рифампіцином; наслідки особливо значущі у хворих на аддисонію, які лікуються гідрокортизоном, і у випадку трансплантації.

Необхідний клінічний та біологічний моніторинг, корекція дозування кортикостероїдів під час лікування рифампіцином та після його припинення.

Монтелукаст

Ризик зниження ефективності монтелукасту внаслідок посилення печінкового метаболізму рифампіцином. Необхідний клінічний моніторинг та, можливо, коригування доз протиастматичних засобів під час лікування рифампіцином та після його припинення.

Морфін

Зниження концентрації в плазмі крові та ефективності морфіну та його активного метаболіту. Необхідний клінічний моніторинг та можлива корекція дози морфіну під час лікування рифампіцином та після його припинення.

Нінтеданіб

Зниження концентрації нінтеданібу в плазмі крові через зниження абсорбції рифампіцину. Необхідний клінічний моніторинг під час застосування комбінації.

Парацетамол

Одночасне застосування парацетамолу та рифампіцину може підвищити ризик гепатотоксичності.

Піоглітазон

Зниження концентрації глітазону в плазмі крові за рахунок посилення його метаболізму рифампіцином. Необхідний клінічний та біологічний моніторинг, корекція дози глітазону під час лікування рифампіцином та після його відміни.

Неконтрацептивні прогестини (з або без естрогену)

Зниження ефективності прогестагену. Необхідний клінічний моніторинг та можлива корекція дози гормонального лікування під час прийому індуктора та після його припинення.

Пропафенон

Зниження концентрації пропафенону в плазмі крові за рахунок посилення його печінкового метаболізму рифампіцином. Клінічний моніторинг та ЕКГ. При необхідності – коригування дози пропафенону під час комбінованого лікування та після припинення прийому рифампіцину.

Тербінафін

Зниження концентрації в плазмі крові та ефективності тербінафіну за рахунок посилення його метаболізму в печінці рифампіцином.

Необхідний клінічний моніторинг. При необхідності рекомендована корекція дози тербінафіну під час лікування рифампіцином.

Теофілін та амінофілін

Зниження концентрації в плазмі крові та ефективності теофіліну (посилення метаболізму шляхом індукції ферментів).

Рекомендоване клінічне спостереження. При необхідності слід коригувати дозу теофіліну під час лікування рифампіцином та після його відміни.

Тіагабін

Зниження концентрації тіагабіну в плазмі крові шляхом посилення його печінкового метаболізму. При поєднанні з рифампіцином може знадобитися збільшення дози тіагабіну.

Вітамін D

При лікуванні рифампіцином спостерігалось зниження концентрації вітаміну D. Може бути необхідною корекція дозування вітаміну D.

Золпідем

Зниження концентрації в плазмі крові та ефективності золпідему внаслідок посилення печінкового метаболізму рифампіцином. Необхідний клінічний моніторинг. За можливості слід застосовувати інший снодійний лікарський засіб.

Зопіклон

Зниження концентрації в плазмі крові та ефективності зопіклону через посилення його печінкового метаболізму рифампіцином. Необхідний клінічний моніторинг. За можливості, слід застосовувати інший снодійний лікарський засіб.

Взаємодії, які потребують розгляду

Взаємодії, пов'язані з рифампіцином

Бортезоміб

Зниження концентрації цитотоксичного препарату через посилення його метаболізму рифампіцином з ризиком зниження ефективності.

Кабазитаксел

Зниження концентрації цитотоксичного препарату через посилення його метаболізму рифампіцином з ризиком зниження ефективності.

Екземестан

Ризик зниження ефективності екземестану через посилення його печінкового метаболізму рифампіцином.

Метформін

Зниження концентрації метформіну під впливом рифампіцину.

Метопролол, пропранолол

Зниження концентрації та ефективності бета-блокатора в плазмі крові (посилення його метаболізму в печінці).

Перампанель

Значне зниження (до двох третин) концентрації перампанелю.

Тамоксифен

Ризик неефективності тамоксифену через посилення метаболізму рифампіцином.

Особливості застосування.

Лікарський засіб Рифампіцин/Ізоніазид – це комбінація двох препаратів, кожен із яких може викликати порушення функції печінки.

Порушення функції печінки

Пацієнтам із порушеннями функції печінки препарат слід призначати лише у разі крайньої необхідності, з обережністю та під ретельним медичним наглядом.

Усім хворим на туберкульоз перед початком лікування слід перевіряти показники функції печінки.

Необхідно проводити регулярне клінічне та біологічне спостереження за пацієнтами через ризик посилення печінкової токсичності при застосуванні комбінації ізоніазиду та рифампіцину:

загальний аналіз крові (в т.ч. контроль кількості тромбоцитів), наприклад на 8-й день, в кінці 1-го місяця, потім з більшими інтервалами (1 раз на 2 місяці), моніторинг функції печінки (трансамінази, білірубін).

При появі ознак клітинного ураження печінки (гепатиту) лікування препаратом слід припинити.

Оскільки випадки гепатиту, пов'язані із застосуванням ізоніазиду, частіше зустрічаються у пацієнтів віком від 35 років, даній категорії пацієнтів рекомендується вимірювати концентрацію трансаміназ на початку лікування, а потім принаймні 1 раз на місяць протягом лікування.

Інші фактори, пов'язані з підвищеним ризиком гепатиту, включають щоденне вживання алкоголю, хронічне захворювання печінки, внутрішньовенне вживання наркотиків та приналежність жінок до африканської та латиноамериканської етнічних груп.

Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), які можуть становити загрозу для життя або бути летальними, у зв'язку з лікуванням лікарським засобом РИФАМПЦИН/ІЗОНІАЗИД. Серед них: синдром Стівенса–Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГТЕП).

Під час призначення лікарського засобу пацієнтів слід поінформувати про ознаки та симптоми і ретельно спостерігати за реакціями з боку шкіри.

Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, лікарський засіб РИФАМПЦИН/ІЗОНІАЗИД слід негайно відмінити і розглянути можливість альтернативного лікування.

Якщо у пацієнта під час застосування лікарського засобу РИФАМПЦИН/ІЗОНІАЗИД розвинулася серйозна реакція, така як ССД, ТЕН, DRESS або ГТЕП, терапію лікарським засобом РИФАМПЦИН/ІЗОНІАЗИД цьому пацієнту не слід відновлювати у жодному разі.

Важливо зазначити, що можуть виникати ранні симптоми проявів гіперчутливості, такі як гарячка, лімфаденопатія або відхилення лабораторних показників (включаючи гіпереозинофілію, порушення функції печінки), без явних проявів висипань.

У разі появи таких ознак або симптомів пацієнта слід поінформувати про необхідність негайного звернення до лікаря.

Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо неможливо встановити причину появи ознак і симптомів.

Препарат зазвичай не застосовують:

- у комбінації з абіратероном, апіксабаном, атоваквоном, апреміластом, апрепітантом, аторвастатином, бедаквіліном, бозентаном, деякими лікарськими засобами, що розріджують кров, такими як клопідогрель (щодо антагоністів вітаміну К див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), карбамазепін, циклофосфамід, ципротерон (застосовується як гормональний контрацептив), дабігатран, дисульфірам, доцетаксел, долутегравір (тільки у разі резистентності до інгібіторів інтегрази), дронедарон, етопозид, фентаніл, флуконазол, іделалізіб, дутастерид, фінастерид, метаболізовані інгібітори тирозинкінази, іринотекан, ітраконазол, івакафтор, кетоконазол, мацитентан, міансерин, мідазолам, налоксегол, невірапін, німодипін, олапариб, оксикодон, паклітаксел, посаконазол, кветіапін, хінін, ралтегравір, ранолазин, регорафеніб, ривафоралін, симвароксабан, ривафоралін, теамід, апітант, тикагрелор, телітроміцин, уліпристал, комбіновані гормональні та прогестинові контрацептиви, вемурафеніб, цитотоксичні алкалоїди барвінку, вісмодегіб та зидовудин

- у період годування груддю.

Парадоксальна реакція

Після початкового покращення туберкульозу під час лікування симптоми можуть знову погіршитися. У цих пацієнтів спостерігалось клінічне або рентгенологічне погіршення існуючих туберкульозних уражень або розвиток нових уражень. Ці реакції спостерігалися протягом перших тижнів або місяців після початку протитуберкульозного лікування. Посіви зазвичай негативні, і такі реакції зазвичай не вказують на неефективність лікування.

Причина цієї парадоксальної реакції досі невідома, але ймовірною причиною є перебільшена імунна реакція. У разі підозри на парадоксальну реакцію слід, якщо необхідно, розпочати симптоматичне лікування для зниження надмірної імунної реакції. Крім того, рекомендується продовжити планове протитуберкульозне лікування.

Пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря, якщо їхні симптоми погіршуються. Симптоми зазвичай характерні для уражених тканин. Можливі загальні симптоми включають кашель, гарячку, втомлюваність, задишку, головний біль, втрату апетиту, втрату маси тіла або слабкість.

Інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ)/пневмонія

Повідомлялося про випадки ІЗЛ або пневмонії у пацієнтів, які приймали даний лікарський засіб для лікування туберкульозу. ІЗЛ/пневмонія є небезпечними для життя станами. Для підтвердження діагнозу ІЗЛ/пневмонії слід провести ретельне обстеження всіх пацієнтів із раптовим початком та/або незрозумілим посиленням легневих симптомів (задишка зі сухим кашлем) і гарячкою. Якщо встановлено діагноз ІЗЛ/пневмонія, у разі тяжких проявів (дихальної недостатності та гострого респіраторного дистрес-синдрому) прийом препарату слід припинити назавжди та при необхідності розпочати відповідне лікування.

Периферична нейропатія

З метою запобігання виникнення периферичної нейропатії слід проводити регулярний диспансерний неврологічний огляд пацієнтів, дотримуватись особливої обережності при призначенні лікарського засобу пацієнтам, які зловживають алкоголем.

Застосування піридоксину (вітамін В₆) запобігає або усуває рідкісні випадки нейропатії, спричиненої дією препарату, особливо у пацієнтів літнього віку або пацієнтів, які не доїдають.

Вплив на функцію надниркових залоз

Прийом препарату може декомпенсувати латентну недостатність надниркових залоз, що контролюється призначенням кортикостероїдів (див. розділ «Побічні реакції»). Тому рекомендується спостерігати за станом таких пацієнтів та робити аналіз функції кори надниркових залоз у разі найменшого сумніву.

Рифампіцин

Повідомлялося про випадки помірного та тяжкого холестазу під час лікування рифампіцином. Пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря, якщо вони відчують такі симптоми, як свербіж, втрата апетиту, нудота, блювання, біль у животі, пожовтіння очей або шкіри, потемніння сечі. У разі підтвердження холестазу застосування препарату слід припинити.

У деяких випадках гіпербілірубінемія може виникнути у перші дні лікування рифампіцином внаслідок конкурентної взаємодії на клітинному рівні рифампіцину та білірубіну за печінкову екскрецію. Ізольована та помірна гіпербілірубінемія сама по собі не є показанням для припинення лікування; рішення про припинення застосування препарату слід приймати після повторного тестування на основі спостережуваних тенденцій та з урахуванням клінічного статусу пацієнта.

Рифампіцин є потужним індуктором транспортерів і ферментів, відповідальних за метаболізм лікарських засобів. Це може зменшити або збільшити вплив лікарських засобів, що застосовуються одночасно і, отже, вплинути на їх ефективність і безпеку (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Тому пацієнтам не рекомендується приймати будь-які інші лікарські засоби без попередньої консультації лікаря.

Порушення згортання крові

Повідомлялося про випадки порушення згортання крові під час застосування рифампіцину, особливо у комбінації з препаратами класу цефалоспоринів (включаючи цефазолін). За пацієнтами з групи ризику (пацієнти з факторами ризику, що спричиняють дефіцит вітаміну К або впливають на інші механізми згортання крові) слід здійснювати відповідний моніторинг. За необхідності слід розглянути додаткове призначення вітаміну К (дефіцит вітаміну К, гіпопротромбінемія).

Зміна забарвлення зубів, сечі, поту, мокротиння та сліз

Рифампіцин може спричинити зміну кольору (жовтий, помаранчевий, червоний, коричневий) зубів, сечі, поту, мокротиння та сліз, про що слід попередити пацієнта. Можливе стійке забарвлювання м'яких контактних лінз.

Переривчасте лікування

Прояви гіперчутливості часто, якщо не виключно, пов'язані з періодичним (переривчастим) застосуванням або повторним припиненням застосування рифампіцину.

Вплив на результати клінічних досліджень

Рифампіцин може уповільнювати виведення з жовчю контрастних речовин, які використовуються для рентгенологічного дослідження жовчного міхура.

Під час лікування рифампіцином не можна використовувати мікробіологічні методи визначення концентрації фолієвої кислоти та вітаміну B₁₂ у плазмі крові.

Рифампіцин тимчасово конкурує з білірубінном і бромсульфоталейном (BSP). Щоб уникнути хибнопозитивних результатів, тест з бромсульфоталейном слід проводити вранці перед прийомом рифампіцину.

Оскільки повідомлялося про перехресну реакцію з хибнопозитивними результатами сечі на опіати у пацієнтів, які застосовували рифампіцин, зокрема під час виявлення методом KIMS (кінетична взаємодія мікрочастинок у розчині), рекомендується перевірити результати за допомогою таких методів, як газова хроматографія/мас-спектрометрія.

Ізоніазид

Необхідно ретельно контролювати застосування ізоніазиду пацієнтам із наявними хронічним захворюванням печінки або тяжкою нирковою дисфункцією.

Може виникнути тяжкий та іноді летальний гепатит, пов'язаний з терапією ізоніазидом, який може розвинутиися навіть після багатьох місяців лікування. Ризик розвитку гепатиту залежить від віку пацієнта.

Лікування потрібно негайно припинити, якщо з'являються ознаки та симптоми ураження печінки, такі як відчуття втоми, слабкість, нездужання, анорексія, нудота або блювання. Продовження лікування може спричинити серйозне ураження печінки. При застосуванні ізоніазиду слід здійснювати ретельне спостереження за пацієнтами з хронічним захворюванням печінки або тяжкою нирковою недостатністю.

Ізоніазид може викликати судоми у разі передозування (у повільних ацетиляторів) або у пацієнтів, схильних до виникнення судом. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів та у разі необхідності застосовувати протисудомні засоби.

Ізоніазид може підвищити рівень фенітоїну в крові та спричинити ознаки токсичності, що супроводжуються ністагмом, атаксією, сплутаністю свідомості.

Допоміжні речовини: даний лікарський засіб містить барвник (лак Понсо 4R), який може викликати алергічні реакції.

Лікарський засіб містить пропіленгліколь, що може спричинити симптоми, схожі з такими, що виникають при вживанні алкоголю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Рифампіцин

Доведено, що рифампіцин чинить тератогенну дію на щурів і мишей при застосуванні у високих дозах. Дотепер застосування рифампіцину під час обмеженої кількості вагітностей клінічно не спричиняло жодних особливих вад розвитку або фетотоксичних ефектів. Хоча повідомлялося, що рифампіцин проникає через плацентарний бар'єр і з'являється в пуповинній крові, необхідні подальші дослідження для оцінки наслідків впливу під час вагітності. Отже, застосування рифампіцину під час вагітності слід розглядати лише за відсутності терапевтичної альтернативи.

Ізоніазид

Дослідження на тваринах не виявили тератогенної дії ізоніазиду. За відсутності тератогенного ефекту у тварин не очікується мальформативного ефекту у людини. Відомо, що речовини, які викликають вади розвитку у людини, виявилися тератогенними у тварин під час проведених належним чином досліджень на двох видах. Застосування ізоніазиду обмежених кількості вагітних жінок клінічно не виявило жодних особливих вад розвитку або фетотоксичних ефектів. Однак необхідні додаткові дослідження для оцінки наслідків впливу під час вагітності.

Отже, застосування цієї комбінації під час вагітності слід розглядати лише за необхідності, пам'ятаючи про те, що у вагітних жінок ефективно лікування активного туберкульозу слід продовжувати згідно з призначенням до вагітності. Препарат бажано одночасно застосовувати з піридоксином через ефекти ізоніазиду.

При застосуванні наприкінці вагітності ця комбінація може призвести до ранньої кровотечі у матері та новонародженого. При застосуванні рифампіцину підвищується ризик розвитку кровотечі. Профілактичний прийом вітаміну К₁ матір'ю протягом місяця, що передусе пологам, і відповідне застосування новонародженим після народження є ефективними. Рекомендоване одночасне застосування з піридоксином.

Період годування груддю

Рифампіцин та ізоніазид виділяються у грудне молоко.

Ізоніазид незначним чином зв'язується з білками плазми крові, тому було продемонстровано проникнення в грудне молоко з концентраціями, еквівалентними концентраціям у плазмі крові матері. Оскільки існує потенційний ризик дефекту ацетилювання у новонародженого та враховуючи нейротоксичність і гепатотоксичність ізоніазиду, годування груддю не рекомендується.

Фертильність

Немає даних про вплив препарату на фертильність людини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Ізоніазид може викликати запаморочення, порушення зору та психотичні реакції. Пацієнти повинні бути проінформовані про це і попереджені, що у разі виникнення таких симптомів їм не слід керувати автотранспортом або іншими механізмами або брати участь у будь-яких видах діяльності, де ці симптоми можуть наражати на ризик їх самих або оточуючих.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

Одночасно з препаратом Рифампіцин/Ізоніазид можна призначати інший протитуберкульозний препарат, доки не буде визначено чутливість збудника інфекції до рифампіцину та ізоніазиду.

Рифампіцин/Ізоніазид 150 мг/75 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, слід приймати натщесерце (принаймні за 30 хвилин до або через 2 години після їди).

Пацієнтам з масою тіла менше 50 кг застосовувати по 1 таблетці 1 раз на добу.

Пацієнтам з масою тіла 50 кг і більше – по 4 таблетки 1 раз на добу.

Пацієнти літнього віку:

Таким пацієнтам слід бути обережними, особливо якщо є ознаки порушення функції печінки.

Діти.

Лікарський засіб не застосовувати дітям. Цієї категорії пацієнтів слід застосовувати альтернативні лікарські засоби з відповідним дозуванням.

Передозування.

Ознаки та симптоми

Повідомлялося про нелетальне гостре передозування у дорослих у випадках прийняття 9 г рифампіцину та про гостре передозування з летальним наслідком у дорослих при прийомі 14 г рифампіцину.

Симптоми, що спостерігаються, найчастіше пов'язані з передозуванням ізоніазиду, летальна доза якого становить 200 мг/кг.

При передозуванні ознаки та симптоми з'являються протягом 30 хвилин – 3 годин після прийому, та включають нудоту, блювання, запаморочення, погіршення зору та зорові галюцинації (включаючи яскраві кольори та дивні малюнки), почервоніння шкірних

покривів та сечі (через вміст рифампіцину), гіпербілірубінемія, збільшення печінки, помірне підвищення лужної фосфатази і трансаміназ.

При передозуванні рифампіцину повідомлялося про випадки артеріальної гіпотензії, синусової тахікардії, шлуночкової аритмії, судом і зупинки серця, деякі з них із летальним наслідком. Були повідомлення про набряки обличчя або періорбітальної ділянки.

Мінімальна гостра летальна або токсична доза точно не встановлена.

Мінімальна летальна доза дуже різниться, зокрема залежить від наявності супутніх захворювань (печінкова недостатність, зловживання алкоголем). Можливе виникнення судом, коми та гіпоксії, яка може призвести до летального наслідку.

Типовими лабораторними показниками передозування лікарським засобом є тяжкий метаболічний ацидоз, ацетонурія та гіперглікемія.

Лікування

У разі передозування препаратом необхідне промивання шлунка в спеціалізованому закладі, заходи, спрямовані на боротьбу з ацидозом, серцево-легенева реанімація, призначення протисудомних засобів і високих доз піридоксину. У тяжких випадках лікування може проводитися за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

Частота визначається як дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($\leq 1/10\,000$), частота невідома (не може бути визначена на основі наявних даних).

Побічні реакції, пов'язані зі застосуванням рифампіцину та ізоніазиду.

Рифампіцин та ізоніазид зазвичай добре переносяться у рекомендованих дозах.

Системи організму	Частота	Побічні реакції
Загальні розлади та реакції у місці введення	часто	парадоксальна реакція (повторна поява або нова поява симптомів туберкульозу, клінічних і рентгенологічних ознак у пацієнта, у якого раніше спостерігалось покращення після відповідного протитуберкульозного лікування, називається парадоксальною реакцією. Така реакція діагностується після виключення поганого дотримання пацієнтом режиму та схеми лікування, резистентності до лікування, побічних реакцій від лікування туберкульозу та вторинних бактеріальних/грибкових інфекцій).

Побічні реакції, пов'язані зі застосуванням рифампіцину.

Реакції на рифампіцин, що виникають під час безперервного або періодичного режиму дозування, включають:

Системи організму	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	частота невідома	псевдомембранозний коліт, грипоподібний синдром та біль у кістках, які найчастіше виникають між 3-м і 6-м місяцями лікування. Частота синдрому різна, але може виникати у 50 відсотків пацієнтів, які отримують лікування 1 раз на тиждень у дозах 25 мг/кг або більше.

З боку системи крові та лімфатичної системи	часто	тромбоцитопенія з/без пурпури, частіше при інтермітуючій терапії, проте є оборотною, якщо при перших проявах пурпури припинити застосування препарату
	нечасто	лейкопенія
	частота невідома	дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, іноді з летальним наслідком, еозинофілія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, порушення згортання крові
З боку імунної системи	частота невідома	анафілактичні реакції (кропив'янка, бронхоспазм, ангіоневротичний набряк), анафілактичний шок.
Ендокринні порушення	частота невідома	декомпенсація латентної надниркової недостатності або компенсованої лікуванням кортикостероїдами з появою проявів гострої надниркової недостатності
Порушення метаболізму та харчування	частота невідома	зниження апетиту
Психічні порушення	частота невідома	повідомлялося про окремі випадки психічних або психологічних розладів.
З боку нервової системи	часто	головний біль, запаморочення
	частота невідома	у випадках розвитку пурпури застосування рифампіцину слід припинити, оскільки повідомлялося про церебральні крововиливи та летальні випадки, коли введення рифампіцину було продовжено або відновлено після появи пурпури
З боку органів зору	частота невідома	зміна кольору сліз. Рифампіцин може остаточно забарвити контактні лінзи.
Судинні розлади	частота невідома	шок, вазомоторні реакції, васкуліт, кровотеча
Респіраторні, торакальні та середостінні розлади	частота невідома	задишка, респіраторні та астматичні розлади, аномальне забарвлення мокротиння, інтерстиціальне захворювання легенів (включаючи пневмонію).
З боку травної системи	часто	нудота, блювання
	нечасто	діарея
	частота невідома	шлунково-кишкові розлади, такі як біль у животі, метеоризм,

		зміна кольору зубів (може бути постійним)
<i>Гепатобіліарні порушення</i>	частота невідома	гепатит, гіпербілірубінемія, холестаз. Ураження печінки або гепатит можуть спостерігатися як симптом реакції гіперчутливості на рифампіцин, найчастіше протягом першого місяця лікування. Можуть спостерігатися прояви прямої печінкової токсичності рифампіцину. У перші дні лікування може виникнути транзиторна гіпербілірубінемія.
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	частота невідома	мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона (SJS), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), синдром гіперчутливості до препарату з гіпереозинофілією та системними симптомами (DRESS), реакція гіперчутливості шкіри, свербіж, висипання зі свербіжем, кропив'янка, алергічний дерматит, пемфігоїдна реакція, зміна кольору поту, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП).
<i>З боку кістково-м'язової системи</i>	частота невідома	м'язова слабкість, міопатія, біль у кістках, вовчакоподібний синдром.
<i>З боку нирок і сечовивідних шляхів</i>	частота невідома	гостре ураження нирок, зазвичай внаслідок некрозу ниркових канальців або тубулоінтерстиціального нефриту, хроматурія (зміна забарвлення сечі). Також повідомлялося про кортикальний некроз.
<i>Вагітність, післяпологовий та перинатальний період</i>	частота невідома	післяпологова кровотеча кровотеча у плода та матері.
<i>З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз</i>	частота невідома	порушення менструального циклу
<i>Вроджені, сімейні та генетичні розлади</i>	частота невідома	порфірія
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>	дуже часто	гарячка, озноб
	частота невідома	набряк
<i>Вплив на результати</i>	часто	підвищення в крові рівня білірубину,

лабораторних тестів		аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази
	частота невідома	зниження артеріального тиску, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня печінкових ферментів у плазмі крові.

Побічні реакції, пов'язані зі застосуванням ізоніазиду

Системи організму	Частота	Побічні реакції
З боку нервової системи		Нейротоксичність (ймовірно, через саму діючу речовину у зв'язку з дефіцитом піридоксину): периферична нейропатія, що проявляється дистальними парестезіями, які виникають особливо у повільних ацетиляторів, пацієнтів із розладами харчування та пацієнтів, які страждають на алкоголізм. Судоми.
Психічні розлади		Психічні розлади за типом нервово-психічного збудження: гіперактивність, ейфорія, безсоння. У випадку схильності, особливо під час супутнього застосування етіонаміду, спостерігалися маніакальні напади, гострі марення або депресія. Анорексія.
З боку органів зору		Неврит і атрофія зорового нерва.
З боку шкіри та підшкірної клітковини	частота невідома	Синдром гіперчутливості до препарату з гіпереозинофілією та системними симптомами (DRESS), висипання, акне, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, ексфоліативний дерматит, пухирниця
Судинні розлади	частота невідома	васкуліт
З боку травної системи		нудота, блювання, епігастральний дистрес
	частота невідома	панкреатит

Гепатобіліарні порушення		Гепатотоксичність: відносно часте підвищення рівня трансаміназ, білірубінурія, рідкісні гострі гепатити (з жовтяницею або без неї), деякі з яких можуть бути з тяжким перебігом та іноді летальними наслідками. Гепатотоксичність посилюється при взаємодії з рифампіцином за рахунок механізму індукції ферментів. Інші індуктори ферментів можуть мати такий же ефект (барбітурати)
З боку репродуктивної системи та молочних залоз		гінекомастія
Реакції гіперчутливості	рідко	гарячка, висипання, акне, жовтяниця або гепатит, лімфаденія, еозинофілія, дискразія крові
З боку кістково-м'язової системи		Міалгія, артралгія. В особливих випадках: ревматоїдний синдром, альгодистрофія (синдром плече-кисть), синдром, подібний до системного червоного вовчака
Загальні розлади та реакції у місці введення		гарячка
З боку імунної системи		Багато токсичних ефектів пов'язані з гіперчутливістю та/або застосуванням високих доз (більше 10 мг/кг)

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 28 таблеток у блістері. По 3 або 24 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Фаза II, Плот № 12, 15, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28 і 30, Сюрвей № 366, Прем'єр Індастріал Істейт, Качигам, Даман, 396210, Індія.

Дата останнього перегляду. *09.06.2026*