До реєстраційного посвідчення
№ UA/16135/02/02
від 04.07.2017

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

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

РИФАМПІЦИН 150 МГ / ІЗОНІАЗИД 75 МГ У ТАБЛЕТКАХ

Склад
Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить:
рифампіцину BP 150 мг
ізоніазиду BP 75 мг

Фармакологія
Рифампіцин. Під час лікування туберкульозу чинить бактерицидну дію як на внутрішньоклітинні, так і на позаклітинні мікроорганізми. До рифампіцину може розвиватися бактеріальна резистентність, хоча деякі стійкі до рифампіцину бактерії мають знижену патогенність. Зазвичай первинна резистентність не зустрічається. Рифампіцин продемонстрував здатність пригнічувати ДНК певних вірусів, таких як вірус герпесу, аденовірус, поксвірус, але в концентрації, що в 500—1000 разів перевищує концентрацію, необхідну для пригнічення росту бактерій.

Ізоніазид (INH). Ізоніазид демонструє бактерицидну активність *in vitro* та *in vivo* відносно туберкульозних паличок, які активно діляться, він менш активний проти паличок, що не діляться. Основний механізм його дії полягає в пригніченні синтезу довголанцюгових міколевих кислот, які є унікальними складовими клітинної стінки мікобактерій. У низьких концентраціях ізоніазид може перешкоджати подовженню дуже довголанцюгових жирних кислот — попередників міколевих кислот. Оскільки міколеві кислоти унікальні для мікобактерій, цим пояснюється високий рівень селективності ізоніазиду відносно цих бактерій. Ізоніазид також може впливати на біосинтез нуклеїнових кислот і гліколіз.
Для пригнічення грампозитивних або грамнегативних бактерій необхідна концентрація ізоніазиду 600 мг/л, проте мінімальна пригнічуюча концентрація для *M. tuberculosis* складає 0,05—0,025 мг/л.

Ефекти
Відомо, що мікобактерії туберкульозу існують у формі різних субпопуляцій із різними характеристиками росту і вони можуть знаходитися в організмі одного пацієнта одночасно. Саме це робить багатодозову терапію незамінною.

Ізоніазид особливо ефективний проти штамів туберкульозної палички, які швидко ростуть у збагаченому киснем нейтральному середовищі на стінках каверн. Рифампіцин найбільш ефективний проти субпопуляцій, що знаходяться переважно в казеозному матеріалі з нейтральним pH та слабкою оксигенацією. Ці штами здатні давати раптові сплески активного росту, і тоді бактерицидна дія рифампіцину якомога сильніше впливає на них.

Показання
Ця комбінація призначена для хіміотерапії туберкульозу, хіміотерапії легеневого туберкульозу короткими курсами, інтервальної хіміотерапії легеневого туберкульозу та лікування інших форм туберкульозу.

Дозування
Згідно з призначенням лікаря.

Протипоказання
1. Гіперчутливість до будь-якого компоненту.
2. Порушення функції печінки.
3. З обережністю під час вагітності.

Побічні ефекти
Рифампіцин. Розлади з боку шлунково-кишкового тракту, такі як печія, дискомфорт в епігастрії, анорексія, блювання, здуття живота, спастичні болі та діарея, спостерігались у деяких пацієнтів. Іноді траплялися випадки головного болю, сонливості, стомлюваності, атаксії, запаморочення, неспроможності сконцентруватися, сплутаності свідомості, порушень зору, м'язової слабкості, лихоманки, болю в кінцівках, свербежу, кропив'янки, шкірного висипу та еозинофілії, болю в ротовій порожнині та в горлі. Повідомлялося про гепатотоксичність, яка зазвичай починалася через два тижні після початку лікування. Було декілька повідомлень про гепатотоксичність в результаті застосування рифампіцину з ізоніазидом.

Ізоніазид. Поширені побічні ефекти, пов'язані з ізоніазидом, — це нудота, блювання, діарея та шкірний висип. Тяжкі реакції майже безумовно асоціювались із наявністю не повністю ацетильованої гідразидної групи. Метаболіти ацетилізоніазид, ізонікотинова кислота, ізонікотиніл гліцин та діацетилгідразин демонструють значно меншу токсичність у тварин, ніж ізоніазид і його метаболіт моноацетилгідразин. У пацієнтів, які отримують ізоніазид може траплятись периферична нейропатія, асоційована з ізоніазидом, яка може бути більш вираженою в осіб, що мають порушення харчування. Причиною нейропатії вважають дефіцит вітаміну B_6 через утрату піридоксаль гідразону в ізоніазиді, що можна попередити за допомогою щоденного вживання додаткового вітаміну B_6.

Несумісність
Рифампіцин. Ізоніазид, ацетамінофен, алкоголь при одночасному застосуванні з рифампіцином можуть посилювати гепатотоксичний потенціал один одного. Стероїди, антикоагулянти, протидіабетичні препарати, дапсон, глікозиди дигіталісу та хінідин можуть вимагати збільшення дозування, оскільки рифампіцин здатний підвищувати їхній метаболізм.

Ізоніазид. Ізоніазид є інгібітором печінкового метаболізму лікарських засобів, тому він може посилювати ефекти деяких препаратів, що застосовуються одночасно. Пригнічення метаболізму може бути достатнім для того, щоб деякі препарати набули токсичних концентрацій із розвитком побічних реакцій, якщо ізоніазид призначати одночасно з протиепілептичними препаратами, такими як фенітоїн, примідон, карбамазепін, а також із бензодіазепінами, наприклад із діазепамом. Концентрації теофіліну в плазмі крові збільшувалися через декілька тижнів застосування ізоніазиду.

Особливі застереження щодо застосування
Під час прийому рифампіцину сеча, кал, слина, мокротиння, піт, сльози можуть набувати оранжево-червоного кольору, і пацієнти повинні про це знати. З обережністю слід призначати цей препарат пацієнтам із порушенням функції нирок або подагрою в анамнезі.

Перелік токсичних речовин
Немає

Форма випуску
Упаковка блістерів по 28 таблеток
Упаковка блістерів по 10 таблеток
Упаковка 1000 нерозфасованих таблеток

Умови зберігання
Зберігати в сухому прохолодному місці за температури нижче 30° С.
Захищати від світла.

Виробник:
Svizera Labs.
Mumbai, Індія.

Дистриб'ютор:
Svizera Europe B.V.
Almere, Нідерланди

[Алмере, 02.03.2017 р.
[BRL ploos van Amstel
Генеральний директор
ПІДПИС]

[ПЕЧАТКА: Svizera Europe BV
Antennestraat 84, 1322 AS Almere
P.O.Box 60300, 1320 AJ Almere
Нідерланди
Тел.: +31 (0) 36 539 73 40
Факс: +31 (0) 36 539 73 49
www.svizera-europe.org]

ЗАСТУПНИК ДИРЕКТОРА ДЕПАРТАМЕНТУ – НАЧАЛЬНИК УПРАВЛІННЯ ЛІЦЕНЗУВАННЯ ТА ДОЗВОЛІВ
Трут С. М.

Інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами ВООЗ	До реєстраційного посвідчення № UA/16135/01/01 від 04.07.2017

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

RIFAMPICIN 150mg / ISONIAZID 75 mg TABLETS

Composition
Each film coated tablet contains :
Rifampicin BP 150 mg
Isoniazid BP 75 mg

Pharmacology
Rifampicin: In tuberculosis, rifampicin is bactericidal for both intracellular and extracellular micro-organisms. Microbial resistance to rifampicin can develop, although certain rifampicin - resistant bacteria have decreased virulence. It is unusual to encounter initial resistance. Rifampicin has been shown to inhibit certain DNA viruses such as herpes, adenovirus and pox virus, but at concentrations 500 - 1000 times higher than those required to inhibit the growth of bacteria.

Isoniazid (INH): INH is bactericidal in vitro and in vivo against actively dividing tubercle bacilli; it is less active against non-dividing tubercle bacilli. Its primary action is to inhibit the synthesis of long chain mycolic acids which are unique constituents of mycobacterial cell walls. Isoniazid in low concentrations may prevent elongation of the very long chain fatty acid precursor of the mycolic acids. Since mycolic acids are unique to mycobacteria this explains the high degree of selectivity of isoniazid for these bacteria. Isoniazid may also have effects of nucleic acid biosynthesis and glycolysis.
INH concentrations of 600 mg/l or greater are required to inhibit Gram-positive and Gram-negative bacteria, but the minimum inhibitory concentration for M. tuberculosis is 0.05 - 0.025 mg/l

Actions
It is known that Mycobacterium tuberculosis exists as different sub-populations with different growth characteristics and these can be present at the same time in any patient. This make multidose therapy essential.

Isoniazid is particularly effective against strains of tubercle bacilli which grow rapidly in the oxygen-rich and neutral pH environment of the cavitary walls. Rifampicin is most effective against the subpopulation present mainly in the caseous material where the pH is neutral and oxygenation poor. These strains are capable of sudden spurts of active growth and bactericidal action of rifampicin comes into full play against them.

Indications
The combination is indicated in chemotherapy of tuberculosis, short course chemotherapy of pulmonary tuberculosis, Intermittent chemotherapy of pulmonary tuberculosis and in treatment of other forms of tuberculosis.

Заступник генерального директора
Трут С.

Dosage
As directed by the Physician.

Contraindications
1. Hypersensitivity to any component
2. Impaired liver function
3. Caution in pregnancy.

Side effects
Rifampicin : Gastrointestinal disturbances such as heartburn, epigastric distress, anorexia, vomiting, gas, cramps and diarrhoea have been noted in some patients. Headache, drowsiness, fatigue, ataxia, dizziness, inability to concentrate, mental confusion, visual disturbances, muscular weakness, fever, pains in the extremities, pruritus, urticaria, skin rashes and eosinophilia, sore mouth and sore tongue have occasionally been encountered. Hepatotoxicity has been reported in man usually beginning with two weeks of the start of treatment. There are several reports of hepatotoxicity from rifampicin with isoniazid.

Isoniazid : The common side effects associated with INH are nausea, vomiting, diarrhoea and skin rashes. Severe reactions are almost certainly associated with the presence of an incompletely acetylated hydrazide group. The metabolites acetylisoniazid, isonicotinic acid, isonicotinyl glycine and diacetylhydrazine are much less toxic in animals than are INH and the metabolite monoacetylhydrazine. INH induced peripheral neuropathy may occur in patients on INH and may be more pronounced in malnourished patients. It is attributed to vitamin B_6 deficiency resulting from loss of pyridoxal hydrazone of INH and can be prevented by daily administration of supplementary vitamin B6.

Incompatibility
Rifampicin : Isoniazid, acetaminophen, alcohol used concurrently with rifampicin may increase hepatotoxic potential of one another. Steroids, anticoagulants, antidiabetic agents, dapsone, digitalis glycosides and quinidine may be required in increased amounts as rifampicin tends to increase their metabolism.

Isoniazid : Isoniazid is an inhibitor of hepatic drug metabolism and may therefore enhance the effects of some drugs taken concomitantly. Inhibition of metabolism may be sufficient with some drugs to produce toxic concentrations and adverse reactions have occurred when isoniazid has been given with anti-epileptics such as phenytoin, primidone, carbamazepine and with benzodiazepines such as diazepam. Theophylline plasma concentrations have increased following several weeks of isoniazid administration

Special cautions in the use
Urine, faeces, saliva, sputum, sweat, tears may be coloured orange-red by rifampicin and patients should be made aware of this. Caution should be observed in patients with impaired renal function or a history of gout.

Toxic list
None

Presentation
Blister pack of 28 tablets
Blister pack of 10 tablets
Bulk pack of 1000 tablets

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

Manufactured by :
Svizera Labs,
Mumbai, India.

Distributed by:
Svizera Europe B.V.
Almere, The Netherlands

I026-1C

2