ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
08.07.2025 № 1078
Реєстраційне посвідчення
№ UA/16648/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Рифампіцин 75 мг та Ізоніазид 50 мг
(Rifampicin 75 mg and Isoniazid 50 mg)

Склад:
діючі речовини: рифампіцин, ізоніазид;
1 таблетка диспергована містить рифампіцину 75 мг, ізоніазиду 50 мг;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, повідон, шелак, натрію кроскармелоза, аспартам (Е 951), смакова добавка малина, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки диспергувані.
Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки без оболонки, червонувато-коричневого кольору з вкрапленнями, з глибокою рискою з одного боку і гладкі з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані протитуберкульозні засоби.
Код АТХ J04A M02.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Механізм дії
Рифампіцин
In vitro рифампіцин чинить бактерицидну дію проти широкого спектра мікроорганізмів, включаючи мікобактерію туберкульозу. Дія рифампіцину полягає у гальмуванні ДНК-залежної РНК-полімерази, що пригнічує транскрипцію. При туберкульозі рифампіцин діє бактерицидно як на внутрішньоклітинні, так і на позаклітинні мікроорганізми. Можливе виникнення бактеріальної резистентності, що є результатом змін у ключовому ферменті (РНК-полімераза).
Ізоніазид
Ізоніазид має високу активність щодо мікобактерій туберкульозу. Чинить бактерицидну дію *in vitro* та *in vivo* проти мікобактерій. Механізм його дії пов'язаний з пригніченням синтезу міколієвих кислот із довгим ланцюгом, які є компонентами клітинної оболонки мікобактерій. Стійкість до ізоніазиду виникає швидко, якщо його застосовувати як монопрепарат для лікування клінічних захворювань, спричинених мікобактеріями.
Фармакокінетика.
Рифампіцин
Всмоктування
Рифампіцин швидко всмоктується з травного тракту. Його біодоступність становить 90–95 % у дорослих, але може бути нижчою у дітей. Одночасне вживання їжі затримує всмоктування та зменшує пікову концентрацію, але не зменшує біодоступність рифампіцину.

Відомо, що після одноразового прийому 2 таблеток рифампіцину/ізоніазиду 75 мг/50 мг середнє (±SD) значення C_{max} рифампіцину становило 2160 нг/мл (±516), а відповідне значення AUC – 10495 нг*год/мл (±2153). Середнє (±SD) значення t_{max} рифампіцину становило 1,20 (±0,50) години.

Розподіл

Рифампіцин зв'язується з білками плазми крові на 60–90 %, його розподіл становить приблизно 0,9 л/кг. Концентрація рифампіцину у цереброспінальній рідині має такі самі показники, як і незв'язаного рифампіцину у плазмі крові. Рифампіцин легко проникає через плацентарний бар'єр.

Метаболізм

Рифампіцин метаболізується шляхом гідролізу та дезацетилювання до кількох метаболітів, включаючи активний метаболіт дезацетилрифампіцин. Рифампіцин індукує свій власний метаболізм, після застосування повторних доз біодоступність зменшується приблизно до 70 %, а наявний кліренс збільшується.

Виведення

Період напіввиведення рифампіцину після застосування однієї дози становить приблизно 3 години. Після повторних доз цей показник зменшується приблизно до 1–2 годин. Рифампіцин та його метаболіти виводяться переважно з жовчю, рифампіцин також проходить ентерогепатичну циркуляцію. Приблизно 25 % дози виводиться із сечею.

Окремі групи пацієнтів

Період напіввиведення рифампіцину подовжується у пацієнтів із порушеннями функцій печінки або біліарною обструкцією.

Ізоніазид

Всмоктування

Після перорального застосування ізоніазид швидко всмоктується, біодоступність становить ≥ 80 %, а пікова концентрація в сироватці крові досягається через 1–2 години. Швидкість і ступінь всмоктування знижуються, якщо ізоніазид застосовувати з їжею. Ізоніазид зазнає помітного пресистемного (ефект першого проходження) метаболізму у стінці тонкого кишечнику та в печінці.

Після застосування одноразово 2 таблеток рифампіцину/ізоніазиду 75 мг/50 мг середнє (±SD) значення C_{max} ізоніазиду становило 2043 нг/мл (±739), а відповідне значення AUC – 7348 нг*год/мл (±3733). Середнє значення (±SD) t_{max} ізоніазиду становило 0,57±0,34 години.

Розподіл

Ізоніазид розподіляється в організмі з явним об'ємом розподілу від 0,57 до 0,76 л/кг. Рівень зв'язування з білками плазми крові дуже низький (0–10 %).

Метаболізм

Ізоніазид зазнає інтенсивного метаболізму, що відбувається у клітинах слизової оболонки тонкого кишечнику та в печінці. Ізоніазид інактивується насамперед шляхом ацетилювання. Згодом ацетилізоніазид додатково гідролізується. Ацетилювання ізоніазиду залежить від генетично визначеного метаболізму окремих пацієнтів, які називаються швидкими або повільними ацетиляторами (це пов'язано з генетичним поліморфізмом у метаболічному ферменті N-ацетилтрансферазі). Різні етнічні групи містять різні пропорції ацетиляторних фенотипів. Статус ацетилятора є визначальним в ефективності ізоніазиду у певній дозі.

Ефективність у швидких ацетиляторів становить приблизно половину від такої у повільних ацетиляторів при застосуванні ізоніазиду в однаковій дозі.

Виведення

До 95 % ізоніазиду виділяється із сечею протягом 24 годин, переважно у вигляді неактивних метаболітів. Менше 10 % дози виводиться з калом. Основними продуктами виведення із сечею є N-ацетилізоніазид та ізонікотинова кислота.

Фармакокінетика при порушеннях функції нирок

Інформація щодо фармакокінетики ізоніазиду та її метаболітів у пацієнтів із порушеннями функції нирок є неповною. У повільних ацетиляторів період напіввиведення ізоніазиду продовжується, а експозиція збільшується. Експозиція (неактивних) метаболітів ізоніазиду, імовірно, збільшується як у швидких, так і у повільних ацетиляторів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат призначений для лікування туберкульозу, спричиненого *Mycobacterium tuberculosis*, у дітей, маса тіла яких менше 25 кг, у фазі продовження.

Протипоказання.

Застосування препарату протипоказане:

- пацієнтам із підвищеною чутливістю до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату;
- при печінковій недостатності;
- пацієнтам із порфірією;
- під час оперативних втручань із застосуванням загального наркозу;
- при одночасному застосуванні біктегравіру, кобіцистату, даклатасвіру, дасабувіру, деламаніду, гразопревіру/елбасвіру; інгібіторів протеази, посилених ритонавіром, ізавуконазолу, ледіпасвіру, луразидону, мідостаурину, омбітасвіру/паритапревіру, празиквантелу, рилпівірину, софосбувіру, велпатасвіру, вориконазолу, воксилапревіру; антиретровірусних лікарських засобів — каботегравіру, фостемсавіру, ленакапавіру (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 Р450 (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 (P-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, індинавір, лопінавір, саквінавір, типранавір)

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 гразопреміру 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 шляхом посилення його печінкового метаболізму рифампіцином. Було показано, що рифампіцин у дозі 600 мг значно знижує рівень концентрації луразидону порівняно із застосуванням тільки луразидону. Луразидон не слід призначати одночасно з 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 рилпівірину 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).

Іделалізиб

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:

Галогеновмісні 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.

Глюкокортикоїди (крім гідрокортизону в замісній терапії)

При одночасному застосуванні з преднізолоном спостерігалося 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 спостерігалося 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 вальпромід

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 плазмових 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. Через два тижні повторного прийому рифампіцину концентрації каспофунгіну в плазмі крові були на 30 % нижчими, ніж у дорослих, які отримували тільки каспофунгін. 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.

Клозапін

Ризик неефективності антипсихотичної терапії (зниження концентрації клозапіну в плазмі крові через посилення його метаболізму в печінці). Клінічний моніторинг та можливе збільшення дози клозапіну 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.

Дапсон

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.

Глюкокортикоїди

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 T_3 та T_4. Необхідний моніторинг сироваткових концентрацій T_3 і T_4 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.

Рифампіцин протипоказано застосовувати одночасно з антиретровірусними лікарськими засобами — каботегравіром, фостемсавіром, ленакапавіром. Внаслідок вираженої індукції рифампіцином CYP3A4, P-gp та UGT1A1 концентрація цих засобів у плазмі крові суттєво знижується, що може призвести до втрати їх терапевтичної ефективності.

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.

Міфепристон

Зменшення концентрації міфепристону. Було встановлено, що рифампіцин зменшує площу під кривою (AUC) міфепристону в 6,3 раза та AUC його метаболітів 22-гідроксиміфепристону та N-десметилміфепристону в 20 разів та 5,9 раза відповідно. Тому можна очікувати зниження

ефективності при одночасному застосуванні міфепристону з рифампіцином. Якщо одночасне застосування необхідне, дозу міфепристону слід збільшити.

Мінералокортикоїди

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.

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 спостерігалося 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.

Застосування рифампіцину та ізоніазиду може викликати порушення функції печінки.

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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Повідомлялося про випадки мозочкового синдрому (включаючи мозочкову атаксію, дисдіадохокінезію, розлади мовлення, порушення рівноваги, ністагм, дисметрію) при застосуванні ізоніазиду, переважно у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю. Спостерігалася оборотність симптомів мозочкового синдрому після припинення лікування з призначенням або без призначення коригуючої терапії. Тому лікар повинен визначити, чи необхідна перерва у лікуванні та/або зниження дози ізоніазиду.

Під час лікування і навіть протягом кількох місяців після лікування ізоніазидом може виникнути гепатит в тяжкій формі, іноді з летальним наслідком. Ризик розвитку гепатиту залежить від віку пацієнта.

Пацієнтам слід негайно повідомляти лікаря про симптоми ураження печінки або інші несприятливі наслідки у разі їх появи, зокрема, такі як: анорексія невизначеного походження, нудота, блювання, нездужання, постійна втомлюваність і/або слабкість тривалістю понад 3 доби. Якщо з'являються такі симптоми або ознаки, що свідчать про ураження печінки, застосування препарату слід негайно припинити, оскільки тривале застосування в цих випадках може спричинити більш тяжке ураження печінки. При призначенні ізоніазиду

пацієнтам із хронічним захворюванням печінки або тяжкою нирковою недостатністю слід здійснювати ретельний моніторинг.
Повідомлялося про випадки помірного та тяжкого холестазу під час лікування рифампіцином. Пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря, якщо вони відчувають 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.
Гіперчутливість
Рифампіцин може спричинити синдром гіперчутливості, включаючи грипоподібний синдром та/або прояви з боку внутрішніх органів.
При інтермітуючій схемі терапії або при відновленні лікування після його переривання зростає ризик розвитку реакцій гіперчутливості та інших побічних реакцій.
У разі виникнення тяжких, гострих ознак гіперчутливості рифампіцину (таких як тромбоцитопенія, пурпура, гемолітична анемія, задишка, шок або гостра ниркова недостатність) застосування препарату слід негайно припинити. Таким пацієнтам не слід повторно призначати рифампіцин. Якщо застосування рифампіцину тимчасово припиняється, відновлення лікування слід проводити під ретельним контролем, починаючи зі зменшеної дози. У такому випадку не рекомендується застосовувати препарат.
Серйозні бульозні реакції: повідомлялося про випадки серйозних бульозних реакцій, таких як синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз), іноді з летальним наслідком, під час лікування протитуберкульозними лікарськими засобами (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми шкірних реакцій і ретельно спостерігати за їх станом. Пацієнтів слід попередити про необхідність негайного звернення до лікаря у разі появи ознак або симптомів синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу (прогресуючі висипання, які часто супроводжуються появою пухирів та ураженнями слизової оболонки). Застосування лікарського засобу слід остаточно припинити, якщо неможливо встановити етіологію таких проявів.
Під час лікування протитуберкульозними препаратами спостерігалися тяжкі системні реакції гіперчутливості, включаючи випадки з летальним наслідком, такі як синдром лікарської реакції з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) (див. розділ «Побічні реакції»).
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.
Перехресна чутливість. Пацієнти з підвищеною чутливістю до етіонаміду, піразинаміду, ніацину (нікотинова кислота) або до інших хімічно подібних лікарських засобів можуть мати підвищену чутливість і до ізоніазиду.
Переривчасте лікування
Прояви гіперчутливості часто, якщо не виключно, пов'язані з періодичним (переривчастим) застосуванням або повторним припиненням застосування рифампіцину (див. розділ «Побічні реакції»).
Парадоксальна реакція
Після початкового покращення туберкульозу під час лікування симптоми можуть знову погіршитися. У цих пацієнтів спостерігалося 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 (див. розділ «Побічні реакції»).
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 легеневих 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.
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.
Печінкова токсичність
Рифампіцин та ізоніазид можуть спричиняти гепатотоксичність. Пацієнтам із порушеннями функції печінки препарат слід призначати лише у разі крайньої необхідності, з обережністю та під ретельним медичним наглядом.
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, що підвищують ризик розвитку гепатиту:
- щоденне вживання алкоголю;
- активна хронічна хвороба печінки;
- внутрішньовенне застосування наркотиків;
- приналежність жінок до африканської та латиноамериканської етнічних груп.
У деяких випадках гіпербілірубінемія може виникнути в перші дні лікування внаслідок конкуренції на клітинному рівні між рифампіцином і білірубіном 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 стану пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»).
Окрім щомісячного аналізу симптомів, слід контролювати рівні печінкових ферментів (особливо АСТ і АЛТ) перед початком та періодично протягом лікування препаратом.
Збільшення рівнів функціональних печінкових проб є поширеним явищем під час лікування препаратом.
Якщо рівні печінкових проб крові зросли більше, ніж у 3–5 рази, прийом препарату необхідно припинити.

Після виникнення гепатотоксичності у процесі лікування, якщо це є доцільним, можливе призначення повторного лікування, але тільки після зникнення симптомів та відновлення лабораторних показників. У разі призначення повторного лікування не рекомендується застосовувати препарат. У такому випадку препарати рифампіцину та ізоніазиду слід призначати окремо, у складі окремих лікарських засобів, та з поступовим збільшенням доз або застосовувати альтернативні препарати.

Периферична нейропатія

Ізоніазид може спричинити симптоматичну недостатність піридоксину, що проявляється нейропатією, зокрема у дітей з вираженим недоїданням, які отримують антиретровірусну терапію. У дорослих частота залежить від дози та сприятливих станів, таких як недоїдання, алкоголізм та особливо у літніх людей. Таким категоріям пацієнтів рекомендується одночасне застосування піридоксину (вітамін В6) у дозі 5–10 мг на добу для профілактики та у дозі 50-75 мг на добу для лікування периферичної нейропатії.

Рекомендовано регулярне клінічне неврологічне обстеження.

Порушення функції нирок

У пацієнтів з порушеннями функції нирок, особливо повільних ацетиляторів, після застосування ізоніазиду може зростати ризик виникнення побічних реакцій (наприклад периферичної нейропатії). Слід ретельно контролювати стан таких пацієнтів. Як і іншим пацієнтам, слід застосовувати піридоксин у відповідному дозуванні (див. вище) для зниження ризику нейротоксичності.

Порушення згортання крові (див. розділ «Побічні реакції»)

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 можливість додаткового введення вітаміну К (наприклад, при встановленому дефіциті вітаміну К, гіпопротромбінемії).

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.

Медикаментозні взаємодії

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, іделалізиб, 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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Контрацепція

Пероральні контрацептиви не забезпечують належного захисту від зачаття при одночасному застосуванні з препаратом. Це, імовірно, також стосується інших форм гормональних контрацептивів (таких як контрацептивні пластири, трансдермальні імплантати).

Слід застосовувати бар'єрний метод контрацепції та інші негормональні методи контрацепції.

Зміна кольору зубів та рідин організму

Застосування препарату може спричинити зміну забарвлення на жовтий, оранжевий, червоний, коричневий колір зубів, сечі, поту, мокротиння та сліз, про що слід попередити пацієнта. Можливе стійке забарвлювання м'яких контактних лінз. Це спричинено дією рифампіцину і не потребує лікування.

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 B_{12} у плазмі крові.

Рифампіцин тимчасово конкурує з білірубіном і бромсульфофталеїном (BSP). Щоб уникнути хибнопозитивних результатів, тест з бромсульфофталеїном 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.

Допоміжні речовини. Даний лікарський засіб містить аспартам, що є похідним фенілаланіну. Це являє небезпеку для хворих на фенілкетонурію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Рифампіцин

Дослідження на тваринах показали тератогенну дію на щурів і мишей у високих дозах.

Дотепер застосування рифампіцину під час обмеженої кількості вагітностей клінічно не спричиняло жодних особливих вад розвитку або фетотоксичних ефектів. Хоча повідомляли, що рифампіцин проникає через плацентарний бар'єр і з'являється у 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 обмеженій 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 ефективне 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 K_1 матір'ю протягом місяця, що передує пологам, і відповідне застосування новонародженим після народження є ефективними. Рекомендоване одночасне застосування з піридоксином.

Період годування груддю

Рифампіцин та ізоніазид проникають 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 у чоловіків або жінок.

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

Повідомлялося про такі побічні реакції, пов'язані зі застосуванням ізоніазиду: запаморочення, розлади зору та психотичні реакції (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід повідомляти про це та попередити, що у випадку появи вищезгаданих симптомів вони не повинні керувати автомобілем, працювати з механізмами або брати участь у будь-якій діяльності, де ці симптоми можуть наражати на небезпеку як самого пацієнта, так і інших.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

Дозовий режим для лікування туберкульозу у фазі продовження:

Маса тіла	Кількість таблеток
4–7 кг	1
8–11 кг	2
12–15 кг	3
16–24 кг	4

Дітям з масою тіла від 25 кг рекомендується застосовувати дозування для дорослих.

Не слід використовувати для інтермітуючих схем лікування.

Необхідну кількість таблеток диспергованих слід розчинити у приблизно 50 мл води і випити протягом 10 хвилин. Після прийому слід негайно випити додатковий об'єм води.

Рифампіцин 75 мг та Ізоніазид 50 мг, таблетки диспергувані слід приймати натще (принаймні за 1 годину до або через 2 години після їжі). Якщо приймати препарат з їжею для поліпшення переносимості шлунково-кишкового тракту, можливе порушення біодоступності препарату.

Якщо необхідне зменшення дози або відміна однієї з діючих речовин препарату, слід застосовувати окремі лікарські засоби, що містять рифампіцин та/або ізоніазид.

У разі пропуску прийому препарату пропущену дозу слід прийняти якомога швидше, а наступну дозу приймати у звичайний час. Однак не слід приймати пропущену дозу, якщо наступну дозу необхідно прийняти протягом наступних 6 годин. Слід зачекати і прийняти наступну дозу у звичайний час.

Не слід приймати подвійну дозу препарату з метою компенсації пропущеного прийому.

Порушення функції нирок.

У більшості випадків корекція дози пацієнтам із порушеннями функції нирок не потрібна. Проте слід ретельно контролювати стан пацієнтів щодо ознак токсичності ізоніазиду, особливо ознак периферичної нейропатії. Пацієнтам з ознаками ізоніазидної токсичності, що належать до групи повільних ацетиляторів та мають тяжку форму ниркової недостатності (КК < 25 мл/хв), може бути необхідним зниження дози до 2/3 від нормальної добової дози. У такому випадку слід призначати окремі препарати рифампіцину та ізоніазиду.

Порушення функції печінки.

Обмежені дані вказують на те, що фармакокінетика рифампіцину та ізоніазиду змінюється у пацієнтів із печінковою недостатністю. Тому пацієнтам із порушеннями печінки слід уважно стежити за ознаками токсичності. Препарат не слід застосовувати пацієнтам із тяжким захворюванням печінки.

Діти.

Препарат не застосовувати дітям з масою тіла до 4 кг.

Передозування.

Симптоми.

У дорослих повідомлялося про прояви передозування при прийомі 9 г рифампіцину та про випадки летального передозування при прийомі 14 г рифампіцину.

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

Анорексія, нудота, блювання, запаморочення, галюцинації та/або порушення зору, почервоніння шкірних покривів та сечі (через вміст рифампіцину), гіпербілірубінемія, збільшення печінки, помірне підвищення лужної фосфатази і трансаміназ, що виникають протягом 30 хвилин – 3 годин після прийому ізоніазиду.

При передозуванні рифампіцину повідомлялося про випадки артеріальної гіпотензії, синусової тахікардії, шлуночкової аритмії, судом і зупинки серця, деякі з них із летальним наслідком. Спостерігалися набряки обличчя або періорбітальний набряк. 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 проявами при передозуванні є метаболічний ацидоз, кетонурія та гіперглікемія.

Лікування.

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 усіх побічних реакцій визначається таким чином: часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (≤ 1/10000), невідомо.

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

Рифампіцин та ізоніазид зазвичай добре переносяться у рекомендованих дозах.

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 спостерігалося 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 лікування:

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 пурпурою або без неї, зазвичай пов'язана з періодичним лікуванням. Це явище є оборотним, якщо лікування призупинити, при перших проявах пурпури.

Нечасто: лейкопенія.

Частота невідома: повідомлялося про випадки дисемінованого внутрішньосудинного 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Метаболічні розлади

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 випадки летальних церебральних крововиливів у разі продовження або відновлення застосування.

З боку органів зору

Частота невідома: зміна забарвлення слізної рідини. Рифампіцин може остаточно забарвити контактні лінзи.

З боку судин

Частота невідома: шок, вазомоторні реакції, васкуліт, крововиливи.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Частота невідома: задишка, респіраторні та астматичні розлади, аномальне забарвлення мокротиння, інтерстиціальне захворювання легенів (включаючи пневмонію).

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: нудота, блювання.

Нечасто: діарея.

Частота невідома: інші шлунково-кишкові розлади, такі як біль у животі, метеоризм, зміна кольору зубів (може бути необоротним).

З боку гепатобіліарної системи

Частота невідома: гепатит, гіпербілірубінемія, холестаз (див. розділ «Особливості застосування»).

Ураження печінки або гепатит можуть спостерігатися як симптом реакції гіперчутливості на рифампіцин, найчастіше протягом першого місяця лікування. Можуть спостерігатися прояви прямої печінкової токсичності рифампіцину (див. розділ «Особливості застосування»).

У перші дні лікування може виникнути транзиторна гіпербілірубінемія (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Частота невідома: мультиформна еритема, синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаєлла), синдром гіперчутливості до препарату з гіпереозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування»), реакції гіперчутливості шкіри, свербіж з висипанням або без нього, кропив'янка; алергічний дерматит, пемфігоїдні реакції, зміна забарвлення поту.

З боку кістково-м'язової системи

Частота невідома: м'язова слабкість, міопатія, біль у кістках.

З боку нирок та сечовидільної системи

Частота невідома: гостра ниркова недостатність внаслідок некрозу ниркових канальців або тубулоінтерстиціального нефриту, хроматурія (зміна забарвлення сечі). Також повідомлялося про кортикальний некроз.

Вагітність, післяпологовий та перинатальний періоди

Частота невідома: післяпологова кровотеча.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Частота невідома: порушення менструального циклу.
Вроджені, сімейні та генетичні розлади
Частота невідома: порфірія.
Загальні розлади та реакції у місці введення
Дуже часто: фебрильні епізоди (гарячка), озноб.
Часто: парадоксальна реакція на лікарський засіб (повторне виникнення або поява нових симптомів туберкульозу, а також його фізичних та рентгенологічних ознак у пацієнта, у якого раніше спостерігалося покращення стану на тлі належної протитуберкульозної терапії. Парадоксальна реакція діагностується лише після виключення недотримання пацієнтом режиму лікування, резистентності до лікарських засобів, інших побічних реакцій протитуберкульозної терапії або вторинних бактеріальних/грибкових інфекцій)*.
* Частота парадоксальної реакції на лікарський засіб зафіксована у межах від 9,2 % (53/573 пацієнтів за період з жовтня 2007 року по березень 2010 року) до 25 % (19/76 пацієнтів за період з 2000 по 2010 рік).
Частота невідома: набряк.
Лабораторні дослідження
Часто: підвищення в крові рівня білірубіну, підвищення аспартатамінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ).
Частота невідома: зниження артеріального тиску, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня печінкових ферментів у плазмі крові.
Побічні реакції, пов'язані зі застосуванням ізоніазиду
З боку репродуктивної системи та молочних залоз
Гінекомастія.
З боку шкіри та підшкірної клітковини
Синдром гіперчутливості до препарату з гіпереозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування»), висипання, акне, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона (див. розділ «Особливості застосування»), ексфоліативний дерматит, пухирчатка.
З боку шлунково-кишкового тракту
Нудота, блювання, біль в епігастрії.
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).
Судинні розлади
Частота невідома: васкуліт.
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.
Частота невідома: мозочковий синдром, включаючи мозочкову атаксію, дисдіадохокінезію, порушення рівноваги, ністагм, розлади мовлення, дисметрію.
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.
Загальні розлади та реакції у місці введення
Гарячка.
З боку кістково-м'язової системи
Міалгія, артралгія.
В особливих випадках: ревматоїдний синдром, альгодистрофія (синдром плече-кисть).
З боку імунної системи
Багато токсичних ефектів пов'язані з гіперчутливістю та/або застосуванням високих доз (більше 10 мг/кг).
Реакції гіперчутливості
Рідко: гарячка, висипання, акне, жовтяниця або гепатит, лімфаденія, еозинофілія, дискразія крові.
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 застосування 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 °С в оригінальній упаковці.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.
По 28 таблеток у стрипі, по 3 стрипи 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. 14.10.2026