ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
18.10.2023 № 1808
Реєстраційне посвідчення
№ UA/17008/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Рифампіцин 75 мг/Ізоніазид 50 мг/Піразинамід 150 мг (Rifampicin 75 mg/Isoniazid 50 mg/Pyrazinamide 150 mg)

Склад:
діючі речовини: рифампіцин, ізоніазид, піразинамід;
1 таблетка диспергована містить рифампіцину 75 мг, ізоніазиду 50 мг, піразинаміду 150 мг;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, повідон, шелак, натрію кроскармелоза, аспартам (Е 951), магнію стеарат, смакова добавка «Полуниця».

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

Фармакотерапевтична група. Комбіновані протитуберкульозні засоби.
Код АТХ J04A M05.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Рифампіцин, ізоніазид та піразинамід – активні бактерицидні протитуберкульозні препарати. Рифампіцин та ізоніазид особливо активні проти швидкозростаючих зовнішньоклітинних організмів. Піразинамід активний проти внутрішньоклітинних організмів, особливо в кислому середовищі макрофагів. Рифампіцин та ізоніазид також виявляють бактерицидну внутрішньоклітинну активність. Рифампіцин виявляє активність проти повільного та переривчастого росту *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Таким чином, три діючі речовини – рифампіцин, ізоніазид та піразинамід – виявляють активність проти трьох різних популяцій бактерій.
Рифампіцин пригнічує активність ДНК-залежної РНК-полімерази у чутливих клітинах. Зокрема він взаємодіє з бактеріальною РНК-полімеразою, але не пригнічує фермент ссавців. Перехресна резистентність до рифампіцину проявляється лише після розвитку резистентності до інших рифампіцинів.
Фармакокінетика.
Рифампіцин
Рифампіцин швидко всмоктується зі шлунка та дванадцятипалої кишки. Максимальна концентрація у плазмі крові, що становить приблизно 10 мкг/мл, досягається протягом 2-4 годин після прийому дози 10 мг/кг маси тіла натщесерце.
У здорових добровольців біологічний період напіввиведення рифампіцину зі сироватки крові становить у середньому приблизно 3 години після прийому дози 600 мг і збільшується до 5,1 години після застосування дози 900 мг. При повторному застосуванні період напіввиведення зменшується і досягає середніх значень приблизно 2–3 години. При дозі до 600 мг на добу він не відрізняється у пацієнтів з нирковою недостатністю, тому корекція дози

не потрібна. Період напіввиведення рифампіцину може зменшуватися при одночасному застосуванні з ізоніазидом.
Рифампіцин швидко виводиться з жовчю, і виникає кишково-печінкова циркуляція. Під час цього процесу рифампіцин зазнає прогресуючого деацетилювання, так що майже весь препарат у жовчі перебуває у цій формі приблизно 6 годин. Цей метаболіт зберігає практично повну антибактеріальну активність. За рахунок деацетилювання зменшується реабсорбція в кишечнику і полегшується виведення. До 30 % прийнятої дози виводиться зі сечею, причому приблизно половина цієї дози залишається незміненою. Всмоктування рифампіцину знижується при прийомі препарату з їжею.
Рифампіцин широко розподіляється по всьому організму. У ефективних концентраціях він наявний у багатьох органах і рідинах організму, включаючи спинномозкову рідину. Рифампіцин приблизно на 80 % зв'язується з білками. Більша частина незв'язаної фракції не іонізована, тому вільно дифундує у тканинах.
Ізоніазид
Після перорального прийому ізоніазид досягає максимальної концентрації у крові протягом 1-2 годин, що знижується до 50 % або менше протягом 6 годин. Прийом ізоніазиду з їжею може зменшити його абсорбцію. Ізоніазид добре дифундує в усі рідини організму (спинномозкову, плевральну та асцитичну рідини), тканини, органи та екскременти (слина, мокротиння та фекалії). Препарат також проникає через плацентарний бар'єр і в грудне молоко у концентраціях, порівнянних із концентраціями у плазмі крові. Від 50 до 70 % дози ізоніазиду виводиться зі сечею протягом 24 годин.
Ізоніазид метаболізується переважно шляхом ацетилювання та дегідратації. Швидкість ацетилювання генетично детермінована. Приблизно 50 % чорношкірих та європейців є «повільними інактиваторами», більшість азіатів – «швидкими інактиваторами».
Дефіцит піридоксину (B_6) іноді спостерігається у дорослих при застосуванні високих доз ізоніазиду, ймовірно, через його конкуренцію з піридоксальфосфатом ферменту апотриптофанази.
Піразинамід
Піразинамід практично повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту і швидко розподіляється по всьому організму, досягає максимальної концентрації в плазмі крові через 2 години. Він гідролізується до піразиноєвої кислоти, а потім метаболізується до 5-гідроксипіразинової кислоти. Клубочкова фільтрація є основним шляхом виведення. Він є бактерицидним при кислому pH і має внутрішньоклітинну антибактеріальну активність проти *M. tuberculosis.*
Фармакокінетичні дослідження у здорових добровольців показали, що три діючі речовини препарату Рифампіцин 75 мг/Ізоніазид 50 мг/Піразинамід 150 мг мають порівнянну біодоступність незалежно від того, чи застосовуються вони одночасно як окремі лікарські форми, чи як лікарський засіб Рифампіцин 75 мг/Ізоніазид 50 мг/Піразинамід 150 мг.

Клінічні характеристики.
Показання.
Препарат призначений для початкової фази лікування туберкульозу у дітей, викликаного *M. tuberculosis*, відповідно до керівництв ВООЗ.

Протипоказання.
Препарат протипоказаний:
- пацієнтам, які мають підвищену чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;
- при наявності жовтяниці;
- при одночасному застосуванні з комбінацією саквінавір/ритонавір.

Рифампіцин протипоказано застосовувати одночасно з лікарськими засобами, на ефективність яких значною мірою впливає його здатність індукувати метаболічні ферменти та

транспортери. До таких препаратів належать: луразидон, софосбувір, антиретровірусні лікарські засоби — каботегравір, фостемсавір, ленакапавір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодія з їжею

Ізоніазид є інгібітором моноамінооксидази (МАО) і діамінооксидази (ДАО), тому може знижувати метаболізм тираміну та гістаміну, викликаючи такі симптоми як головний біль, підвищена пітливість, відчуття серцебиття, припливи та артеріальна гіпотензія. Пацієнтам слід рекомендувати не вживати продукти, багаті тираміном та/або гістаміном, під час лікування ізоніазидом, такі як в'ялене м'ясо, деякі сири (наприклад, зрілі сири), вино, пиво та деякі види риби (наприклад, тунець, скумбрія, лосось).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

При одночасному застосуванні препарату з комбінацією саквінавір/ритонавір підвищується ризик гепатотоксичності. Тому одночасне застосування препарату зі саквінавіром/ритонавіром протипоказане.

Взаємодія ферменту цитохрому Р-450

Відомо, що рифампіцин індукує, а ізоніазид інгібує певні ферменти цитохрому Р-450. Загалом вплив конкуруючих ефектів рифампіцину та ізоніазиду на метаболізм лікарських засобів, які піддаються біотрансформації ураженими шляхами, невідомий. Тому слід з обережністю призначати лікарський засіб Рифампіцин 75 мг/Ізоніазид 50 мг/Піразинамід 150 мг із препаратами, що метаболізуються цитохромом Р-450. Для підтримання оптимальної терапевтичної концентрації у крові дози лікарських засобів, що метаболізуються цими ферментами, можуть потребувати корекції на початку або після припинення одночасного застосування з рифампіцином/ізоніазидом/піразинамідом у формі таблеток диспергованих.

Рифампіцин протипоказано застосовувати одночасно з лікарськими засобами, на ефективність яких значною мірою впливає його здатність індукувати метаболічні ферменти та транспортери. До таких препаратів належать: луразидон, софосбувір, антиретровірусні лікарські засоби — каботегравір, фостемсавір, ленакапавір. 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.

Взаємодія з рифампіцином

Фармакодинамічні взаємодії

Ризик гепатотоксичності підвищується при застосуванні анестетика.

При одночасному застосуванні рифампіцину з галотаном або ізоніазидом ризик гепатотоксичності підвищується. Слід уникати одночасного застосування рифампіцину та галотану. Пацієнти, які отримують одночасно рифампіцин та ізоніазид, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо гепатотоксичності.

Одночасне застосування рифампіцину з іншими антибіотиками, що спричиняють вітамін К-залежну коагулопатію, наприклад із цефазоліном (або з іншими цефалоспоринами з N-метил-тіотетразольним бічним ланцюгом), слід уникати, оскільки це може призвести до тяжких порушень коагуляції, що можуть призвести до летального наслідку (особливо при застосуванні високих доз).

Вплив препарату на інші лікарські засоби

Індукція ферментів та транспортерів

Лікарський засіб Рифампіцин 75 мг/Ізоніазид 50 мг/Піразинамід 150 мг є потужним індуктором ферментів і транспортерів, що метаболізують лікарські засоби. Ферменти та транспортери, на які впливає препарат, включають цитохроми Р450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 і 3A4, UDP-глюкуронілтрансферази (UGT), сульфотрансферази, карбоксилестерази та транспортери, в тому числі Р-глікопротеїн (P-gp) і білок 2, пов'язаний із мультирезистентністю (MRP2). Більшість лікарських засобів є субстратами для одного або кількох із цих ферментів чи транспортерів, і ці шляхи можуть бути індуковані одночасним

застосуванням лікарського засобу Рифампіцин 75 мг/Ізоніазид 50 мг/Піразинамід 150 мг. Таким чином, препарат може прискорити метаболізм та знизити активність певних лікарських засобів, що застосовуються одночасно, або підвищувати активність проліків, що застосовуються одночасно (коли необхідна метаболічна активація), і має потенціал для збереження клінічно важливих лікарських взаємодій з багатьма лікарськими засобами та між багатьма класами лікарських засобів (див. таблицю). Для підтримки їх оптимальної терапевтичної концентрації у крові може знадобитися коригування дозування цих препаратів на початку застосування лікарського засобу Рифампіцин 75 мг/Ізоніазид 50 мг/Піразинамід 150 мг або після його відміни.

Приклади препаратів або класів препаратів, на які впливає лікарський засіб Рифампіцин 75 мг/Ізоніазид 50 мг/Піразинамід 150 мг:

- антиаритмічні препарати (наприклад, дизопірамід, мексилетин, хінідин, пропафенон, токаїнід);
- протиепілептичні препарати (наприклад, фенітоїн);
- антагоністи гормонів (антиестрогени, наприклад тамоксифен, тореміфен, гестинон);
- антипсихотичні засоби (наприклад, галоперидол, арипіпразол);
- антикоагулянти (наприклад, кумарини);
- протигрибкові препарати (наприклад, флуконазол, ітраконазол, кетоконазол, вориконазол);
- противірусні препарати (наприклад, саквінавір, індинавір, ефавіренц, ампренавір, нелфінавір, атазанавір, лопінавір, невірапін);
- барбітурати;
- бета-блокатори (наприклад, бісопролол, пропранолол);
- анксіолітики і снодійні засоби (наприклад, діазепам, бензодіазепіни, зопіклон, золпідем);
- блокатори кальцієвих каналів (наприклад, дилтіазем, ніфедипін, верапаміл, німодипін, ісрадипін, нікардипін, нісолпідин);
- антибактеріальні препарати (наприклад, хлорамфенікол, кларитроміцин, дапсон, доксициклін, фторхінолони, телітроміцин);
- кортикостероїди;
- серцеві глікозиди (дигітоксин, дигоксин);
- клофібрат;
- системні гормональні контрацептиви, включаючи естрогени та гестагени;
- пероральні протидіабетичні засоби (наприклад, хлорпропамід, толбутамід, сульфонілсечовина та її похідні, розиглітазон);
- імуносупресивні препарати (наприклад, циклоспорин, сиролімус, такролімус);
- іринотекан;
- тиреоїдні гормони (наприклад, левотироксин);
- лозартан;
- аналгетики (наприклад, метадон, наркотичні аналгетики);
- празиквантел;
- хінін;
- рилузол;
- селективні антагоністи 5-HT_3-рецепторів (наприклад, ондансетрон);
- статини, що метаболізуються CYP 3A4 (наприклад, симвастатин);
- теофілін;
- трициклічні антидепресанти (наприклад, амітриптилін, нортриптилін);
- цитостатики (наприклад, іматиніб);
- сечогінні засоби (наприклад, еплеренон);

- еналаприл: зменшення експозиції активного метаболіту еналаприлу; необхідно коригувати дозу, якщо на це вказує клінічний стан пацієнта;
- противірусні препарати для лікування гепатиту С (наприклад, даклатасвір, симепревір, софосбувір, телапревір): слід уникати одночасного застосування противірусних препаратів для лікування гепатиту С і рифампіцину;
- морфін: рифампіцин може знизити концентрацію морфіну в плазмі крові, під час та після лікування рифампіцином слід контролювати знеболювальну дію морфіну та коригувати дозу;
- клопідогрель: збільшує експозицію активних метаболітів; лікарський засіб Рифампіцин 75 мг/Ізоніазид 50 мг/Піразинамід 150 мг сильно індукує CYP2C19, це призводить як до підвищення рівня активного метаболіту клопідогрелю, так і до інгібування тромбоцитів, що, зокрема, посилює ризик кровотечі; тому одночасне застосування клопідогрелю і рифампіцину не рекомендовано.

Лікування рифампіцином зменшує системну експозицію пероральних контрацептивів. Пацієнткам, які застосовують пероральні контрацептиви, слід рекомендувати альтернативні негормональні методи контрацепції під час терапії Рифампіцином 75 мг/ Ізоніазидом 50 мг/Піразинамідом 150 мг. Також застосування препарату може ускладнити контроль перебігу цукрового діабету.

Рифампіцин може зменшувати дію інгібіторів АПФ (наприклад, еналаприлу, імідаприлу), протиблювальних засобів (наприклад, апрепітанту), протипухлинних засобів (наприклад, іматинібу), діуретиків (наприклад, еплеренону), препаратів, що застосовуються при еректильній дисфункції (наприклад, тадалафілу), пероральних гіпоглікемічних засобів (наприклад, натеглініду, репаглініду) і НПЗЗ (наприклад, еторикоксибу).

Якщо парааміносаліцилова кислота і рифампіцин включені до схеми лікування, для забезпечення задовільної концентрації цих препаратів у крові інтервал між їх прийомом має бути не менше 8 годин.

Вплив інших лікарських засобів на рифампіцин

Одночасне застосування антацидів може зменшити всмоктування рифампіцину. Рифампіцин слід приймати щонайменше за 1 годину до прийому антацидів.

Інші лікарські взаємодії

При одночасному застосуванні спостерігалося зниження концентрації атоваквону та підвищення концентрації рифампіцину.

Взаємодії з ізоніазидом

Препарати, які можуть взаємодіяти з ізоніазидом:

Протиепілептичні засоби (наприклад, карбамазепін і фенітоїн)

Існує підвищений ризик розвитку дистальної сенсорної нейропатії при застосуванні ізоніазиду пацієнтам, які приймають ставудин. Відомо, що одночасне застосування залцитабіну з ізоніазидом приблизно вдвічі збільшує нирковий кліренс ізоніазиду у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

У разі застосування преднізолону 20 мг 13 повільним ацетиляторам і 13 швидким ацетиляторам, які отримували ізоніазид 10 мг/кг, концентрація ізоніазиду в плазмі крові знижувалася на 25 % та 40 % відповідно. Клінічне значення цього ефекту не встановлено.

Вплив гострого прийому алкоголю (рівень у сироватці крові 1 г/л підтримувався протягом 12 годин) на метаболізм ізоніазиду (300 мг на добу протягом 2 днів) досліджували у 10 здорових добровольців у контрольованому перехресному дослідженні. Метаболізм ізоніазиду та його метаболіту, ацетил-ізоніазиду, не змінювався внаслідок гострого вживання алкоголю. Метаболізм ізоніазиду може посилюватися в осіб із хронічною алкогольною залежністю, однак цей ефект не був кількісно оцінений.

Інші взаємодії

Парааміносаліцилова кислота може збільшувати концентрацію у плазмі крові та період напіввиведення ізоніазиду шляхом конкуренції за ацетилюючі ферменти.

При використанні загальної анестезії може підвищуватися гепатотоксичність ізоніазиду.

Абсорбція ізоніазиду знижується під впливом антацидів.
Ризик токсичності для ЦНС підвищується при одночасному застосуванні ізоніазиду з циклосерином.
Ізоніазид може знижувати концентрацію кетоконазолу в плазмі крові та підвищувати концентрацію теофіліну.
Піразинамід
Піразинамід є антагоністом пробенециду та сульфінпіразону.
Лабораторні та діагностичні тести
Доведено, що терапевтичний рівень рифампіцину змінює показники, отримані за стандартними мікробіологічними методами визначення концентрації фолієвої кислоти і вітаміну B_{12} у сироватці крові. Тому слід розглянути альтернативні методи кількісного визначення. Також спостерігалося транзиторне підвищення рівня бромсульфалеїну та білірубіну сироватки крові. Рифампіцин може порушувати жовчовиділення контрастних речовин, що використовуються для візуалізації жовчного міхура. Тому ці дослідження слід проводити перед прийомом ранкової дози рифампіцину.

Особливості застосування.
Особливості застосування лікарського засобу Рифампіцин 75 мг/Ізоніазид 50 мг/Піразинамід 150 мг такі ж, як і застосування окремо рифампіцину, ізоніазиду та піразинаміду. Кожна з цих діючих речовин пов'язана з порушеннями функції печінки. Лікарський засіб Рифампіцин 75 мг/Ізоніазид 50 мг/Піразинамід 150 мг слід застосовувати під наглядом пульмонолога або іншого кваліфікованого лікаря.
Для усіх пацієнтів, хворих на туберкульоз, потрібно провести повний контроль функцій печінки перед застосуванням даного лікарського засобу.
У дорослих пацієнтів, які проходять протитуберкульозне лікування препаратом, слід визначити початковий рівень печінкових ферментів, білірубіну, креатиніну в крові, зробити загальний аналіз крові, включаючи кількість тромбоцитів (або оцінку).
Пацієнтів слід оглядати щонайменше один раз на місяць під час терапії та розпитувати їх про симптоми, пов'язані з побічними реакціями. Всі пацієнти з відхиленнями від норми повинні пройти подальше спостереження, включаючи лабораторні дослідження, якщо це необхідно.
Однак, оскільки існує підвищений ризик виникнення гепатиту, пов'язаного зі застосуванням ізоніазиду, серед осіб старше 35 років, визначення рівня трансаміназ слід проводити на початку лікування та щонайменше один раз на місяць під час терапії в цій віковій групі. Інші фактори, пов'язані з підвищеним ризиком гепатиту, включають щоденне вживання алкоголю, хронічне захворювання печінки, внутрішньовенне вживання наркотиків, також належність до африканської та латиноамериканської етнічних груп.
Парадоксальна реакція на лікарські засоби
Після початкового поліпшення стану під час терапії Рифампіцином 75 мг/Ізоніазидом 50 мг/ Піразинамідом 150 мг симптоми можуть знову погіршитися. У хворих було виявлено клінічне або рентгенологічне погіршення наявних туберкульозних уражень або розвиток нових. Ці реакції спостерігалися протягом перших кількох тижнів або місяців від початку лікування туберкульозу. Такі реакції зазвичай не вказують на невдачу лікування.
Причина цієї парадоксальної реакції досі не відома, але нею може бути підвищена імунна відповідь. У разі підозри на парадоксальну реакцію за необхідності слід розпочати симптоматичну терапію для пригнічення надмірної імунної реакції. Крім того, рекомендується продовження планової комбінованої протитуберкульозної терапії.
Пацієнтам слід рекомендувати негайно звернутися за медичною допомогою, якщо симптоми погіршуються. Симптоми, що виникають, зазвичай специфічні для уражених тканин. Можливе виникнення загальних симптомів, що включають кашель, гарячку, втому, задишку, головний біль, втрату апетиту, втрату маси тіла або слабкість.
Якщо у пацієнта немає ознак попереднього захворювання печінки та нормальна функція печінки до лікування

Якщо у пацієнта немає ознак захворювання печінки та нормальні показники печінкових проб до лікування, повторні печінкові проби необхідно проводити лише у разі виникнення гарячки, блювання, жовтяниці або іншого погіршення стану пацієнта.
Пацієнтам із порушеннями функції печінки слід призначати лікарський засіб Рифампіцин 75 мг/Ізоніазид 50 мг/Піразинамід 150 мг лише у разі крайньої необхідності з обережністю та під суворим медичним наглядом. У цих пацієнтів потрібно проводити ретельний моніторинг функції печінки, особливо сироваткової глутамілпіровиноградної трансамінази (SGPT) та сироваткової глутаміноксилоцтової трансамінази (SGOT), до початку терапії, а потім кожні 2-4 тижні під час лікування.
При появі ознак гепатоцелюлярного ураження або клінічно значущих змін функції печінки лікарський засіб Рифампіцин 75 мг/Ізоніазид 50 мг/Піразинамід 150 мг слід відмінити. Потрібно розглянути необхідність використання інших форм протитуберкульозної терапії та інші схеми. Необхідно терміново звернутися за консультацією до фахівця з лікування туберкульозу. Якщо застосування препарату відновлюється після нормалізації функції печінки, слід контролювати функцію печінки щоденно.
Тяжкі системні реакції гіперчутливості, включаючи летальні випадки, такі як синдром лікарської реакції з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), спостерігалися під час лікування протитуберкульозною терапією.
Прийом лікарського засобу Рифампіцин 75 мг/Ізоніазид 50 мг/Піразинамід 150 мг слід припинити, якщо неможливо встановити альтернативну етіологію ознак і симптомів.
Рифампіцин
Слід дотримуватися обережності при нирковій недостатності, якщо доза становить > 600 мг на добу.
Пацієнтам із порушеннями функції печінки, пацієнтам літнього віку, пацієнтам з недостатнім харчуванням та, можливо, дітям віком до двох років, особливо рекомендується дотримуватися обережності при призначенні терапевтичних схем, у яких ізоніазид застосовують одночасно з рифампіцином.
У деяких випадках може спостерігатися гіпербілірубінемія внаслідок конкуренції між рифампіцином та білірубіном за екскреторні шляхи печінки на клітинному рівні, яка може виникати у перші дні лікування. Поодинокі повідомлення про помірне підвищення рівня білірубіну та/або трансаміназ саме по собі не є показанням для переривання лікування; скоріше, рішення слід приймати після повторних аналізів, відслідковуючи тенденції в рівнях і розглядаючи їх у поєднанні з клінічним станом пацієнта.
Через можливість розвитку імунологічних реакцій, включаючи анафілаксію, що виникають при переривчастій терапії рифампіцином (менше 2 – 3 разів на тиждень), пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом. Пацієнтів слід застерегти від переривання режиму дозування, оскільки можуть виникнути ці реакції.
Тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозну реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), гострий генералізований екзантематозний пустульоз, що можуть становити загрозу для життя або летальний наслідок, повідомлялося з невідомою частотою у зв'язку зі застосуванням препарату.
Під час призначення препарату пацієнтів необхідно проінформувати про ознаки та симптоми та ретельно спостерігати за шкірними реакціями.
Ранні прояви гіперчутливості, такі як гарячка, лімфаденопатія або біологічні відхилення (включаючи еозинофілію, порушення функції печінки), можуть бути наявними, навіть якщо висипання не є очевидними. Якщо такі ознаки або симптоми з'являються, пацієнту необхідно негайно проконсультуватися з лікарем.
Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, необхідно негайно припинити застосування препарату та розглянути альтернативне лікування (за потреби).
Більшість із цих реакцій виникали в період від 2 днів до 2 місяців після початку лікування; час до початку може змінюватися залежно від умов.

Рифампіцин має властивості індукції ферментів, які можуть посилювати метаболізм ендогенних субстратів, включаючи гормони надниркових залоз, гормони щитовидної залози та вітамін D. Окремі повідомлення пов'язують загострення порфірії з прийомом рифампіцину. Рифампіцин може спричинити зміну кольору (жовтий, помаранчевий, червоний, коричневий) зубів, сечі, поту, мокротиння та сліз, про що слід попередити пацієнта. Препарат може стійко забарвлювати м'які контактні лінзи.

Рифампіцин є добре описаним потужним індуктором ферментів і транспортерів, що метаболізують лікарські засоби, і, отже, може зменшити або збільшити експозицію супутнього препарату, безпеку та ефективність. Тому слід враховувати потенційну лікарську взаємодію щоразу на початку або при припиненні лікування рифампіцином.

Рифампіцин може спричинити вітамін К-залежну коагулопатію та сильну кровотечу. Для пацієнтів із підвищеним ризиком кровотечі рекомендується моніторинг виникнення коагулопатії. Слід розглянути необхідність додаткового введення вітаміну К (дефіцит вітаміну К, гіпопротромбінемія).

Ізоніазид

Застосування ізоніазиду слід ретельно контролювати у пацієнтів з наявним хронічним захворюванням печінки. Може виникнути тяжкий, а іноді й летальний гепатит, пов'язаний з терапією ізоніазидом, який може розвиватися навіть після багатьох місяців лікування. Ризик розвитку гепатиту залежить від віку. Тому пацієнти повинні перебувати під наглядом для виявлення продромальних симптомів гепатиту, таких як втома, слабкість, нездужання, анорексія, нудота або блювання. Якщо ці симптоми з'являються або якщо з'являються ознаки, що вказують на ураження печінки, ізоніазид слід негайно відмінити, оскільки повідомлялося, що продовження застосування препарату в цих випадках може спричинити більш тяжку форму ураження печінки.

Повідомлялося про випадки тяжких шкірних реакцій, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, деякі з них, з летальним наслідком, були зареєстровані при застосуванні ізоніазиду.

Необхідно з обережністю призначати лікування пацієнтам літнього віку або пацієнтам з недостатнім харчуванням, які можуть потребувати додаткового прийому вітаміну B_6 на тлі терапії ізоніазидом.

Застосування ізоніазиду необхідно ретельно контролювати у пацієнтів зі статусом повільного ацетилятора, епілепсією, психозом в анамнезі, периферичною нейропатією в анамнезі, цукровим діабетом, алкогольною залежністю, ВІЛ-інфекцією або порфірією.

Піразинамід

Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам із подагрою в анамнезі. Якщо гіперурикемія супроводжується гострим подагричним артритом, пацієнта потрібно перевести на схему лікування, що не містить піразинамід.

Слід враховувати можливість негативного впливу піразинаміду на час згортання крові або цілісність судин пацієнтам, які страждають на кровохаркання.

Допоміжні речовини: даний лікарський засіб містить аспартам, що є джерелом фенілаланіну. Це слід враховувати пацієнтам із фенілкетонурією.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Рифампіцин

При високих дозах рифампіцин чинив тератогенну дію у тварин. Немає належних та добре контрольованих досліджень впливу рифампіцину на вагітних жінок. Рифампіцин проникає через плацентарний бар'єр та виявляється у пуповинній крові, проте вплив рифампіцину на плід як у складі монотерапії, так і в комбінації з іншими протитуберкульозними лікарськими засобами невідомий. Прийом рифампіцину в останні тижні вагітності підвищує ризик розвитку кровотеч у новонароджених та жінок у післяпологовому періоді, для лікування чого можна призначати вітамін К.

Ізоніазид

Повідомлялося, що як у щурів, так і у кроликів ізоніазид може виявляти ембріокардіальний ефект при пероральному введенні під час вагітності, хоча в дослідженнях репродуктивної функції у ссавців (мишей, щурів, кролів) не було виявлено вроджених аномалій, пов'язаних зі застосуванням ізоніазиду.

Препарат слід застосовувати вагітним жінкам або жінкам дітородного віку лише в тому випадку, якщо користь від застосування перевищує ризик.

Період годування груддю

Рифампіцин, ізоніазид та піразинамід виділяються у грудне молоко, тому пацієнтки, які отримують лікарський засіб Рифампіцин 75 мг/Ізоніазид 50 мг/Піразинамід 150 мг, не повинні годувати немовлят груддю, за винятком випадків, коли очікувана користь для матері переважає потенційний ризик для дитини.

У немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, чиї матері приймають ізоніазид, існує теоретичний ризик виникнення судом та нейропатії (пов'язаної з дефіцитом вітаміну B_6), тому за ними необхідно спостерігати для виявлення ранніх ознак цих ефектів та розглянути можливість профілактичного лікування піридоксином як матері, так і немовляти.

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

Застосування ізоніазиду пов'язують з виникненням запаморочення, розладів зору та психотичними реакціями. Необхідно повідомляти про можливий вплив та у разі виникнення таких побічних реакцій не слід керувати автотранспортом або іншими механізмами або брати участь у будь-якій діяльності, де ці симптоми можуть наражати на небезпеку як себе, так і інших.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

Рекомендована кількість таблеток препарату на добу, відповідно до маси тіла, наведена у таблиці нижче:

Маса тіла	Кількість таблеток
5-7 кг	1
8-14 кг	2
15-20 кг	3

Дітям з масою тіла більше 20 кг слід застосовувати лікарські засоби з більшим дозуванням.

Необхідну кількість таблеток слід розчинити приблизно у 50 мл води і всю суміш проковтнути. Суміш (таблетки диспергувані у воді) слід застосувати протягом 10 хвилин. Після прийому потрібно негайно випити додатковий об'єм води.

Препарат слід приймати натщесерце (принаймні за 1 годину до або через 2 години після їди). Якщо приймати препарат з їжею для поліпшення переносимості шлунково-кишкового тракту, можливе порушення всмоктування препарату.

У випадках, коли необхідне зменшення дози або відміна однієї з діючих речовин препарату, слід застосовувати окремі лікарські засоби, що містять рифампіцин, ізоніазид або піразинамід.

Порушення функції нирок

Пацієнтам із нирковою недостатністю (КК < 30 мл/хв) може бути необхідним зниження дози. У такому випадку слід призначати окремі препарати рифампіцину, ізоніазиду та піразинаміду.

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 застосовувати пацієнтам з тяжкими захворюваннями печінки.

Діти.
Препарат не застосовують дітям з масою тіла менше 5 кг.

Передозування.
Існує обмежена інформація про передозування рифампіцину, ізоніазиду та піразинаміду в комбінації.
Ознаки та симптоми
Рифампіцин
Симптоми: нудота, блювання, біль у животі, свербіж, головний біль і підвищена втомлюваність можуть виникати протягом короткого часу після прийому великої дози; втрата свідомості при наявності тяжкого захворювання печінки, підвищення рівня білірубіну і печінкових трансаміназ у плазмі крові; забарвлення у коричнево-червоний або оранжевий колір шкіри, сечі, поту, слини, сліз і фекалій пропорційно до прийнятої дози препарату, набряк у ділянці очей або обличчя у дітей.
Повідомлялося про деякі летальні випадки, коли спостерігався розвиток гіпотонії, синусової тахікардії, шлуночкової аритмії, судом і зупинки серця.
Мінімальна летальна або токсична доза не встановлена. Проте нелетальні випадки гострого передозування у дорослих були зареєстровані при дозах у діапазоні від 9 до 12 г рифампіцину. Летальні тяжкі передозування у дорослих були зареєстровані при дозах у діапазоні від 14 до 60 г. У деяких звітах про летальні і нелетальні випадки повідомлялося про наявність алкоголю в організмі або тривале зловживання алкоголем.
Надходили повідомлення про некритичні передозування у дітей віком від 1 до 4 років при прийомі однієї (100 мг/кг) або двох доз.
Ізоніазид
Ознаки та симптоми передозування виникають протягом 30 хвилин — 3 годин після прийому і включають нудоту, блювання, запаморочення, розлади мовлення, розлади зору, галюцинації (включаючи яскраві кольори та дивні малюнки).
При вираженому передозуванні ізоніазидом може виникнути зупинка дихання і пригнічення ЦНС, що швидко прогресує від ступору до глибокої коми, разом з тяжкими судомними нападами. Типовими лабораторними проявами є тяжкий метаболічний ацидоз, ацетонурія та гіперглікемія.
Піразинамід
Даних щодо передозування піразинамідом недостатньо. Можливе виникнення печінкової токсичності та гіперурикемія.
Лікування
Викликання блювання, промивання шлунка та застосування активованого вугілля можуть бути ефективними при застосуванні протягом кількох годин після прийому препарату. Протиблювальні препарати можуть знадобитися для контролю сильної нудоти та блювання.
Слід вжити інтенсивних підтримуючих заходів, включаючи забезпечення прохідності дихальних шляхів та лікування окремих симптомів по мірі їх виникнення.
Ізоніазид
При підозрі на гостре передозування ізоніазидом, навіть у безсимптомних пацієнтів, слід розглянути можливість внутрішньовенного введення піридоксину (вітаміну B_6). У випадку виникнення судом, що не лікуються піридоксином (вітаміном B_6), потрібно призначити протисудомну терапію.
Для контролю метаболічного ацидозу слід вводити бікарбонат натрію. Гемодіаліз рекомендується у рефрактерних випадках, якщо він недоступний, можна застосувати перитонеальний діаліз разом із форсованим діурезом.

Побічні реакції.

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

Рифампіцин

Реакції, що виникають при щоденному або періодичному режимі дозування, включають:

Системи організму	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	частота невідома	псевдомембранозний коліт, грипоподібні симптоми
З боку крові та лімфатичної системи	часто	тромбоцитопенія з пурпурою або без (частіше при інтермітуючій терапії, є оборотною, якщо прийом препарату припинити, як тільки виникає пурпура)
	нечасто	лейкопенія
	частота невідома	дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, еозинофілія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, вітамін К-залежні порушення згортання крові
З боку імунної системи	частота невідома	анафілактична реакція
З боку ендокринної системи	частота невідома	недостатність надниркових залоз у хворих із порушеннями функції надниркових залоз
Порушення метаболізму та харчування	частота невідома	зниження апетиту
З боку психіки	частота невідома	психотичний розлад
З боку нервової системи	часто	головний біль, запаморочення
	частота невідома	були повідомлення про церебральні крововиливи та летальний наслідок при продовженні або поновленні терапії рифампіцином після розвитку пурпури
З боку органів зору	частота невідома	зміна кольору сліз
Судинні порушення	частота невідома	шок, запалення, васкуліт, кровотеча
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	частота невідома	задишка, хрипи, забарвлення мокротиння
З боку травної системи	часто	нудота, блювання
	нечасто	діарея
	частота невідома	шлунково-кишкові порушення, дискомфорт у животі, зміна кольору зубів, що може бути необоротною
З боку гепатобіліарної системи	частота невідома	гепатит, гіпербілірубінемія
З боку шкіри та підшкірних тканин	частота невідома	мультиформна еритема, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна реакція з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), гострий генералізований екзантематозний пустульоз, шкірні реакції, свербіж, кропив'янка, алергічний дерматит,

		пемфігоїдна (пухирчаста) реакція, зміна кольору поту.
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	частота невідома	м'язова слабкість, міопатія, біль у кістках.
З боку нирок та сечовидільної системи	частота невідома	гостре ураження нирок, зазвичай через нирковий тубулярний некроз або інтерстиціальний нефрит, хроматурія
Вагітність, післяпологовий період та перинатальний стан	частота невідома	післяпологова кровотеча, плодово-материнська кровотеча
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	частота невідома	порушення менструального циклу
Вроджені, сімейні та генетичні порушення	частота невідома	порфірія
Загальні порушення та реакції у місці введення	дуже часто	гарячка, озноб
	часто	парадоксальна реакція на лікарські засоби (повторне виникнення або поява нових симптомів туберкульозу, фізичних та рентгенологічних ознак у пацієнта, у якого раніше спостерігалося покращення при відповідному протитуберкульозному лікуванні, називається парадоксальною реакцією, яка діагностується після виключення поганого комплаєнса пацієнта до лікування; лікарська стійкість, побічні реакції протитуберкульозної терапії, вторинні бактеріальні/грибкові інфекції)*
	частота невідома	набряк
Результати досліджень	часто	підвищення рівня білірубіну в крові, підвищення рівня аспартатаміно-трансферази, підвищення рівня аланінамінотрансферази
	частота невідома	зниження артеріального тиску, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня ферментів печінки

* Частота парадоксальних лікарських реакцій: нижча частота, що повідомлялася — 9,2 % (53/573) (дані з жовтня 2007 року по березень 2010 року), а більш висока — 25 % (19/76) (дані між 2000 і 2010 роками).

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 °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