

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

09.12.2020 № 2730

Регістраційне посвідчення

UA/18955/01/01

Інструкція про застосування лікарського засобу або інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, викладена мовою відповідно до вимог щодо мови, визначених абзацом другим частини третьої статті 26 Закону України «Про засади державної мовної політики» (Листок-вкладиш: інформація для пацієнта)

Заявник, країна:

Лупін Лімітед, Індія
Lupin Limited, India

Виробник, країна:

Лупін Лімітед, Індія
Lupin Limited, India

Rifampin and Isoniazid

Рифампін та Ізоніазид

таблетки, що диспергуються 75 мг/50 мг № 84 (6×14) у стріпах



PATIENT INFORMATION LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Rifampicin 75 mg and Isoniazid 50 mg, tablets

Read all of this leaflet carefully before your child starts taking this medicine because it contains important information for your child.

- Keep this leaflet; you may need to read it again.
- If you have any further questions, please ask the doctor, health care provider or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for your child. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as your child's.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell the doctor, health care provider or pharmacist.

In this leaflet:

1. What Rifampicin / Isoniazid is and what it is used for
2. What you need to know before you give Rifampicin / Isoniazid to your child
3. How to give Rifampicin / Isoniazid
4. Possible side effects
5. How to store Rifampicin / Isoniazid
6. Contents of the pack and other information

1. WHAT RIFAMPICIN / ISONIAZID IS AND WHAT IT IS USED FOR

Rifampicin / Isoniazid belongs to a group of medicines called anti tuberculosis agents. Rifampicin / Isoniazid tablets are used to treat tuberculosis in children weighing less than 25 kg.

Although the product is intended for children, safety information on its use in adults is also given.

2. WHAT YOU NEED TO KNOW BEFORE YOU GIVE RIFAMPICIN / ISONIAZID TO YOUR CHILD

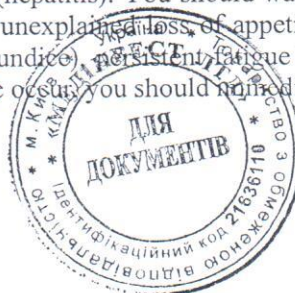
Do not use Rifampicin / Isoniazid if your child:

- is allergic (hypersensitive) to rifamycins, isoniazid, or to any of the ingredients of this medicine (listed in section 6).
- has acute liver problems or previously have had a liver problem which was caused by drugs
- known to have a condition called porphyria
- has severe kidney problems
- has liver damage linked to isoniazid or rifampicin before;
- has had severe side effects to isoniazid or rifampicin, such as drug fever or chills;
- is being treated with any of the following medications:
 - voriconazole (a medicine for fungal infections)
 - protease inhibitors except ritonavir when prescribed to your child.

Do not give Rifampicin / Isoniazid if any of the above apply to your child.
If you are not sure about anything, ask your child's doctor or pharmacist.

Take special care with Rifampicin / Isoniazid

Rifampicin / Isoniazid may cause liver disease (hepatitis). You should watch out for symptoms that might be caused by liver damage, such as unexplained loss of appetite, nausea, vomiting, dark urine, yellow discoloration of the skin (jaundice), persistent fatigue lasting longer than 3 days and abdominal pain and tenderness. If these occur, you should immediately tell your child's doctor or health care provider.



People at special risk for developing hepatitis include those:

- older than 35 years;
- who drink alcoholic beverages daily (see "Taking Rifampicin / Isoniazid with food and drink");
- with chronic liver disorder ;
- who inject drugs (e.g. heroin).

The doctor or health care provider will carefully check the liver function of people at special risk.

Furthermore, the following will be carefully monitored:

- those who take any long-term medicines while being treated with Rifampicin / Isoniazid (see "Taking other medicines");
- those suffering from tingling in the hands and feet (peripheral neuropathy);
- pregnant women;
- those who have HIV infection.

If your child gets flu-like symptoms such as fever, headache and muscle aches, you should report this to your child's doctor or health care provider, since Rifampicin / Isoniazid may be the cause.

Tingling in the hands and feet (peripheral neuropathy) is the most common side effect of isoniazid, one of the active agents in Rifampicin / Isoniazid (see "Possible side effects"). You should report tell your child's doctor or healthcare provider of any such symptoms. Your child should be given a certain vitamin, pyridoxine, at a dose of 5-10 mg every day during treatment with Rifampicin / Isoniazid, because it largely reduces the risk of your child suffering from neuropathy.

If your child is allergic to ethionamide or niacin (nicotinic acid), you should tell your child's doctor or health care provider, because your child may also be allergic to Rifampicin / Isoniazid.

Tell your child's doctor or health care provider if your child:

- has epilepsy or a history of psychiatric disease because this may increase the chances of your child suffering certain side effects with Rifampicin / Isoniazid;
- has kidney problems, diabetes or porphyria because Rifampicin / Isoniazid may then be unsuitable;
- is taking cortisone or any cortisone-like drug because the cortisone dose may have to be increased while your child is taking Rifampicin / Isoniazid.

It is normal for Rifampicin / Isoniazid to cause a reddish orange discoloration of body fluids such as urine, sputum and tears. This is due to rifampicin in the medicine and you do not need to tell your child's doctor or health care provider of this. Also, the medicine may discolour contact lenses.

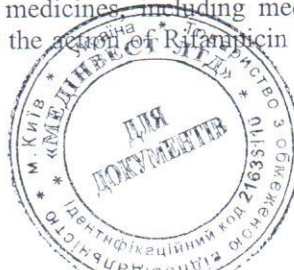
Rifampicin / Isoniazid can reduce the effects of oral contraceptive pills. Therefore, a different or additional method of contraception (e.g. condoms, intra-uterine device, or pessary) should be used during treatment with Rifampicin / Isoniazid.

It is important that your child's doctor or healthcare provider knows about all your child's symptoms, even when you think they are not related to tuberculosis infection.

Rifampicin / Isoniazid contains **aspartame**, which is a source of phenylalanine and may be harmful for people with phenylketonuria. The tablets also contain ponceau 4R (cochineal red A).

Taking other medicines

It is important that you tell your child's doctor, health care provider or pharmacist if your child is taking or has recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription. These medicines may affect the action of Rifampicin / Isoniazid, or Rifampicin /



Isoniazid may affect their action. Side effects of either medicine may become worse or the medicines may become less effective.

Rifampicin / Isoniazid should not take with:

- voriconazole (a medicine used to treat fungal infections);
- HIV protease inhibitors (drugs used to treat HIV infection);
- aluminium hydroxide (medicine used to treat indigestion and other stomach disorders);
- disulfiram (medicine used for the treatment of chronic alcoholism).

The active ingredients of Rifampicin / Isoniazid may also interact with a great number of other medicines, including for instance:

- Drugs to treat HIV infection (e.g. efavirenz, nevirapine)
- Drugs to treat fungal infections (e.g. ketoconazole, fluconazole)
- Antibiotics (e.g. clarithromycin)
- Drugs to treat malaria (e.g. quinine)
- Immunosuppressant drugs (e.g. ciclosporin, tacrolimus)
- Drugs to treat heart conditions (e.g. verapamil, digoxin)
- Drugs to treat blood lipids (e.g. simvastatin)
- Some drugs to treat diabetes (e.g. glibenclamide)
- Oral contraceptive pills
- Medicines to treat epilepsy (e.g. phenytoin, carbamazepine, valproate)
- Medicines used to help with sleep (benzodiazepines, e.g. diazepam, flurazepam, triazolam, midazolam)
- Medicines for certain psychiatric conditions (antipsychotics, e.g. chlorpromazine, haloperidol)
- Medicines for preventing blood clots (coumarin or indandione derivatives, e.g. warfarin)
- Medicines used at surgery (opioids and anaesthetics, e.g. alfentanil, enflurane)
- Corticosteroids (e.g. prednisolone, medicines for the treatment of inflammation and other diseases, such as asthma or rheumatoid arthritis)
- Paracetamol (pain killer)

Taking any of these together with Rifampicin / Isoniazid may be unsuitable or the dose may need to be changed.

Taking Rifampicin / Isoniazid with food and drink

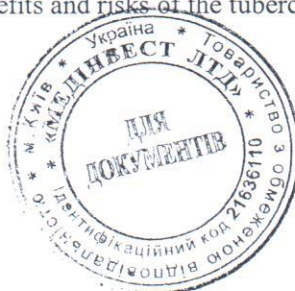
Rifampicin / Isoniazid should be taken on an empty stomach (at least one hour before or two hours after a meal).

Alcohol should be avoided while taking Rifampicin / Isoniazid because it increases the risk of liver damage.

Eating cheese or fish (histamine- or tyramine-rich food) while being treated with Rifampicin / Isoniazid may cause itchiness and redness of the skin, sensation of feeling hot, rapid or pounding heartbeat, sweating, chills or clammy feeling, headache, and/or lightheadedness. Cheese and fish should be avoided if these effects occur while taking Rifampicin / Isoniazid.

Pregnancy

If a woman becomes pregnant, or is planning to become pregnant, a healthcare provider should be contacted to discuss the potential benefits and risks of the tuberculosis therapy for the mother and the child.



86

Breastfeeding

Isoniazid and rifampicin appear in breast milk. No negative effects have been reported in breast-fed infants whose mothers were receiving these drugs. The amount of these drugs in breast milk is too low to protect the breast-fed infant against tuberculosis.

Driving and using machines

Rifampicin / Isoniazid may cause visual disturbances, dizziness and other side effects of the nervous system that can impair the ability to drive and to use machines.

3. HOW TO TAKE RIFAMPICIN / ISONIAZID

Rifampicin / Isoniazid should always be taken exactly as described by the doctor or healthcare provider. You should check with your child's doctor, healthcare provider or pharmacist if you are not sure.

The dose of Rifampicin / Isoniazid depends on the weight of your child.

Weight band	Numbers of tablets	
	Intensive phase: 75/50/150* RHZ	Continuation phase: RH 75/50
4-7 kg	1	1
8-11 kg	2	2
12-15 kg	3	3
16-24 kg	4	4
25+ kg	Adult dosages recommended	

Disperse the required dose of Rifampicin / Isoniazid in about 50 ml water and make sure that the child drinks all the fluid. Once the dose has been added to water it should be drunk within 10 minutes.

Rifampicin / Isoniazid should be taken on an empty stomach (at least one hour before or two hours after a meal).

If your child has a kidney disease, your child's doctor may prescribe rifampicin and isoniazid separately rather than in a single tablet.

Rifampicin / Isoniazid 75 mg/50 mg is not recommended for adults or children who weight more than 25 kg. Adult dosages should be used.

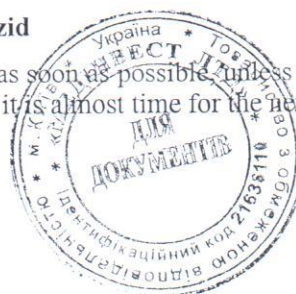
Your child's doctor or health care provider will decide on the duration of treatment for your child

If one takes more Rifampicin / Isoniazid than one should

Taking too many Rifampicin / Isoniazid tablets may cause vomiting, gastrointestinal disturbances, fever, headache, dizziness, slurring of speech, hallucinations and visual disturbances. The skin may become discolored reddish-orange and there may be facial swelling and itching. You should immediately contact a doctor, healthcare provider or the nearest hospital emergency department for further advice.

If one forgets to take Rifampicin / Isoniazid

If a dose is missed, a dose should be taken as soon as possible unless the next scheduled dose is due within 6 hours. Skip the missed dose if it is almost time for the next regular dose.



A dose should not be doubled to make up for a missed dose.

If your child vomits less than 1 hour after taking this medicine, another dose needs to be taken. Your child does not need to take another dose if he/she was sick more than 1 hour after taking Rifampicin/Isoniazid.

If your child stops taking Rifampicin / Isoniazid

Your child should keep taking the medicine for as long as the doctor or health care provider has ordered, even if feeling better. If the medicine is stopped too soon, the infection may not be completely cured. Treatment should not be stopped unless the doctor or healthcare provider says so.

If you have any further questions on the use of this product, ask the doctor, health care provider or pharmacist.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Rifampicin / Isoniazid can cause side effects, but not everybody gets them. When treating tuberculosis, it is not always possible to differentiate between unwanted from Rifampicin / Isoniazid and those caused by any other medicines your child may be taking at the same time. For this reason, it is important that you inform the doctor or healthcare provider of any change in your child's health.

The following side effects have occurred in patients treated with medicines containing the same active ingredients as Rifampicin / Isoniazid (isoniazid and rifampicin):

The most important side effects of isoniazid and rifampicin are nerve injuries (see below) and severe and sometimes fatal inflammation of the liver (hepatitis).

The most commonly reported side effects (greater than 1 in every 10 patients treated) include sensations of tingling, pricking, or numbness of the skin, especially in the feet and hands (peripheral neuropathy). Your doctor will prescribe a vitamin called pyridoxine to counteract this effect (see above, "Take special care with Rifampicin / Isoniazid"). Also, increased liver enzymes, as measured in blood samples, occur very commonly (see above, "Take special care with Rifampicin / Isoniazid"). Usually, liver enzyme increases during the first 1–3 months of therapy and return to normal as treatment continues. When the values rise above a certain level the doctor or health care provider may decide to stop treatment with Rifampicin / Isoniazid. Flushing may also occur after taking Rifampicin / Isoniazid.

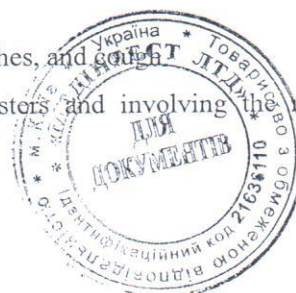
Side effects that are common (greater than 1 in every 100 patients treated) include a reddish discoloration of body fluids such as urine, sputum, tears, saliva and sweat. Further common side effects are diarrhoea, abdominal pain, loss of appetite, nausea and vomiting, as well as skin reactions with rash and itching, and disturbances of the menstrual cycle.

Uncommon side effects (greater than 1 in every 1000 patients treated but less than 1 in 100) are inflammation of the liver (hepatitis), epileptic seizures, headache, inflammation of the brain, personality changes and memory impairment. If you notice signs and symptoms suggestive of liver damage (see "Take special care with Rifampicin / Isoniazid"), you should inform your child's doctor or healthcare provider immediately.

Rare side effects (less than 1 in every 1000 patients treated) include gastritis, bowel infection, inflammation of the kidney (nephritis), photosensitivity reactions (skin sensitivity to light) and conjunctivitis.

The following side effects have been reported in patients treated with medicines containing the same active ingredients as Rifampicin / Isoniazid (isoniazid and rifampicin). However, it is not known how frequently they occur:

- allergic reactions with fever, muscle aches, and conjunctivitis
- severe skin reactions with fever, blisters, and involving the mucous membranes, life-threatening anaphylactic reactions



- dizziness, drowsiness
- confusion, disorientation, hallucination
- inflammation of the lungs (pneumonitis)
- inflammation of the optic nerve
- build up of acid in the body (metabolic acidosis), increased glucose in the blood, a vitamin deficiency syndrome called pellagra (with e.g. dementia, loose stools and skin inflammation)
- metallic taste, dry mouth, flatulence, constipation
- difficulty in passing urine
- changes in the white blood cell count (leucopenia, neutropenia, eosinophilia, agranulocytosis), possibly resulting in an increased risk of infection
- decreased red blood cell counts (anaemia), possibly leading to fatigue, weakness and shortness of breath
- decreased platelet count, which may result in an increased risk of bruising and bleeding.

Reporting of side effects

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your child's doctor, healthcare provider or pharmacist as soon as possible. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. HOW TO STORE Rifampicin / Isoniazid

Keep out of the reach and sight of children.

Store at a temperature below 30°C. Protected from moisture.

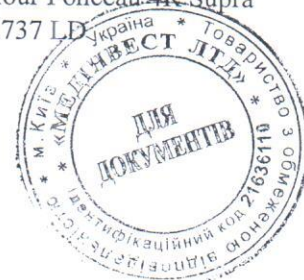
Do not use **Rifampicin / Isoniazid** tablets after the expiry date which is stated on the on the label after {EXP}. The expiry date refers to the last day of that month.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. CONTENTS OF THE PACK AND OTHER INFORMATION

What Rifampicin / Isoniazid 75/50 mg tablets contains

- The active substances are **Rifampicin and Isoniazid**.
- The other ingredients Microcrystalline Cellulose (Avicel PH101), Pregelatinized Starch (Starch 1500), Colloidal Silicon Dioxide (Aerosil 200), Saccharin Sodium, Crospovidone (Polyplasdone XL), Ascorbic Acid, Magnesium Stearate, Aspartame, Colour Ponceau 4R, Supra LD, Flavour Raspberry SD 9.07677 LD and Flavour Strawberry SD 9.01737 LD.



What Rifampicin 75 mg and Isoniazid 50 mg, tablets tablets looks like and contents of the pack

Brick red colored, flat faced beveled edged, mottled, circular uncoated tablet plain on both sides with characteristic flavor.

Pack I: Aluminium Strip Pack

10 Tablets shall be packed per strip using Plain Strip Aluminium foil 0.03 mm as a base material and Plain Strip 0.03 mm Aluminium foil as a lidding material.

Pack II: Aluminium Blister Pack

5 Tablets shall be packed per Blister using Plain Aluminium foil 25 microns as a lidding material and Cold forming Alu-Alu base material.

Proposed pack: 14x 6's

6 Tablets shall be packed per strip using Plain Strip Aluminium foil 0.03 mm as a base material and Plain Strip 0.03 mm Aluminium foil as a lidding material. 14 such strips of 6's tablets are packed in a carton.

Supplier and Manufacturer

Supplier

Lupin Ltd
Kalpataru Inspire
3rd Floor, Off Western Express Highway
Santacruz (East)
Mumbai 400055
India
Tel:91-22-66402323

Manufacturer

Lupin Limited
A-28/1, M.I.D.C. Industrial Area
Chikalthana
Aurangabad 431 210
India
Tel: 91-240-6612444
Fax: 91-240-2484121

This leaflet was last approved in {MM/YYYY}.



ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
09.12.2021 № 2780
Ресстраційне посвідчення
UA/18955/01/02

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена Заявником або його уповноваженою особою, інструкції про застосування лікарського засобу або інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника. (Листок-вкладиш: інформація для пацієнта).

Заявник, країна:

Люпін Лімітед, Індія
Lupin Limited, India

Виробник, країна:

Люпін Лімітед, Індія
Lupin Limited, India

Rifampin and Isoniazid

Рифампін та Ізоніазид

таблетки, що диспергуються 75 мг/50 мг № 84 (6×14) у стрипах



ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК-ВКЛАДИШ: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОРИСТУВАЧА**Рифампіцин 75 мг та Ізоніазид 50 мг, таблетки**

Уважно прочитайте весь цей листок-вкладиш до того, як ваша дитина почне приймати цей лікарський засіб, оскільки вона містить важливу інформацію для вашої дитини.

- Зберігайте цей вкладиш; можливо вам знадобиться прочитати його знову.
- Якщо у вас виникли додаткові питання, будь ласка, зверніться до лікаря, спеціаліста, що надає медичні послуги або фармацевта.
- Ці ліки призначені лише для вашої дитини. Не передавайте їх іншим. Це може їм зашкодити, навіть якщо їхні симптоми такі ж як у вашої дитини.
- Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції або ви помітили побічні ефекти, не зазначені у вкладиші, зверніться до свого лікаря, спеціаліста, що надає медичні послуги або фармацевта.

Інформація у цьому листку-вкладиші:

1. Що являє собою препарат Рифампіцин/Ізоніазид і для чого він використовується.
2. Що потрібно знати перед застосуванням для дитини препарату Рифампіцин/Ізоніазид.
3. Як застосовувати препарат Рифампіцин/Ізоніазид.
4. Можливі побічні реакції.
5. Як зберігати препарат Рифампіцин/Ізоніазид.
6. Вміст упаковки та інша інформація.

1. ЩО ЯВЛЯЄ СОБОЮ ПРЕПАРАТ РИФАМПІЦИН/ІЗОНІАЗИД І ДЛЯ ЧОГО ВІН ВИКОРИСТОВУЄТЬСЯ

Рифампіцин/Ізоніазид належить до групи протитуберкульозних лікарських засобів. Таблетки Рифампіцину/Ізоніазиду використовують для лікування туберкульозу у дітей з вагою менше 25 кг.

Незважаючи на те, що препарат призначено для дітей, надається інформація про безпеку його використання у дорослих.

2. ЩО ПОТРІБНО ЗНАТИ ПЕРЕД ЗАСТОСУВАННЯМ ДЛЯ ДИТИНИ РИФАМПІЦИНУ / ІЗОНІАЗИДУ

Не використовуйте Рифампіцин/Ізоніазид якщо ваша дитина:

- Має алергію (гіперчутливість) до рифампіцину, ізоніазиду або будь-якого іншого компоненту препарату (зазначені в пункті 6)
- Має гострі захворювання печінки або раніше мала захворювання печінки, спричинені лікарськими препаратами
- Вам відомо, що ваша дитина має стан, який називають порфірією.
- Має серйозні проблеми з нирками
- Має ураження печінки, пов'язане з використанням рифампіцину або ізоніазиду раніше;
- Мала серйозні побічні реакції на рифампіцин чи ізоніазид, як медикаментозна гарячка або озноб;
- На даний момент приймає наступні препарати:
 - Вориконазол (препарат для лікування грибкових інфекцій)
 - Інгібітори протеази, крім ритонавіру, якщо такі призначені вашій дитині.



Не слід давати Рифампіцин/Ізоніазид, якщо щось із вищезазначеного стосується вашої дитини. Якщо ви в чомусь не впевнені, зверніться до лікаря вашої дитини або фармацевта.

Заходи безпеки при використанні Рифампіцину/Ізоніазиду

Рифампіцин/Ізоніазид може спричинити захворювання печінки (гепатит). Вам слід спостерігати за появою симптомів, що можуть бути спричинені ураженням печінки, таких як втрата апетиту з незрозумілих причин, нудота, блювання, темна сеча, жовте забарвлення шкіри (жовтяниця), втомлюваність, що триває довше трьох днів, болі та больові відчуття в животі. У разі появи таких симптомів вам слід повідомити дитячого лікаря або спеціаліста, що надає медичні послуги.

Категорії людей, що мають підвищений ризик розвитку гепатиту:

- старше 35 років;
- ті, хто щодня вживає алкогольні напої (дивись розділ «прийом Рифампіцину/Ізоніазиду з їжею та напоями»);
- особи з хронічними порушеннями роботи печінки;
- люди, що застосовують ін'єкційні наркотики (наприклад: героїн).

Лікар чи спеціаліст з надання медичних послуг повинен ретельно слідкувати за функціями печінки людей з групи ризику. Більш того, слід ретельно спостерігати за такими категоріями:

- ті, хто тривало приймають будь-які лікарські засоби під час лікування Рифампіцином/Ізоніазидом;
- ті, хто страждають від відчуття поколювання в руках та ногах (периферична нейропатія);
- вагітні жінки;
- ВІЛ-інфіковані.

Якщо ваша дитина має грипоподібні симптоми такі як жар, головний біль та біль у м'язах, ви повинні сповістити дитячого лікаря або спеціаліста з надання медичних послуг, оскільки причиною цього може бути застосування Рифампіцину/Ізоніазиду.

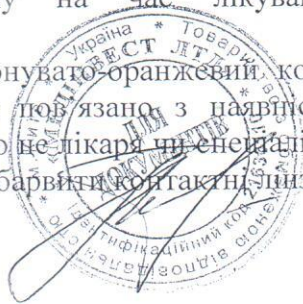
Поколювання в руках та ногах (периферична нейропатія) є найбільш поширеним побічним ефектом ізоніазиду, який є однією з діючих речовин в складі Рифампіцину/Ізоніазиду (див. «можливі побічні ефекти»). Ви повинні повідомити про всі подібні симптоми лікаря вашої дитини або спеціаліста з надання медичних послуг. Ваша дитина повинна щодня отримувати вітамін піридоксин в дозі 5-10 мг протягом лікування Рифампіцином/Ізоніазидом, оскільки це значно знижує ризик виникнення нейропатії.

Якщо ваша дитина має алергію на етіонамід або ніацин (нікотинову кислоту), ви повинні повідомити про це дитячому лікарю чи спеціалісту з надання медичних послуг, адже може виникнути гіперчутливість до Рифампіцину/Ізоніазиду.

Повідомте лікаря дитини чи спеціаліста з надання медичних послуг, якщо дитина:

- Має епілепсію або психіатричний розлад в анамнезі тому що це підвищує ризик виникнення певних побічних ефектів від Рифампіцину/Ізоніазиду;
- Має проблеми з нирками, діабет або порфірію, оскільки в такому випадку Рифампіцин/Ізоніазид може бути непридатним до застосування;
- Приймає кортизон або інші кортикостероїдні препарати тому що, можливо, існуватиме потреба у збільшенні дози кортизону на час лікування Рифампіцином/Ізоніазидом.

Рифампіцин/Ізоніазид може спричинити забарвлення в червонувато-оранжевий колір рідин організму таких як сеча, мокротиння та сльози. Це пов'язано з наявністю рифампіцину в складі препарату і немає потреби повідомляти про це лікаря чи спеціаліста з надання медичних послуг. Крім того, лікарський засіб може знебарвлювати контактні лінзи.



Рифампіцин/Ізоніазид може знижувати ефективність оральних контрацептивів. Тому слід застосовувати додатковий або альтернативний метод контрацепції (наприклад презервативи, внутрішньоматкові пристрої або пессарії) на час лікування Рифампіцином/Ізоніазидом.

Важливо щоб лікар вашої дитини чи спеціаліст з надання медичних послуг знав про всі симптоми, що виникають у дитини, навіть якщо ви вважаєте, що вони не пов'язані з туберкульозною інфекцією.

Рифампіцин/Ізоніазид містить **аспартам**, який є джерелом фенілаланіну і може зашкодити людям з фенілкетонурією. Таблетки також містять понсо 4R (кохінеальний червоний А).

Прийом інших препаратів.

Важливо повідомляти лікаря вашої дитини, спеціаліста з надання медичних послуг чи фармацевта про те, що дитина приймає або нещодавно приймала будь-які інші лікарські засоби, включаючи безрецептурні лікарські засоби. Ці препарати можуть вплинути на дію препарату Рифампіцин/Ізоніазид, або Рифампіцин/Ізоніазид може вплинути на дію цих препаратів. Побічні ефекти препаратів можуть підсилюватися або ж ліки можуть ставати менш ефективними.

Рифампіцин/Ізоніазид не слід приймати з:

- Вориконазолом (препарат для лікування грибкових інфекцій)
- Інгібіторами ВІЛ-протеази (препарати для лікування ВІЛ-інфекції)
- Алюмінію гідроксидом (лікарський засіб для лікування порушення травлення та інших розладів шлунку)
- Дисульфірам (препарат для лікування хронічного алкоголізму)

Активні компоненти Рифампіцину/Ізоніазиду можуть також взаємодіяти з великою кількістю інших препаратів, включаючи, наприклад:

- Засоби для лікування ВІЛ-інфекції (наприклад ефавіренц, невірапін)
- Засоби для лікування грибкових інфекцій (наприклад кетоконазол, флуконазол)
- Антибіотики (наприклад кларитроміцин)
- Протималярійні препарати (наприклад хінін)
- Імунодепресанти (наприклад циклоспорин, такролімус)
- Препарати для лікування серцевих захворювань (наприклад верапаміл, дигоксин)
- Гіполіпідемічні засоби (наприклад симвастатин)
- Деякі протидіабетичні препарати (наприклад глібенкламід)
- Оральні контрацептиви
- Протиепілептичні засоби (наприклад фенітоїн, карбамазепін, вальпроат)
- Засоби для лікування безсоння (бензодіазепіни, наприклад діазепам, флуразепам, тріазолам, мідазолам)
- Препарати для лікування певних психічних захворювань (антипсихотичні, наприклад хлорпромазин, галоперидол)
- Ліки для запобігання утворенню тромбів (похідні кумарину або інданідіону, наприклад варфарин)
- Засоби, що застосовуються при хірургічних втручаннях (опіоїди та анестетики, наприклад алфентаніл, енфлуран)
- Кортикостероїди (наприклад преднізолон, засоби для лікування запалення та інших захворювань, таких як астма чи ревматоїдний артрит)
- Парацетамол (знеболювальний засіб)

Одночасний прийом цих препаратів з Рифампіцином/Ізоніазидом може бути неможливим або буде необхідна корекція дозування.



Взаємодія Рифампіцину/Ізоніазиду з продуктами харчування та напоями

Рифампіцин/Ізоніазид слід приймати натщесерце (принаймні за годину до або через дві годин після прийому їжі).

Під час прийому Рифампіцину/Ізоніазиду слід уникати вживання алкоголю, оскільки це збільшує ризик розвитку ураження печінки.

Вживання сиру або риби (їжа, багата на гістамін або тирамін) під час лікування Рифампіцином/Ізоніазидом може викликати свербіж і почервоніння шкіри, відчуття жару, відчуття посиленого або прискороного серцебиття, пітливості, ознобу або липкості шкіри, головного болю та/або запаморочення. Слід уникати вживання сиру та риби, якщо ці ефекти виникають під час прийому Рифампіцину/Ізоніазиду.

Вагітність

Якщо жінка завагітніла або планує вагітність слід звернутися до медичного працівника щоб оцінити потенційні переваги та ризики протитуберкульозної терапії для матері та дитини.

Період годування груддю

Ізоніазид та рифампіцин проникають у грудне молоко. Не повідомлялося про негативні наслідки для немовлят під час грудного вигодовування матерями, котрі отримували ці препарати. Вміст даних препаратів у грудному молоці занадто низький, щоб захистити дитину, що знаходиться на грудному вигодовуванні від туберкульозу.

Керування автотранспортом або іншими механізмами

Рифампіцин/Ізоніазид може спричинити порушення зору, запаморочення та інші побічні ефекти з боку нервової системи, що може погіршити здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами.

3. ЯК ПРИЙМАТИ РИФАМПІЦИН / ІЗОНІАЗИД

Рифампіцин/Ізоніазид завжди слід приймати точно так, як призначено лікарем або спеціалістом, що надає медичні послуги. Вам слід проконсультуватися з лікарем вашої дитини, медичним працівником або фармацевтом, якщо ви в чомусь не впевнені.

Доза рифампіцину/ізоніазиду залежить від маси тіла вашої дитини.

Вага	Кількість таблеток	
	Інтенсивна фаза: RHZ (рифампіцин, ізоніазид, піразинамід) 75/50/150*	Фаза продовження: RH (рифампіцин, ізоніазид) 75/50
4 – 7 кг	1	1
8 – 11 кг	2	2
12 – 15 кг	3	3
16 – 24 кг	4	4
25+ кг	Рекомендовано дорослу дозу	

Розчиніть необхідну дозу Рифампіцину/Ізоніазиду приблизно в 50 мл води та переконайтеся, що дитина випиває всю рідину. Як тільки дозу додано у воду, її слід випити протягом 10 хвилин.

Рифампіцин/Ізоніазид слід приймати натщесерце (принаймні за годину до або через дві годин після прийому їжі).



Якщо ваша дитина має захворювання нирок, лікар може призначити рифампіцин та ізоніазид окремо, а не в складі однієї таблетки.

Рифампіцин/Ізоніазид 75 мг/50 мг не рекомендується застосовувати дорослим або дітям з масою тіла більше 25 кг. Слід застосовувати дозування для дорослих.

Тривалість лікування визначає лікар вашої дитини або спеціаліст, що надає медичні послуги.

Якщо прийнято більше Рифампіцину/Ізоніазиду, ніж слід

Прийом занадто високої дози Рифампіцину/Ізоніазиду може спричинити блювання, шлунково-кишкові розлади, гарячку, головний біль, запаморочення, нечіткість мови, галюцинації та порушення зору. Шкіра може набути червонувато-оранжевого забарвлення, а також може виникнути набряк і свербіж обличчя. Вам слід негайно звернутися до лікаря, медичного працівника або до найближчого відділення швидкої допомоги за подальшими вказівками.

Якщо пропущено прийом Рифампіцину/Ізоніазиду

У випадку пропущеного прийому дози препарату, її слід прийняти якомога швидше, якщо наступна запланована доза не призначена протягом наступних 6 годин. Пропустіть прийом, якщо настав час для наступної регулярної дози.

Дозу не слід подвоювати, щоб компенсувати пропущену дозу.

Якщо у вашої дитини сталося блювання менш ніж через 1 годину після прийому цього препарату, потрібно прийняти ще одну дозу.

Вашій дитині не потрібно приймати ще одну дозу, якщо їй стало погано більше ніж через 1 годину після прийому Рифампіцину/Ізоніазиду.

Якщо ваша дитина припиняє прийом Рифампіцину/Ізоніазиду

Ваша дитина повинна продовжувати приймати ліки так довго, як призначив лікар або медичний працівник, навіть якщо почуває себе краще. Якщо зупинити прийом ліків занадто рано, інфекція може бути не повністю вилікувана. Лікування не слід припиняти, якщо цього не дозволив лікар або медичний працівник.

Якщо у вас виникнуть додаткові запитання щодо використання цього лікарського засобу, зверніться до лікаря, медичного працівника або фармацевта.

4. МОЖЛИВІ ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

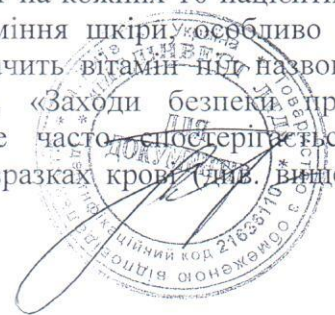
Як і всі лікарські засоби, Рифампіцин/Ізоніазид може спричиняти побічні ефекти, однак виявляються вони не у всіх.

При лікуванні туберкульозу не завжди вдається розрізнити небажані ефекти від застосування Рифампіцину/Ізоніазиду та ефекти, спричинені будь-якими іншими лікарськими засобами, які ваша дитина може приймати в той же час. З цієї причини важливо повідомляти лікаря або медичного працівника про будь-які зміни у здоров'ї вашої дитини.

Наступні побічні ефекти спостерігались у пацієнтів, які отримували лікарські засоби, що містять такі ж діючі речовини як Рифампіцин/Ізоніазид (ізоніазид та рифампіцин):

Найважливішими побічними ефектами від застосування ізоніазиду та рифампіцину є ураження нервів (див. нижче) та важке, а іноді і смертельне запалення печінки (гепатит).

Найчастіше повідомляється про такі побічні ефекти (більше 1 на кожних 10 пацієнтів, що отримували лікування): відчуття поколювання або оніміння шкіри, особливо в ногах і руках (периферична нейропатія). Ваш лікар призначить вітамін під назвою піридоксин, для запобігання цьому ефекту (див. вище, «Заходи безпеки при використанні Рифампіцину/Ізоніазиду»). Крім того, дуже часто спостерігається підвищення рівня печінкових ферментів, що вимірюють у зразках крові (див. вище,



«Заходи безпеки при використанні Рифампіцину/Ізоніазиду»). Зазвичай рівень печінкових ферментів збільшується протягом перших 1–3 місяців терапії і повертається до норми в міру продовження лікування. Коли показники піднімаються вище певного рівня лікар або медичний працівник може прийняти рішення про припинення лікування Рифампіцином/Ізоніазидом. Приливи також можуть виникати після прийому Рифампіцину/Ізоніазиду.

Побічні ефекти, що виникають часто (більше 1 на кожні 100 пацієнтів, які отримували лікування), включають зміну кольору рідин в організмі на червоний (сеча, мокротиння, сльози, слина та піт). Менш частими побічними ефектами є діарея, біль у животі, втрата апетиту, нудота та блювання, шкірні реакції, що супроводжуються висипом і свербінням, а також порушення менструального циклу.

Нечастими побічними ефектами (більше 1 на кожних 1000 пацієнтів, які отримували лікування, але менше 1 на 100) є запалення печінки (гепатит), епілептичні напади, головний біль, запалення мозку, зміни особистості та погіршення пам'яті. Якщо ви помітили ознаки та симптоми, що свідчать про пошкодження печінки (див. розділ «Заходи безпеки при використанні Рифампіцину /Ізоніазиду»), вам слід негайно повідомити про це лікаря дитини чи медичного працівника.

Рідкісні побічні ефекти (менше 1 на кожних 1000 пацієнтів, що лікуються) включають гастрит, кишкову інфекцію, запалення нирок (нефрит), реакції світлочутливості (підвищення чутливості шкіри до світла) та кон'юнктивіт.

Наступні побічні ефекти були зареєстровані у пацієнтів, які отримували лікарські засоби, що містять ті ж активні компоненти, що і Рифампіцин / Ізоніазид (ізоніазид та рифампіцин). Однак частота таких ефектів невідома:

- алергічні реакції з лихоманкою, м'язовими болями та кашлем
- важкі шкірні реакції з лихоманкою, утворенням пухирів та ураженням слизових оболонок, анафілактичні реакції, що загрожують життю
- запаморочення, сонливість
- сплутана свідомість, дезорієнтація, галюцинація
- запалення легенів (пневмоніт)
- запалення зорового нерва
- накопичення кислоти в організмі (метаболічний ацидоз), підвищення рівня глюкози в крові, синдром вітамінного дефіциту, який називається пелагра (деменція, рідкий стілець та запалення шкіри)
- металевий присмак у роті, сухість у роті, метеоризм, запор
- труднощі з виділенням сечі
- зміни рівня лейкоцитів (лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія, агранулоцитоз), що може призвести до підвищеного ризику інфекцій
- зниження кількості еритроцитів (анемія), що може призвести до втомлюваності, слабкості та задишки
- зниження кількості тромбоцитів, що може спричинити підвищений ризик утворення синців та кровотеч.

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо будь-який з побічних ефектів стає серйозним або якщо ви помічаєте будь-які побічні ефекти, що не зазначені в цій інструкції, будь ласка, повідомте лікаря вашої дитини, медичного працівника або фармацевта якомога швидше. Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього препарату.



5. ЯК ЗБЕРІГАТИ РИФАМПІЦИН/ІЗОНІАЗИД

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати в захищеному від вологи місці.

Не використовуйте Рифампіцин/Ізоніазид після закінчення терміну придатності, який зазначено на етикетці після {EXP}. Термін придатності триває до останнього дня зазначеного місяця.

Забороняється викидати лікарський засіб у стічні води чи побутові відходи. Запитайте свого фармацевта як утилізувати ліки, що більше не потрібні. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. ВМІСТ УПАКОВКИ ТА ІНША ІНФОРМАЦІЯ

Склад таблеток Рифампіцин/Ізоніазид 75/50 мг

- Діючими речовинами є **Рифампіцин та Ізоніазид**
- Інші компоненти целюлоза мікрокристалічна (Avicel PH101), крохмаль прежелатинізований (Starch 1500), кремнію діоксид колоїдний (Aerosil 200), сахарин натрію, кросповідон (Polyplasdone XL), кислота аскорбінова, магнію стеарат, аспартам, барвник Ponceau 4R Supra LD, смакова добавка малина SD 9.07677 LD та смакова добавка полуниця SD 9.01737 LD.

Зовнішній вигляд Рифампіцин 75 мг та Ізоніазид 50 мг, таблетки та вміст упаковки

Круглі гладенькі таблетки цегляно-червоного кольору з вкрапленнями та скошеними краями, рівні з обох боків, з характерним ароматом.

Упаковка I: Алюмінієвий стрип

По 10 таблеток в стрипі з використанням рівної алюмінієвої фольги 0,03 мм як основи та рівної алюмінієвої фольги 0,03 мм як покривного матеріалу.

Упаковка II: Алюмінієвий блістер

По 5 таблеток в блістері з використанням рівної алюмінієвої фольги 25 мікрон як покривного матеріалу та холодноутворюючого матеріалу Alu-Alu як основи.

Заявлена упаковка: 14 x 6

По 6 таблеток в стрипі з використанням рівної алюмінієвої фольги 0,03 мм як основи та 0,03 мм алюмінієвої фольги як покривного матеріалу. По 14 таких стрипів у картонній упаковці.

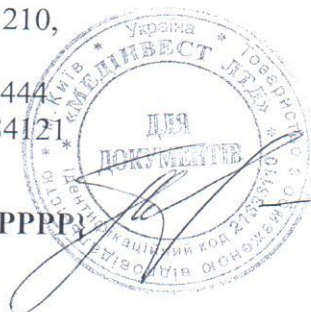
Постачальник та Виробник

Постачальник

Люпін Лтд
Калпатару Інспайр,
3-й поверх, Офф Вестерн Експрес Хайвей,
Сантакруз (Іст),
Мумбай – 400 055,
Індія
Тел.:91-22-66402323

Виробник

Люпін Лімітед
А-28/1, МІДС Індастріал Ерія,
Чікалтана,
Аурангабад, 431210,
Індія
Тел:91-240-6612444
Факс:91-240-2484121



Даний листок вкладиш був востаннє затверджений {MM/PPRR}

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
09.12.2021 № 2730
Реєстраційне посвідчення
UA/18955/01/01

Інструкція про застосування лікарського засобу або інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, викладена мовою відповідно до вимог щодо мови, визначених абзацом другим частини третьої статті 26 Закону України «Про засади державної мовної політики» (Коротка характеристика лікарського засобу).

Заявник, країна:

Люпін Лімітед, Індія
Lupin Limited, India

Виробник, країна:

Люпін Лімітед, Індія
Lupin Limited, India

Rifampin and Isoniazid
Рифампін та Ізоніазид
таблетки, що диспергуються 75 мг/50 мг № 84 (6×14) у стріпах




LUPIN LIMITED

Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg	Module 1
--	----------

Section	1.3 – Product Information
---------	---------------------------

Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics
------------	--

Sub Subsection	--	Page 1 of 52
----------------	----	--------------

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rifampin and Isoniazid dispersible Tablets 75/50 mg

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each uncoated tablet contains:

Rifampin USP.....75mg

Isoniazid USP.....50 mg

PHARMACEUTICAL FORM

Tablets

Visual appearance: Brick red colored, flat faced beveled edged, mottled, circular uncoated tablet plain on both sides with characteristic flavor.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg is indicated for the treatment of tuberculosis in children, caused by Mycobacterium tuberculosis.

4.2 Posology and method of administration

Oral use.





LUPIN LIMITED

Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg

Module 1

Section

1.3 – Product Information

Subsection

1.3.1-- Summary of Product Characteristics

Sub Subsection

--

Page 2 of 52

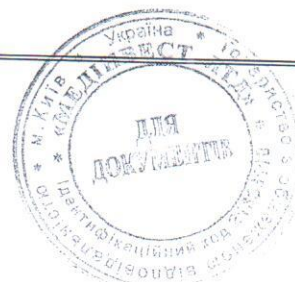
The following dosing table provides information on the number of daily tablets needed to reach the proper dosing, based on the child's weight:

Weight band	Numbers of tablets	
	Intensive phase: RHZ 75/50/150*	Continuation phase: RH 75/50
4-7 kg	1	1
8-11 kg	2	2
12-15 kg	3	3
16-24 kg	4	4
25+ kg	Adult dosages recommended	

*Ethambutol should be added in the intensive phase for children with extensive disease or living in settings where the prevalence of HIV or of isoniazid resistance is high.

The following dosages of first-line anti-TB medicines should be used daily for the treatment of TB in children:

Isoniazid (H)	10 mg/kg (range 7–15 mg/kg)
Rifampicin (R)	15 mg/kg (range 10–20 mg/kg)
Pyrazinamide (Z)	35 mg/kg (range 30–40 mg/kg)
Ethambutol (E)	20 mg/kg (range 15–25 mg/kg)
As children approach a body weight of 25 kg, adult dosages can be used	




LUPIN LIMITED
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg
Module 1
Section 1.3 – Product Information
Subsection 1.3.1-- Summary of Product Characteristics
Sub Subsection --
Page 3 of 52

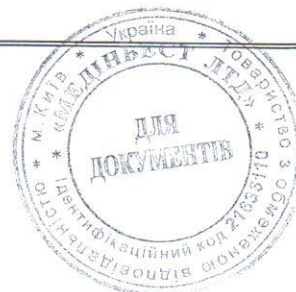
- First line treatment of drug-sensitive TB consists of a two-month intensive phase with isoniazid, rifampicin, pyrazinamide (and, depending on the setting and type of disease, ethambutol), followed by a continuation phase with isoniazid and rifampicin for at least four months.
- HIV-infected children with TB require antiretroviral therapy (ART) and co-trimoxazole preventive therapy (CPT) in addition to TB treatment.
- Isoniazid in the same dosage is recommended as preventive therapy over six months for children under the age of five as well as HIV-positive children of any age.

Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets should be taken on an empty stomach (at least one hour before or two hours after a meal). Taking with food (e.g. to improve gastrointestinal tolerance) reduces absorption.

If it is necessary to discontinue or reduce the dose of either isoniazid or rifampicin then single-component preparations should be used instead of Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets.

Renal impairment

Dose adjustment is generally not necessary in patients with renal impairment. However, patients should be closely monitored for signs of isoniazid toxicity, especially peripheral neuropathy. A dose reduction to two-thirds of the normal daily dose may be considered in slow acetylators with severe renal failure (creatinine clearance < 25 ml/minute) or in those with signs of isoniazid toxicity. If such cases, separate preparations of rifampicin and isoniazid tablets should be administered (see section 4.4).




LUPIN LIMITED
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg
Module 1
Section 1.3 – Product Information
Subsection 1.3.1-- Summary of Product Characteristics
Sub Subsection --
Page 4 of 52

Hepatic impairment

Limited data indicate that the pharmacokinetics of rifampicin and isoniazid are altered in patients with hepatic impairment. Therefore, patients with hepatic impairment should be closely observed for signs of toxicity. Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets must not be used in patients with severe liver disease (see section 4.3).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.

Acute liver disease, icterus or severe liver impairment, Porphyria.

Co-administration of Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets with voriconazole or any HIV protease inhibitor is contraindicated (see section 4.5).

4.4 Special warnings and special precautions for use

Liver toxicity

Isoniazid and Rifampicin may cause hepatotoxicity (see section 4.8).

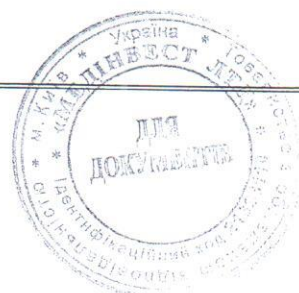
Whenever possible, the use of Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets should be avoided in patients with hepatic impairment (ALT greater than 3 times upper limit of normal) due to the risk of liver toxicity. Patients should be strongly advised to restrict intake of alcoholic beverages while being treated with rifampicin and isoniazid.

Patient groups especially at risk for developing hepatitis include:

- patients with active chronic liver disease;

Furthermore, the following patients should be carefully monitored:

- patients taking long-term medication (see section 4.5);
- existence of peripheral neuropathy or conditions predisposing to neuropathy;
- pregnant patients;
- HIV-positive patients.




LUPIN LIMITED
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg
Module 1
Section 1.3 – Product Information
Subsection 1.3.1-- Summary of Product Characteristics
Sub Subsection --
Page 5 of 52

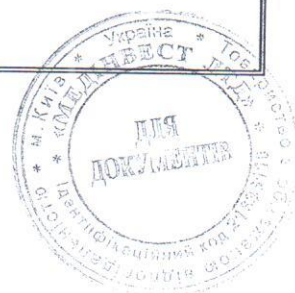
Patients should be instructed to immediately report signs or symptoms consistent with liver damage or other adverse effects. These include: unexplained anorexia, nausea, vomiting, dark urine, icterus, rash, persistent paraesthesia of the hands and feet, persistent fatigue or weakness lasting longer than 3 days, and abdominal tenderness especially of the right upper quadrant. If these symptoms appear or if signs suggestive of hepatic damage are detected, Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets should be discontinued promptly, because continued use may cause severe liver damage.

In addition to monthly symptom reviews, hepatic enzymes (specifically AST and ALT) should be measured before starting therapy with Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets and periodically throughout treatment.

Raised liver enzymes are common during therapy with rifampicin and isoniazid. A cholestatic pattern is usually caused by rifampicin, whereas elevated transaminases are associated with rifampicin or isoniazid. These effects on liver enzymes are usually mild to moderate and will most commonly return to normal spontaneously within three months, even with continued therapy.

If the concentration of liver enzymes exceeds three to five times the upper limit of normal, discontinuation of Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets should be strongly considered.

If deemed appropriate, component drugs can be reintroduced after intercurrent hepatotoxicity but only after symptoms and laboratory abnormalities have subsided. In such cases of rechallenge, the component drugs should be given one by one and at gradually increasing doses or alternative drugs should be used; Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets should not be used.



Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg

Module 1

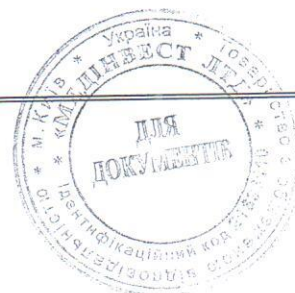
Section	1.3 – Product Information	
Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics	
Sub Subsection	--	Page 6 of 52

Rifampicin may cause a hypersensitivity syndrome including flu-like symptoms and/or organ manifestation. The risk is higher in intermittent therapy or if treatment is resumed after discontinuation. In case of severe acute signs of rifampicin hypersensitivity (e.g. thrombocytopenia, purpura, haemolytic anaemia, dyspnoea, shock, or acute renal failure), Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets should immediately be discontinued. Such patients should not be treated with rifampicin again. If rifampicin is temporarily discontinued, rifampicin should be reintroduced carefully at a reduced dose and with close monitoring. In this situation, Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets should not be used.

Peripheral neuropathy

Epilepsy and psychotic disorders

Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets should be used with caution in patients with seizure disorders or a history of psychosis.




LUPIN LIMITED
Product: Rifampicin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg
Module 1
Section
1.3 – Product Information
Subsection
1.3.1-- Summary of Product Characteristics
Sub Subsection
--
Page 7 of 52

Haematological toxicity

Since rifampicin is associated with haemolytic anaemia, leucopenia and thrombocytopenia, full blood count should be monitored regularly throughout therapy with Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets. In case of severe haematological disturbances Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets must be discontinued.

Renal impairment

Patients with renal impairment, particularly those who are slow acetylators (see sections 4.2 and 5.2) may be at increased risk for isoniazid adverse effects such as peripheral neuropathy, and should be monitored accordingly. As in other patients, pyridoxine (see above), in an adequate dose, should be given to avoid neurotoxicity.

Nephrotoxicity

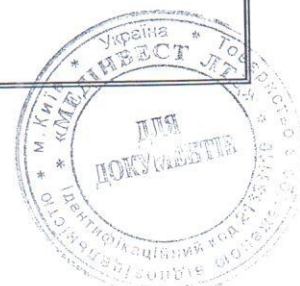
Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets should be discontinued in case of clinical signs of nephrotoxicity.

Diabetes Mellitus

Patients with diabetes should be carefully monitored, since blood glucose control may be affected by Isoniazid.

Drug interactions

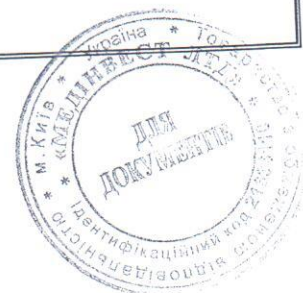
Rifampicin is a strong inducer of hepatic drug metabolism. Therefore, Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets may reduce efficacy of many therapeutic drugs, including antiretroviral agents, antiepileptic drugs, immunosuppressants and coumarin derivatives (see section 4.5).



 LUPIN LIMITED		
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg		Module 1
Section	1.3 – Product Information	
Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics	
Sub Subsection	--	Page 8 of 52
<i>Treatment with corticosteroids</i> Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets may reduce the efficacy of corticosteroids in Addison's disease and induce an Addisonian crisis (see section 4.5). <i>Discoloration of body fluids</i> Rifampicin in Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets may cause a reddish-orange discoloration of body fluids such as urine, sputum and tears. This does not require medical attention. <i>Laboratory monitoring</i> Full blood count and liver function testing is required before treatment with Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets and at regular intervals during treatment. <i>Excipients</i> Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets contains aspartame, which is a source of phenylalanine and may be harmful for people with phenylketonuria. 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction Rifampicin is a very potent inducer of the hepatic and intestinal cytochrome P-450 enzyme system, as well as of glucuronidation and the P-glycoprotein transport system. Giving rifampicin with drugs that are biotransformed through these metabolic pathways is likely to accelerate elimination of co-administered drugs. These effects approach their maximum after about 10 days of treatment, and gradually return to normal within 2 or more weeks after discontinuation. This must be taken into account when co-treating with other drugs. To maintain optimum therapeutic blood levels, dosages of drugs metabolised by these enzymes may require adjustment when starting		



 LUPIN LIMITED		
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg		Module 1
Section	1.3 – Product Information	
Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics	
Sub Subsection	--	Page 9 of 52
or stopping the concomitant administration of Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets. In vitro, Isoniazid acts as an inhibitor of CYP2C19 and CYP3A4. Thus it may increase exposure to drugs eliminated mainly through either of these pathways. However, when co-treating with rifampicin, as when using Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets, these effects are likely to be outweighed by hepatic enzyme induction due to Rifampicin. Insofar as it has been investigated, the net effect of Rifampicin and Isoniazid on drug clearance will be an increase due to rifampicin rather than a decrease due to Isoniazid. Concurrent use of Isoniazid with other hepatotoxic or neurotoxic medications may increase the hepatotoxicity and neurotoxicity of isoniazid, and should be avoided. Mainly due to Rifampicin, Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets may interact with a very large number of other drugs, primarily by reducing the exposure to co-administered agents, reducing their efficacy and increasing the risk of therapeutic failure. For many important therapeutic agents, no interaction data with Rifampicin are available. However, clinically significant reduction in drug exposure may occur. Whenever prescribing any drug with Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets, the possibility of a drug–drug interaction should be considered. The following list of drug interactions with Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets is not exhaustive, but is a selection of interactions of putative importance. Data on drug interactions is mainly derived from studies in adults. The scope of the table is largely based on the WHO Model List of Essential Medicines.		





LUPIN LIMITED

Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg

Module 1

Section

1.3 – Product Information

Subsection

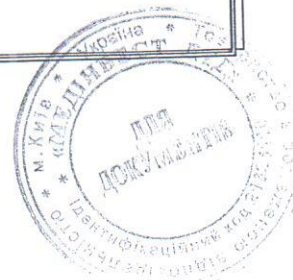
1.3.1-- Summary of Product Characteristics

Sub Subsection

--

Page 10 of 52

Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
INFECTION		
<i>Antiretrovirals: nucleoside analogues</i>		
Zidovudine + rifampicin	Zidovudine AUC ↓ 47%	The clinical significance of the lowered zidovudine exposure is unknown. Dose modification of zidovudine in this situation has not been formally evaluated.
Didanosine Emtricitabine Lamivudine Stavudine	No interaction expected	No dose adjustment required
Tenofovir disoproxil + rifampicin	Tenofovir AUC ↓ 13%	No dose adjustment required
Abacavir + rifampicin	Empirical data are lacking, but rifampicin may decrease abacavir exposure by inducing glucuronidation.	Efficacy of abacavir should be closely monitored in co-treatment



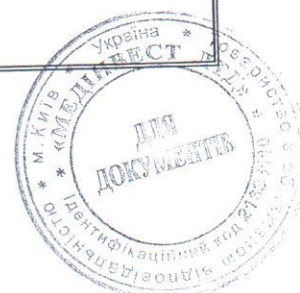

LUPIN LIMITED
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg
Module 1
Section 1.3 – Product Information

Subsection 1.3.1-- Summary of Product Characteristics

Sub Subsection --

Page 11 of 52

Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
<i>Antiretrovirals: non-nucleoside analogues</i>		
Efavirenz + rifampicin	Efavirenz AUC ↓ 26%	When co-treating with Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets, consideration may be given to increasing the efavirenz dose (to 800 mg once daily in adults)



Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg

Module 1

Section

1.3 – Product Information

Subsection

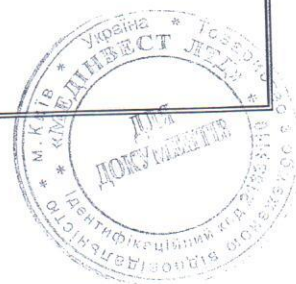
1.3.1-- Summary of Product Characteristics

Sub Subsection

—

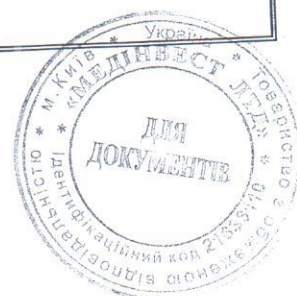
Page 12 of 52

Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
Nevirapine + rifampicin	Nevirapine: AUC ↓ 58%	Since neither the appropriate nevirapine dose when given with rifampicin, nor the safety of the combination has been established, concomitant use of Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets and nevirapine is not recommended



 LUPIN LIMITED		
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg		Module 1
Section	1.3 – Product Information	
Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics	
Sub Subsection	--	Page 13 of 52

Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
Etravirine + rifampicin	Rifampicin is likely to significantly reduce exposure to etravirine	Concomitant treatment of Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets with etravirine should be avoided
<i>Antiretrovirals: protease inhibitors</i>		
Fosamprenavir + rifampicin Saquinavir Indinavir Ritonavir Nelfinavir Lopinavir Atazanavir Tipranavir Darunavir	Protease inhibitor exposure will be reduced to sub-therapeutic level due to interaction with rifampicin. Attempts to compensate for this by increasing doses of the protease inhibitors, or an increase in ritonavir-boosting, have been ill-tolerated with a high rate of hepatotoxicity.	Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets must not be co-administered with protease inhibitors (see section 4.3).
<i>Other antiretrovirals</i>		





LUPIN LIMITED

Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg

Module 1

Section 1.3 – Product Information

Subsection 1.3.1-- Summary of Product Characteristics

Sub Subsection --

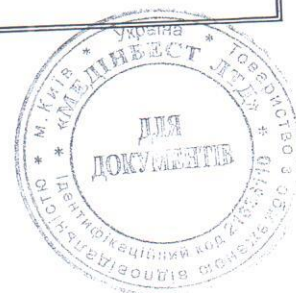
Page 14 of 52

Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
Raltegravir + rifampicin	Raltegravir AUC ↓ 40%	If co-treatment deemed necessary, increasing the raltegravir dose (to 600 mg twice daily in adults) should be considered
Maraviroc + rifampicin	Maraviroc AUC ↓ 63%	Co-treatment should be avoided. If deemed necessary, the maraviroc dose should be increased (to 600 mg twice daily in adults)
<i>Antifungals</i>		
Ketoconazole + rifampicin	Ketoconazole AUC ↓ 80%	Co-administration should be avoided. If deemed necessary, a dose increase of ketoconazole may be required



**LUPIN LIMITED****Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg****Module 1****Section 1.3 – Product Information****Subsection 1.3.1-- Summary of Product Characteristics****Sub Subsection --****Page 15 of 52**

Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
Fluconazole + rifampicin	Fluconazole AUC ↓ 23%	Efficacy should be monitored. An increased dose of fluconazole may be required
Itraconazole + rifampicin	Itraconazole AUC ↓ > 64–88%	Co-administration should be avoided
Voriconazole + rifampicin	Voriconazole AUC ↓ 96%	Co-administration is contraindicated. If necessary, rifabutin should be substituted for rifampicin.
<i>Antibacterials including antituberculosis antibacterials</i>		
Clarithromycin + rifampicin	Clarithromycin mean serum concentration ↓ 85%. 14-OH clarithromycin levels unchanged.	Co-administration should be avoided



Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg

Section

1.3 – Product Information

Subsection

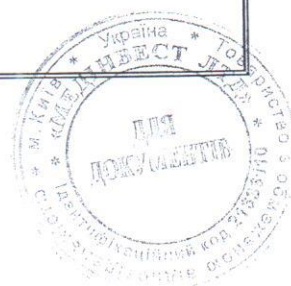
1.3.1-- Summary of Product Characteristics

Sub Subsection

—

Page 16 of 52

Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
Chloramphenicol + rifampicin	Case reports indicate > 60–80% reduction of chloramphenicol exposure.	Co-administration should be avoided
Ciprofloxacin + rifampicin	No significant interaction	No dose adjustment required
Doxycycline + rifampicin	Doxycycline AUC ↓ 50–60%	If co-treatment is considered necessary, the dose of doxycycline should be doubled
Metronidazole + rifampicin	Metronidazole AUC i.v. ↓ 33%	The clinical relevance of the interaction is unknown. No dose adjustment is recommended. Efficacy should be monitored





LUPIN LIMITED

Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg

Module 1

Section

1.3 – Product Information

Subsection

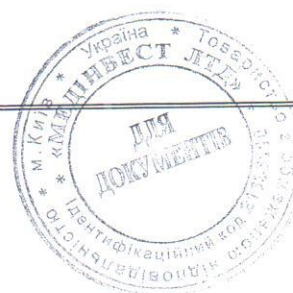
1.3.1-- Summary of Product Characteristics

Sub Subsection

--

Page 17 of 52

Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
Sulfamethoxazole + rifampicin	Sulfamethoxazole AUC ↓ 23%	Interaction probably not clinically significant. Efficacy of sulfamethoxazole should be monitored
Trimethoprim + rifampicin	Trimethoprim AUC ↓ 47%	A dose increase of trimethoprim may be required. Efficacy should be monitored
Ethionamide + rifampicin	-	Rifampicin and ethionamide should not be co-administered, due to increased risk of hepatotoxicity





LUPIN LIMITED

Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg

Module 1

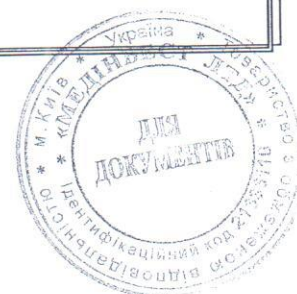
Section 1.3 – Product Information

Subsection 1.3.1-- Summary of Product Characteristics

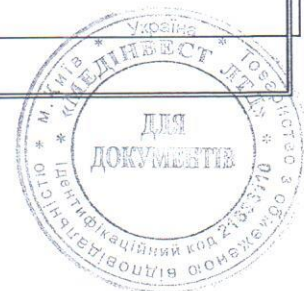
Sub Subsection --

Page 18 of 52

Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
<i>Antimalarials</i>		
Chloroquine + rifampicin	-	Empirical data are not available. Since chloroquine undergoes polymorphic hepatic metabolism, lower levels are likely during rifampicin co-therapy. Co-administration should be avoided
Atovaquone + rifampicin	Atovaquone AUC ↓ 50% Rifampicin AUC ↑ 30%	Co-administration should be avoided
Mefloquine + rifampicin	Mefloquine AUC ↓ 68%	Co-administration should be avoided
Amodiaquine + rifampicin	Empirical data are not available. Since amodiaquine undergoes hepatic metabolism, it is likely that clearance is increased when co-treating with rifampicin.	Co-administration should be avoided



 LUPIN LIMITED														
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg		Module 1												
Section	1.3 – Product Information													
Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics													
Sub Subsection	--	Page 19 of 52												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Drugs by Therapeutic Area</th><th>Interaction</th><th>Recommendations on co-administration</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Quinine + rifampicin</td><td>Quinine AUC ↓ ≈ 80%. This has been associated with significantly higher recrudescence rates.</td><td>Co-administration should be avoided. If co-administration is deemed necessary, an increased dose of quinine should be considered</td></tr> <tr> <td>Lumefantrine + rifampicin</td><td>Empirical data are not available. Since lumefantrine is metabolised by CYP3A, lower levels are expected with rifampicin co-treatment.</td><td>Co-administration should be avoided</td></tr> <tr> <td>Artemisinin and derivatives + rifampicin</td><td>Empirical data are not available. During co-treatment with rifampicin, lower levels of artemisinin and its derivatives may be expected.</td><td>Co-administration should be avoided</td></tr> </tbody> </table>			Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration	Quinine + rifampicin	Quinine AUC ↓ ≈ 80%. This has been associated with significantly higher recrudescence rates.	Co-administration should be avoided. If co-administration is deemed necessary, an increased dose of quinine should be considered	Lumefantrine + rifampicin	Empirical data are not available. Since lumefantrine is metabolised by CYP3A, lower levels are expected with rifampicin co-treatment.	Co-administration should be avoided	Artemisinin and derivatives + rifampicin	Empirical data are not available. During co-treatment with rifampicin, lower levels of artemisinin and its derivatives may be expected.	Co-administration should be avoided
Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration												
Quinine + rifampicin	Quinine AUC ↓ ≈ 80%. This has been associated with significantly higher recrudescence rates.	Co-administration should be avoided. If co-administration is deemed necessary, an increased dose of quinine should be considered												
Lumefantrine + rifampicin	Empirical data are not available. Since lumefantrine is metabolised by CYP3A, lower levels are expected with rifampicin co-treatment.	Co-administration should be avoided												
Artemisinin and derivatives + rifampicin	Empirical data are not available. During co-treatment with rifampicin, lower levels of artemisinin and its derivatives may be expected.	Co-administration should be avoided												





LUPIN LIMITED

Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg

Module 1

Section

1.3 – Product Information

Subsection

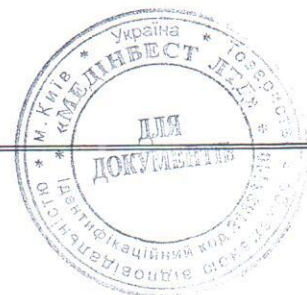
1.3.1-- Summary of Product Characteristics

Sub Subsection

—

Page 20 of 52

Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
ANALGESICS, ANTIPYRETICS, NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS		

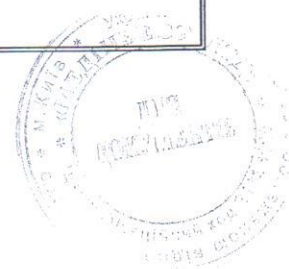


 LUPIN LIMITED														
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg		Module 1												
Section	1.3 – Product Information													
Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics													
Sub Subsection	--	Page 21 of 52												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Drugs by Therapeutic Area</th><th>Interaction</th><th>Recommendations on co-administration</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Morphine + rifampicin</td><td>Morphine AUC p.o ↓ 30%</td><td>If deemed necessary, efficacy should be monitored and the dose may need to be increased</td></tr> <tr> <td>Codeine + rifampicin</td><td>Plasma level of morphine, an active metabolite of codeine, is likely to be substantially reduced.</td><td>Efficacy should be monitored and codeine dose increased if necessary</td></tr> <tr> <td>Methadone + rifampicin</td><td>Methadone AUC ↓ 33–66%</td><td>Patients should be monitored for possible withdrawal effects, and methadone dose increased as appropriate</td></tr> </tbody> </table>			Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration	Morphine + rifampicin	Morphine AUC p.o ↓ 30%	If deemed necessary, efficacy should be monitored and the dose may need to be increased	Codeine + rifampicin	Plasma level of morphine, an active metabolite of codeine, is likely to be substantially reduced.	Efficacy should be monitored and codeine dose increased if necessary	Methadone + rifampicin	Methadone AUC ↓ 33–66%	Patients should be monitored for possible withdrawal effects, and methadone dose increased as appropriate
Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration												
Morphine + rifampicin	Morphine AUC p.o ↓ 30%	If deemed necessary, efficacy should be monitored and the dose may need to be increased												
Codeine + rifampicin	Plasma level of morphine, an active metabolite of codeine, is likely to be substantially reduced.	Efficacy should be monitored and codeine dose increased if necessary												
Methadone + rifampicin	Methadone AUC ↓ 33–66%	Patients should be monitored for possible withdrawal effects, and methadone dose increased as appropriate												




LUPIN LIMITED
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg
Module 1
Section 1.3 – Product Information
Subsection 1.3.1-- Summary of Product Characteristics
Sub Subsection --
Page 22 of 52

Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
Paracetamol (acetaminophen) + rifampicin + isoniazid	Rifampicin may increase the glucuronidation of paracetamol and decrease its efficacy There may be an increased risk of hepatotoxicity on co-administration, but data are inconclusive. Concurrent use with isoniazid may increase hepatotoxicity.	Co-administration of Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets and paracetamol should be avoided
ANTICONVULSANTS		





LUPIN LIMITED

Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg

Module 1

Section 1.3 – Product Information

Subsection 1.3.1-- Summary of Product Characteristics

Sub Subsection --

Page 23 of 52

Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
Carbamazepine + rifampicin + isoniazid	Rifampicin is expected to decrease the serum concentration of carbamazepine. Isoniazid appears to have an increased risk of hepatotoxicity when co-treating with carbamazepine.	Co-administration of Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets and carbamazepine should be avoided
Phenobarbital + rifampicin + isoniazid	Phenobarbital and rifampicin are both strong hepatic enzyme inducers, and each drug may lower the plasma concentrations of the other. Also, co-treatment with phenobarbital and isoniazid may increase the risk of hepatotoxicity	Co-administration of Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets and phenobarbital should be undertaken with caution, including monitoring of clinical effects and, if possible, plasma drug concentrations





LUPIN LIMITED

Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg

Module 1

Section

1.3 – Product Information

Subsection

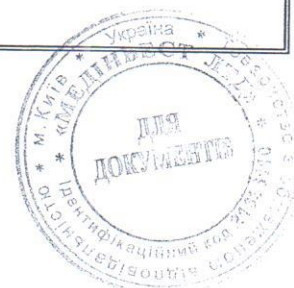
1.3.1-- Summary of Product Characteristics

Sub Subsection

--

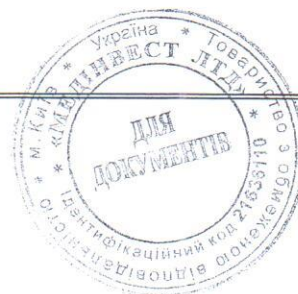
Page 24 of 52

Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
Phenytoin + rifampicin + isoniazid	Phenytoin AUC i.v. ↓ 42% Co-treatment with phenytoin and isoniazid may increase risk of hepatotoxicity	Co-treatment with phenytoin and Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets should be avoided
Valproic acid + rifampicin	Interaction studies are lacking. Since valproic acid is eliminated through hepatic metabolism, including glucuronidation, reduced plasma level of valproic acid is likely with concomitant use	Co-treatment should be avoided. If deemed necessary, efficacy and, if possible, also plasma concentrations of valproic acid, should be carefully monitored.
Lamotrigine + rifampicin	Lamotrigine AUC ↓ 45%	Co-treatment should be avoided. If deemed necessary, lamotrigine dose should be increased as appropriate.

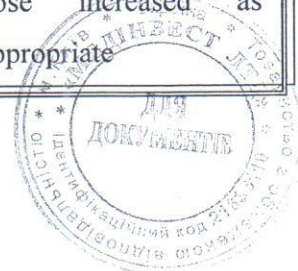


 LUPIN LIMITED		
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg		Module 1
Section	1.3 – Product Information	
Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics	
Sub Subsection	--	Page 25 of 52

Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
IMMUNOSUPPRESSIVES		



 LUPIN LIMITED		
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg		Module 1
Section	1.3 – Product Information	
Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics	
Sub Subsection	--	Page 26 of 52
Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
Ciclosporin + rifampicin	Several studies and case reports have shown substantially increased ciclosporin clearance when co-administered with rifampicin	Co-administration should be avoided. If deemed necessary, plasma concentration of ciclosporin should be monitored and doses adapted accordingly (3–5 fold increases in ciclosporin dose have been required).
Tacrolimus + rifampicin	Tacrolimus AUC i.v. ↓ 35%; AUC p.o ↓ 70%	Co-administration of Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets and tacrolimus should be avoided. If deemed necessary, plasma drug concentrations of tacrolimus should be monitored, and the dose increased as appropriate




LUPIN LIMITED
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg
Module 1
Section
1.3 – Product Information
Subsection
1.3.1-- Summary of Product Characteristics
Sub Subsection
--
Page 27 of 52

Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
CARDIOVASCULAR MEDICINES		
Warfarin + rifampicin	Warfarin AUC ↓ 85%	Co-administration should be avoided
Atenolol + rifampicin	Atenolol AUC ↓ 19%	No dose adjustment required
Verapamil + rifampicin	S-verapamil p.o CL/F ↑ 32-fold. With i.v. S-verapamil, CL ↑ 1.3-fold	Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets and oral verapamil should not be co-administered. If i.v. verapamil is given, the therapeutic effect should be carefully monitored; dose adjustment may be required



 LUPIN LIMITED																	
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg		Module 1															
Section	1.3 – Product Information																
Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics																
Sub Subsection	--	Page 28 of 52															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Drugs by Therapeutic Area</th><th>Interaction</th><th>Recommendations on co-administration</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Digoxin + rifampicin</td><td>AUC p.o ↓ 30%</td><td>When co-administering Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets with digoxin, the efficacy and plasma concentration of digoxin should be monitored. A dose increase may be required</td></tr> <tr> <td>Lidocaine + rifampicin</td><td>Lidocaine CL_{i.v.} ↑ 15%</td><td>No dose adjustment required</td></tr> <tr> <td>Amlodipine + rifampicin</td><td>Amlodipine, like other calcium channel blockers, is metabolised by CYP3A; lower exposure is expected when co-treating with rifampicin</td><td>Efficacy should be monitored</td></tr> <tr> <td>Enalapril + rifampicin</td><td>No interaction expected</td><td>No dose adjustment required</td></tr> </tbody> </table>			Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration	Digoxin + rifampicin	AUC p.o ↓ 30%	When co-administering Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets with digoxin, the efficacy and plasma concentration of digoxin should be monitored. A dose increase may be required	Lidocaine + rifampicin	Lidocaine CL _{i.v.} ↑ 15%	No dose adjustment required	Amlodipine + rifampicin	Amlodipine, like other calcium channel blockers, is metabolised by CYP3A; lower exposure is expected when co-treating with rifampicin	Efficacy should be monitored	Enalapril + rifampicin	No interaction expected	No dose adjustment required
Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration															
Digoxin + rifampicin	AUC p.o ↓ 30%	When co-administering Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets with digoxin, the efficacy and plasma concentration of digoxin should be monitored. A dose increase may be required															
Lidocaine + rifampicin	Lidocaine CL _{i.v.} ↑ 15%	No dose adjustment required															
Amlodipine + rifampicin	Amlodipine, like other calcium channel blockers, is metabolised by CYP3A; lower exposure is expected when co-treating with rifampicin	Efficacy should be monitored															
Enalapril + rifampicin	No interaction expected	No dose adjustment required															





LUPIN LIMITED

Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg

Module 1

Section

1.3 – Product Information

Subsection

1.3.1-- Summary of Product Characteristics

Sub Subsection

--

Page 29 of 52

Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
Simvastatin + rifampicin	Simvastatin AUC ↓ 87% Simvastatin acid AUC ↓ 93%	Co-administration is not recommended

GASTROINTESTINAL MEDICINES

Ranitidine + rifampicin	Ranitidine AUC ↓ 52%	Efficacy should be monitored, and ranitidine dose increased if necessary
Antacids + isoniazid + rifampicin	Antacids may reduce the bioavailability of rifampicin by up to one-third Aluminium hydroxide impairs the absorption of isoniazid	The clinical importance is unknown Acid-suppressing drugs or antacids that do not contain aluminium hydroxide should be used, if co-treatment with Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets is necessary

PSYCHOTHERAPEUTIC MEDICINES



LUPIN LIMITED

Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg

Module 1

Section 1.3 – Product Information

Subsection 1.3.1-- Summary of Product Characteristics

Sub Subsection --

Page 30 of 52

Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
Diazepam + rifampicin	Diazepam AUC ↓ > 70%	Co-treatment is not recommended. If deemed necessary, diazepam doses may need to be increased
Chlorpromazine + rifampicin + isoniazid	Rifampicin may reduce chlorpromazine exposure. Also, concomitant use of chlorpromazine with isoniazid may impair the metabolism of isoniazid	Co-administration should be avoided. If considered necessary, patients should be carefully monitored for isoniazid toxicity



Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg

Section	1.3 – Product Information
----------------	----------------------------------

Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics
-------------------	---

Sub Subsection --

Page 31 of 52

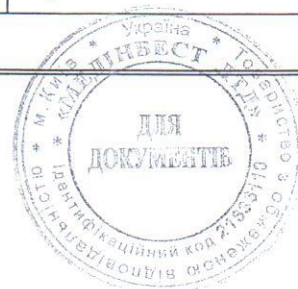
Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
Haloperidol + rifampicin	Haloperidol clearance is substantially increased by rifampicin	If co-treatment of Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets with haloperidol is deemed necessary, efficacy of haloperidol should be monitored. A dose increase may be required
Amitriptyline + rifampicin	Case reports (supported by theoretical considerations) suggest that rifampicin considerably increases amitriptyline clearance	Co-treatment should be avoided. If necessary, efficacy and, if possible, also plasma concentrations of amitriptyline should be monitored.

HORMONES; OTHER ENDOCRINE MEDICINES AND CONTRACEPTIVES



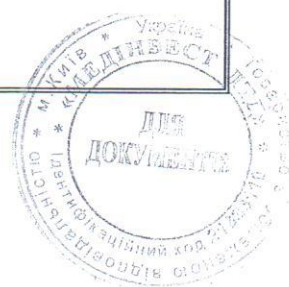

LUPIN LIMITED
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg
Module 1
Section 1.3 – Product Information
Subsection 1.3.1-- Summary of Product Characteristics
Sub Subsection --
Page 32 of 52

Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
Prednisolone and other systemically administered corticosteroids + rifampicin	Prednisolone AUC ↓ 66% Also for other corticosteroids, exposure is likely to be substantially decreased when co-treating with rifampicin.	Co-administration of Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets with corticosteroids should be avoided. If deemed necessary, the clinical status of the patient should be carefully monitored, and corticosteroid doses adjusted as needed
Glibenclamide + rifampicin	Glibenclamide AUC ↓ 34%	Blood glucose levels should be closely monitored. A dose increase of glibenclamide may be required
Insulin		No interaction expected




LUPIN LIMITED
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg
Module 1
Section 1.3 – Product Information
Subsection 1.3.1-- Summary of Product Characteristics
Sub Subsection --
Page 33 of 52

Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
Levothyroxine + rifampicin	Case reports indicate that rifampicin may decrease the effect of levothyroxine.	TSH levels should be monitored



 LUPIN LIMITED		
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg		Module 1
Section	1.3 – Product Information	
Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics	
Sub Subsection	--	Page 34 of 52
Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
Ethinylestradiol + rifampicin	Ethinylestradiol AUC ↓ 66%	Co-administration with Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets may be associated with decreased contraceptive efficacy. Barrier- or other non-hormonal methods of contraception should be used
Norethisterone + rifampicin	Norethisterone AUC ↓ 51%	Co-administration with Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets may be associated with decreased contraceptive efficacy. Barrier- or other non-hormonal methods of contraception should be used
OTHERS		



122



LUPIN LIMITED

Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg

Module 1

Section

1.3 – Product Information

Subsection

1.3.1-- Summary of Product Characteristics

Sub Subsection

--

Page 35 of 52

Drugs by Therapeutic Area	Interaction	Recommendations on co-administration
Praziquantel + rifampicin	Praziquantel AUC ↓ 80–99%	Co-treatment with Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets should be avoided
Disulfiram + isoniazid	Concurrent use of disulfiram together with isoniazid may result in increased adverse effects on the central nervous system	Dose reduction or discontinuation of disulfiram may be necessary during therapy with Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets
Enflurane + isoniazid	Isoniazid may increase the formation of the potentially nephrotoxic inorganic fluoride metabolite of enflurane	Coadministration of Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets with enflurane should be avoided.

Interactions with food and drink:

Alcohol: concurrent daily use of alcohol may increase the incidence of isoniazid-induced hepatotoxicity. Patients should be monitored closely for signs of hepatotoxicity and should be strongly advised to restrict intake of alcoholic beverages (see section 4.4).





LUPIN LIMITED

Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg

Module 1

Section

1.3 – Product Information

Subsection

1.3.1-- Summary of Product Characteristics

Sub Subsection

--

Page 36 of 52

Cheese and fish (histamine- or tyramine-rich food): concurrent ingestion with isoniazid may lead to inhibition of mono- or diamine-oxidases by isoniazid, interfering with the metabolism of histamine and tyramine. This may result in redness or itching of the skin, hot feeling, rapid or pounding heartbeat, sweating, chills or clammy feeling, headache, or lightheadedness.

Interactions with laboratory tests:

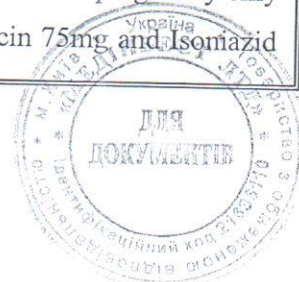
Therapeutic levels of rifampicin have been shown to inhibit standard microbiological assays for serum folate and Vitamin B12. Thus alternative assay methods should be considered. Transient elevation of BSP and serum bilirubin has been reported. Rifampicin may impair biliary excretion of contrast media used for visualization of the gallbladder, due to competition for biliary excretion. Therefore, these tests should be performed before the morning dose of rifampicin.

Isoniazid may cause a false-positive response to copper sulfate glucose tests; enzymatic glucose tests are not affected.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

As per the information reported in literature, no adverse effects of isoniazid on the human fetus has been reported. At very high doses in animals rifampicin has teratogenic effects. Although rifampicin has been reported to cross the placental barrier and appear in cord blood, the effect of rifampicin, alone or in combination with other antituberculosis drugs, on the human fetus is not known. Use of rifampicin in the third trimester has been associated with postnatal haemorrhage in the mother and infant. Rifampicin 75mg and Isoniazid 50 mg tablets should be used in pregnancy only if the benefits are considered to outweigh the risks. If Rifampicin 75mg and Isoniazid




LUPIN LIMITED

Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg		Module 1
Section	1.3 – Product Information	
Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics	
Sub Subsection	--	Page 37 of 52

50 mg tablets is used in the last weeks of pregnancy, the mother and neonate should receive vitamin K supplements.

Breastfeeding

Isoniazid and rifampicin appear in breast milk. Hence, patients receiving rifampicin and isoniazid should not breast feed unless in the physician's judgement the potential benefit to the patient outweighs the potential risk to the infant. Also, breast-fed infants should be monitored for possible signs of isoniazid and rifampicin toxicity. Administration of pyridoxine to the breast-feeding mother and infant may be considered.

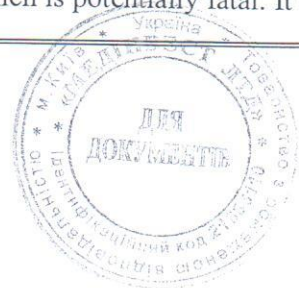
4.7 Effects on ability to drive and use machines

Isoniazid is associated with vertigo, visual disorders and psychotic reactions (see section 4.8). Patients should be informed of these, and advised that if affected, they should not drive, operate machinery or take part in any activities where these symptoms may put either the patients or others at risk.

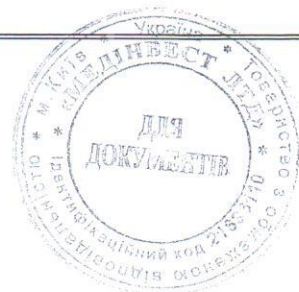
4.8 Undesirable effects

Rifampicin is well tolerated by most patients at currently recommended doses, although gastrointestinal intolerance can be unacceptably severe. Other adverse effects (skin rashes, fever, influenza-like syndrome and thrombocytopenia) are more likely to occur with intermittent administration. Temporary oliguria, dyspnoea and haemolytic anaemia have also been reported in patients taking the drug three times weekly. These reactions usually subside if the regimen is changed to one with daily dosage.

Moderate rises in serum concentrations of bilirubin and transaminases, which are common at the outset of treatment, are often transient and without clinical significance. However, dose-related hepatitis can occur, which is potentially fatal. It is



 LUPIN LIMITED		
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg		Module 1
Section	1.3 – Product Information	
Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics	
Sub Subsection	--	Page 38 of 52
consequently important not to exceed the maximum recommended daily dose of 10 mg/kg (600 mg). Isoniazid is generally well tolerated at recommended doses. Systemic or cutaneous hypersensitivity reactions occasionally occur during the first weeks of treatment. The risk of peripheral neuropathy is excluded if vulnerable patients receive daily supplements of pyridoxine. Other less common forms of neurological disturbance, including optic neuritis, toxic psychosis and generalized convulsions, can develop in susceptible individuals, particularly in the later stages of treatment, and occasionally necessitate the withdrawal of isoniazid. Hepatitis is an uncommon but potentially serious reaction that can usually be averted by prompt withdrawal of treatment. More often, however, a sharp rise in serum concentrations of hepatic transaminases at the outset of treatment is not of clinical significance. If the enzyme levels drop rapidly when dosage is suspended, they are unlikely to rise sharply again when treatment is resumed. <u>Rifampicin</u> The following CIOMS frequency rating is used, when applicable: Very common $\geq 10\%$; Common ≥ 1 and $<10\%$; Uncommon ≥ 0.1 and $<1\%$; Rare ≥ 0.01 and $<0.1\%$; Very rare $<0.01\%$, Unknown (cannot be estimated from available data). Reactions occurring with either daily or intermittent dosage regimens include: <i>Infections and infestations</i> Unknown: Pseudomembranous colitis, influenza consisting of episodes of pyrexia, chills, headache, dizziness <i>Blood and lymphatic system disorders</i>		




LUPIN LIMITED
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg
Module 1
Section
1.3 – Product Information
Subsection
1.3.1-- Summary of Product Characteristics
Sub Subsection
--
Page 39 of 52

Common: Thrombocytopenia with or without purpura, usually associated with intermittent therapy, but is reversible if drug is discontinued as soon as purpura occurs.

Uncommon: leukopenia

Unknown: Disseminated intravascular coagulation, eosinophilia, agranulocytosis, hemolytic anemia

Immune system disorders

Unknown: anaphylactic reaction

Endocrine disorders

Unknown: adrenal insufficiency in patients with compromised adrenal function have been observed.

Metabolism and nutritional disorders

Unknown: decreased appetite

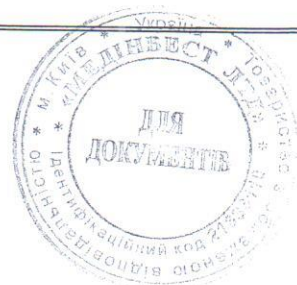
Psychiatric disorders

Unknown: Psychotic disorder

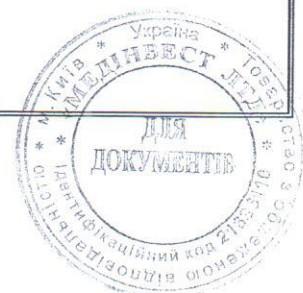
Nervous system disorders

Unknown: Cerebral hemorrhage and fatalities have been reported when rifampicin administration has been continued or resumed after the appearance of purpura.

Eye disorders



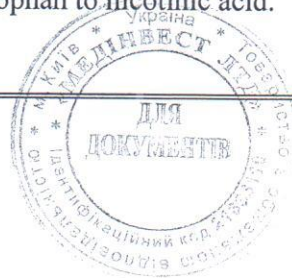
 LUPIN LIMITED		
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg		Module 1
Section	1.3 – Product Information	
Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics	
Sub Subsection	--	Page 40 of 52
Unknown: Tear discoloration <i>Vascular disorders</i> Unknown: Shock, flushing, vasculitis <i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i> Unknown: Dyspnoea, wheezing, sputum discoloured <i>Gastrointestinal disorders</i> Common: Nausea, vomiting Uncommon: Diarrhea Unknown: Gastrointestinal disorder, abdominal discomfort <i>Hepatobiliary disorders</i> Unknown: Hepatitis, hyperbilirubinaemia <i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i> Unknown: Erythema multiforme including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome (See section 4.4), skin reaction, pruritus, rash pruritic, urticaria, dermatitis allergic, pemphigoid, sweat discoloration. <i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i> Unknown: Muscle weakness, myopathy, bone pain		



 LUPIN LIMITED		
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg		Module 1
Section	1.3 – Product Information	
Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics	
Sub Subsection	--	Page 41 of 52
<i>Renal and urinary disorders</i> Unknown: acute kidney injury usually due to renal tubular necrosis or tubulointerstitial nephritis, chromaturia <i>Pregnancy, puerperium and perinatal conditions</i> Unknown: Post-partum haemorrhage, fetal-maternal haemorrhage <i>Reproductive system and breast disorders</i> Unknown: Menstrual disorder <i>Congenital, familial and genetic disorders</i> Unknown: Porphyria <i>General disorders and administration site conditions</i> Unknown: Edema <i>Investigations</i> Common: Blood bilirubin increased, aspartate aminotransferase increased, alanine aminotransferase increased Unknown: Blood pressure decreased, blood creatinine increased, hepatic enzyme increased. <u>Isoniazid</u>		



 LUPIN LIMITED		
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg		Module 1
Section	1.3 – Product Information	
Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics	
Sub Subsection	--	Page 42 of 52
Undesirable effects are listed by MedDRA System Organ Classes. Assessment of undesirable effects is based on the following frequency groupings: Very common: $\geq 1/10$ Common: $\geq 1/100$ to $< 1/10$ Uncommon: $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$ Rare: $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$ Very rare: $< 1/10,000$ Frequency not known: cannot be estimated from the available data The frequency of the reactions described below cannot be determined from the data available. <i>Blood and lymphatic system disorders</i> Frequency not known: Agranulocytosis, Aplastic anaemia, Haemolytic anaemia <i>Immune system disorders</i> Frequency unknown: Hypersensitivity reactions including various types of skin eruptions, fever, lymphadenopathy <i>Metabolism & Nutrition disorders</i> Frequency Unknown: Hyperglycaemia, metabolic acidosis, pellagra (nicotinic acid deficiency). Nicotinic acid deficiency may be related to an isoniazid-induced pyridoxine deficiency which affects the conversion of tryptophan to nicotinic acid.		




LUPIN LIMITED
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg
Module 1
Section 1.3 – Product Information
Subsection 1.3.1-- Summary of Product Characteristics
Sub Subsection --
Page 43 of 52

Psychiatric disorders

Frequency Unknown: Psychotic disorder; euphoria. Although isoniazid usually has a mood elevating effect, mental disturbances, ranging from minor personality changes to major mental derangement have been reported; these are usually reversed on withdrawal of the drug.

Nervous system disorders

Frequency unknown: Peripheral neuropathy; seizure; Hyperreflexia may be troublesome with doses of 10mg per kg body weight, Optic neuritis

Eye disorders

Rare: Optic atrophy

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Frequency unknown: Systemic lupus erythematosus, lupus-like syndrome

General disorders and administration site conditions

Frequency unknown: Pyrexia

Ear & labyrinth disorders

Frequency unknown: Deafness; tinnitus; vertigo. These have been reported in patients with end stage renal impairment

Vertigo may be troublesome with doses of 10mg per kg body weight

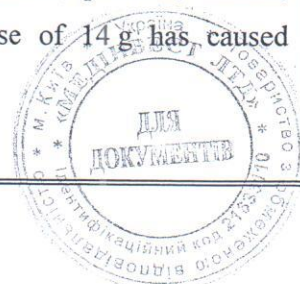
Respiratory, thoracic & mediastinal disorders



 LUPIN LIMITED		
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg		Module 1
Section	1.3 – Product Information	
Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics	
Sub Subsection	--	Page 44 of 52
Frequency unknown: Interstitial lung disease <i>Gastrointestinal disorders</i> Frequency unknown: Nausea, vomiting, constipation, dry mouth, pancreatitis <i>Hepatobiliary disorders</i> Frequency unknown: Acute hepatic failure, Liver injury, Jaundice The risk of these undesirable effects increases with age, especially over the age of 35; it may be serious and sometimes fatal with the development of necrosis. Uncommon: Hepatitis <i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i> Frequency unknown: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome. Rare: Toxic epidermal necrolysis, eosinophilia systemic symptoms <i>Renal & urinary disorders</i> Frequency unknown: Dysuria <i>Reproductive system & breast disorders</i> Frequency unknown: Gynaecomastia <i>Vascular disorders</i> Frequency Unknown: Vasculitis		



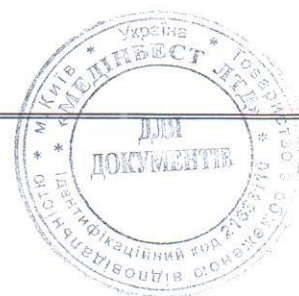
 LUPIN LIMITED		
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg		Module 1
Section	1.3 – Product Information	
Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics	
Sub Subsection	--	Page 45 of 52
<i>Investigations</i> Frequency unknown: Hepatic enzyme increased Withdrawal symptoms, which may occur on the cessation of the treatment, include headache, insomnia, excessive dreaming, irritability and nervousness. <u>Reporting of suspected adverse reactions</u> Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via _____. 4.9 Overdose <i>Symptoms</i> Anorexia, nausea, vomiting, gastrointestinal disturbances, fever, headache, dizziness, slurred speech, hallucinations and visual disturbances have occurred within 30 minutes to 3 hours after ingestion of isoniazid. With marked isoniazid overdoses (≥ 80 mg/kg body weight) respiratory distress and CNS depression, progressing rapidly from stupor to profound coma, along with severe intractable seizures are to be expected. Typical laboratory findings are severe metabolic acidosis, acetonuria, and hyperglycaemia. When overdosed, rifampicin may cause a reddish-orange discoloration of the skin ('red man syndrome'). Further symptoms include facial oedema, pruritus, nausea, vomiting and abdominal tenderness. In adults, a total dose of 14 g has caused cardiopulmonary arrest.		



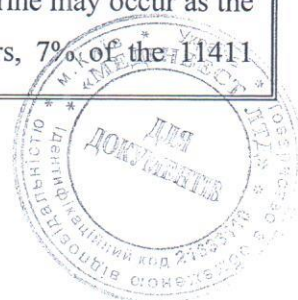
 LUPIN LIMITED		
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg		Module 1
Section	1.3 – Product Information	
Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics	
Sub Subsection	--	Page 46 of 52
<i>Treatment</i> Emesis, gastric lavage and activated charcoal may be of value if instituted within a few hours of ingestion. Subsequently, pyridoxine (intravenous injection on a gram-per-gram basis, equal to the isoniazid dose, if latter dose is unknown an initial dose of 5 g in adults or 80 mg/kg in children should be considered), intravenous diazepam (in case of seizures not responding to pyridoxine) and haemodialysis may be of value. There is no specific antidote. Treatment is symptomatic and supportive with special attention to monitoring and support of ventilation and correction of metabolic acidosis. 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES 5.1 Pharmacodynamic properties Pharmacotherapeutic group: Antimycobacterials, combinations of drugs for treatment of tuberculosis. ATC code: J04AM02 <i>Mechanism of action</i> In vitro, rifampicin is bactericidal against a wide range of organisms, including <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. It inhibits DNA-dependent RNA polymerase, inhibiting transcription. In tuberculosis, rifampicin is bactericidal for both intracellular and extracellular microorganisms. Microbial resistance may occur, and is a result of alterations in the target enzyme (RNA polymerase). Isoniazid is highly active against <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. It is bactericidal in vitro and in vivo against actively dividing tubercle bacilli. Its primary action is to inhibit the synthesis of long-chain mycolic acids, which are unique constituents of the mycobacterial cell wall. Resistance to isoniazid occurs rapidly if it is used alone in the treatment of mycobacterial infection.		



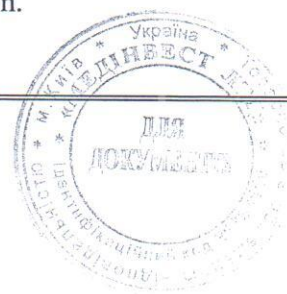
 LUPIN LIMITED		
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg		Module 1
Section	1.3 – Product Information	
Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics	
Sub Subsection	--	Page 47 of 52
5.2 Pharmacokinetic Properties <i>Rifampicin</i> As per the information reported in literature, Rifampicin is readily absorbed from the gastrointestinal tract. Peak serum concentrations of the order of 10 µg /ml may occur about 2-4 hours after a dose of 10 mg/kg body weight on an empty stomach. The pharmacokinetics (oral and intravenous) in children are similar to adults. In normal subjects the biological half-life of rifampicin in serum averages about 3 hours after a 600 mg dose and increases to 5.1 hours after a 900 mg dose. With repeated administration, the half-life decreases and reaches average values of approximately 2-3 hours. At a dose of up to 600 mg/day, it does not differ in patients with renal failure and consequently, no dosage adjustment is required. Rifampicin is rapidly eliminated in the bile and an enterophepatic circulation ensues. During this process, rifampicin undergoes progressive deacetylation, so that nearly all the drug in the bile is in this form in about 6 hours. This metabolite retains essentially complete antibacterial activity. Intestinal reabsorption is reduced by deacetylation and elimination is facilitated. Up to 30 % of a dose is excreted in the urine, with about half of this being unchanged drug. Absorption of rifampicin is reduced when the drug is ingested with food. Rifampicin is widely distributed throughout the body. It is present in effective concentrations in many organs and body fluids, including cerebrospinal fluid. Rifampicin is about 80 % protein bound. Most of the unbound fraction is not ionized and therefore is diffused freely in tissues. <i>Isoniazid</i>		



 LUPIN LIMITED		
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg		Module 1
Section	1.3 – Product Information	
Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics	
Sub Subsection	--	Page 48 of 52
As per the information reported in literature, Isoniazid (INH) is readily absorbed from the gastrointestinal tract. Peak concentrations are attained within 1-2 hours following oral administration. Protein binding is low. It is widely distributed to all body fluids and tissues including cerebrospinal fluid, pleural and ascitic fluids and caseous tissues. Isoniazid crosses the placenta and appears in foetal blood when administered during pregnancy. It also appears in the milk of nursing mothers. The primary metabolic route is the acetylation of isoniazid to acetylisoniazid by N-acetyl transferase found in the liver and small intestine. Acetylisoniazid is then hydrolysed to isonicotinic acid and monoacetylhydrazine. Isonicotinic acid is conjugated with glycine to isonicotinyl glycine (isonicotinic acid) and monoacetylhydrazine is further acetylated to diacetylhydrazine. Some unacetylated isoniazid is also conjugated to hydrazones. The metabolites of isoniazid have no tuberculostatic activity and apart possibly from monoacetylhydrazine they are also less toxic. The rate of acetylation of INH and monoacetylhydrazine is genetically determined and there is bimodal distribution of persons who acetylate them either slowly or rapidly. Rapid acetylators have been reported to acetylate LNH about 5 times more rapidly than slow acetylators. The halflife of isoniazid has been reported to be 0.5-1.5 hours in rapid acetylators and 2 or more hours in slow acetylators. Elimination of isoniazid depends on the rate of acetylation. In patients with normal renal function approximately 70% of a dose appears in urine in 24 hours mostly as inactive metabolites; of this amount 93% of INH as excreted in urine may occur as the acetylated form in fast acetylators and 63% is slow acetylators, 7% of the 11411		



 LUPIN LIMITED		
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg		Module 1
Section	1.3 – Product Information	
Subsection	1.3.1-- Summary of Product Characteristics	
Sub Subsection	--	Page 49 of 52
excreted in the urine may occur as the free or conjugated form in fast acetylators and 37% in slow acetylators. It is also excreted in the breast milk. Small quantities are excreted in saliva, sputum and faeces. 5.3 Preclinical safety data <i>Rifampicin</i> As per the information reported in literature, after oral administration of 100 mg/kg bodyweight rifampicin for 6 months in rats no toxic effects were observed. After chronic administration of 200 mg/kg swelling and hydropic degeneration of the liver were observed. In monkeys, vomiting, anorexia and weight loss were observed at chronic doses of 105 mg/kg/day. Because of only limited evidence available for the carcinogenicity of rifampicin in mice and the absence of epidemiological studies, no evaluation of the carcinogenicity of rifampicin to humans can be made. The available studies on mutagenicity indicate an absence of a mutagenic effect. Rifampicin concentrations in cord blood reach 12–33% of maternal blood concentrations. Teratogenic effects were noted in rodents treated with high doses. 100–150 mg/kg daily in rodents have been reported to cause cleft palate and spina bifida. In rats neither fertility nor perinatal or postnatal development was impaired. Malformation and death in infants born to mothers exposed to rifampicin, were reported at the same frequency as in the general population.		




LUPIN LIMITED
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg
Module 1
Section 1.3 – Product Information
Subsection 1.3.1-- Summary of Product Characteristics
Sub Subsection --
Page 50 of 52

Isoniazid

As per the information reported in literature, non-clinical data reveal no special hazard for humans at recommended doses based on conventional studies of safety pharmacology, repeated-dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Microcrystalline Cellulose (Avicel PH101), Pregelatinized Starch (Starch 1500), Colloidal Silicon Dioxide (Aerosil 200), Saccharin Sodium, Crospovidone (Polyplasdone XL), Ascorbic Acid, Magnesium Stearate, Aspartame, Colour Ponceau 4R Supra LD, Flavour Raspberry SD 9.07677 LD and Flavour Strawberry SD 9.01737 LD.

6.2 Incompatibilities

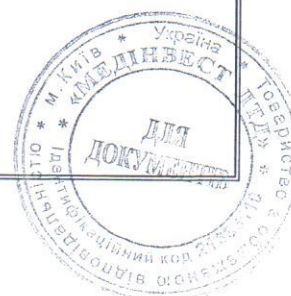
Not applicable

6.3 Shelf life

24 months

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Protected from moisture.




LUPIN LIMITED
Product: Rifampin and Isoniazid Dispersible Tablets 75mg and 50 mg
Module 1
Section 1.3 – Product Information
Subsection 1.3.1-- Summary of Product Characteristics
Sub Subsection --
Page 51 of 52
6.5 Nature and contents of container
Pack I: Aluminium Strip Pack

Description: 10 Tablets shall be packed per strip using Plain Strip Aluminium foil 0.03 mm as a base material and Plain Strip 0.03 mm Aluminium foil as a lidding material.

Pack II: Aluminium Blister Pack

Description: 5 Tablets shall be packed per Blister using Plain Aluminium foil 25 micron as a lidding material and Cold forming Alu-Alu base material.

Proposed pack: 14x6's

6 Tablets shall be packed per strip using Plain Strip Aluminium foil 0.03 mm as a base material and Plain Strip 0.03 mm Aluminium foil as a lidding material. 14 such strips of 6's tablets are packed in a carton.

6.6. Intruction for use handling and disposal

No special requirements.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. SUPPLIER

Lupin Ltd

Kalpataru Inspire , 3rd Floor, Off Western Express Highway

Santacruz (East) , Mumbai 400055 , India



150

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
09.12.2021 № 2730
Ресстраційне посвідчення
UA/18955/01/01

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена Заявником або його уповноваженою особою, інструкції про застосування лікарського засобу або інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника. (Коротка характеристика лікарського засобу).

Заявник, країна:

Люпін Лімітед, Індія
Lupin Limited, India

Виробник, країна:

Люпін Лімітед, Індія
Lupin Limited, India

Rifampin and Isoniazid

Рифампін та Ізоніазид

таблетки, що диспергуються 75 мг/50 мг № 84 (6×14) у стрипах



На бланку компанії Люпін Лімітед

Лікарський засіб: Рифампін та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються 75мг та 50 мг
Модуль 1

1.3. Інформація щодо лікарського засобу

1.3.1. Коротка Характеристика Лікарського Засобу

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Рифампін та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються 75 мг/50 мг

ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка містить:

Рифампін Ф.США 75 мг

Ізоніазид Ф.США 50 мг

ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки

Зовнішній вигляд: Круглі гладенькі таблетки цегляно-червоного кольору з вкрапленнями та скошеними краями, рівні з обох боків, з характерним ароматом.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтичні показання

Рифампіцин 75 мг та Ізоніазид 50 мг призначений для лікування туберкульозу в дітей, спричиненого *Mycobacterium tuberculosis*.

4.2 Спосіб застосування та дози

Для перорального застосування.

Нижченаведена таблиця містить інформацію щодо кількості таблеток на день, необхідних для досягнення належного дозування, залежно від ваги дитини.

Вага	Кількість таблеток	
	Інтенсивна фаза: (рифампіцин, ізоніазид, піразинамід) RHZ 75/50/150*	Фаза продовження: (рифампіцин, ізоніазид) RH 75/50
4 – 7 кг	1	1
8 – 11 кг	2	2
12 – 15 кг	3	3
16 – 24 кг	4	4
25+ кг	Рекомендовано дорослу дозу	

*Етамбутол слід додавати в інтенсивній фазі дітям з великим обсягом уражень або тим, хто проживають на територіях, де спостерігається розповсюдження ВІЛ або висока резистентність до ізоніазиду.



На бланку компанії Люпін Лімітед

Лікарський засіб: Рифампін та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються 75мг та 50 мг
Модуль 1

1.3. Інформація щодо лікарського засобу

1.3.1. Коротка Характеристика Лікарського Засобу

Для лікування туберкульозу в дітей слід щодня застосовувати наступні дози протитуберкульозних препаратів першого ряду.

Ізоніазид (H)	10 мг/кг (діапазон 7-15 мг/кг)
Рифампіцин (R)	15 мг/кг (діапазон 10-20 мг/кг)
Піразинамід (Z)	35 мг/кг (діапазон 30-40 мг/кг)
Етамбутол (E)	20 мг/кг (діапазон 15-25 мг/кг)
При досягненні дитиною маси тіла 25 кг може застосовуватись дозування для дорослих	

- Перша лінія лікування туберкульозу, чутливого до ліків, складається з двомісячної інтенсивної фази лікування з ізоніазидом, рифампіцином, піразинамідом (та етамбутолом, залежно від перебігу і типу захворювання), а потім фази продовження з ізоніазидом та рифампіцином, яка триває принаймні чотири місяці.
- ВІЛ-інфіковані діти з туберкульозом потребують антиретровірусної терапії (АРТ) та профілактичної терапії котримоксазолом (КПТ) як доповнення до лікування туберкульозу.
- Ізоніазид у тому ж дозуванні рекомендується в якості профілактичної терапії протягом шести місяців для дітей віком до п'яти років, а також ВІЛ-позитивних дітей будь-якого віку.

Рифампіцин 75 мг та Ізоніазид слід приймати натщесерце (принаймні за годину до або через дві годин після прийому їжі). Прийом з їжею (наприклад для покращення кишково-шлункової переносимості) знижує всмоктування препарату.

Якщо необхідно припинити прийом чи зменшити дозу ізоніазиду або рифампіцину тоді слід застосовувати однокомпонентні препарати замість таблеток Рифампіцину 75 мг та Ізоніазиду 50 мг.

Порушення функцій нирок

Як правило, пацієнтам із нирковою недостатністю коригування дози не потрібне.

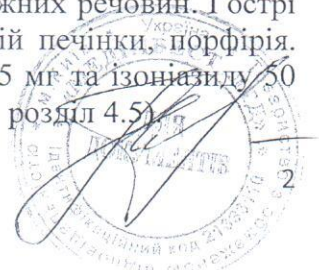
Однак слід ретельно стежити за появою у пацієнтів ознак токсичності ізоніазиду, особливо периферичної нейропатії. Зменшення дози до двох третин від норми добової дози може розглядатися для повільних ацетиляторів з важкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <25 мл/хв) або для тих, хто має ознаки токсичності ізоніазиду. У таких випадках, слід вводити окремі препарати рифампіцину та ізоніазиду (див. розділ 4.4).

Порушення функцій печінки

Обмежені дані свідчать про те, що у пацієнтів з печінковою недостатністю фармакокінетика рифампіцину та ізоніазиду змінена. Тому слід уважно стежити за появою ознак токсичності у пацієнтів з порушеннями функцій печінки. Таблетки Рифампіцин 75 мг та Ізоніазид 50 мг не можна застосовувати пацієнтам із тяжкими захворюваннями печінки (див. розділ 4.3).

4.3 Протипоказання

Підвищена чутливість до діючих речовин або будь-якої з допоміжних речовин. Гострі захворювання печінки, жовтяниця або важкі порушення функцій печінки, порфірія. Протипоказане одночасне застосування таблеток рифампіцину 75 мг та ізоніазиду 50 мг з вориконазолом або будь-яким інгібітором ВІЛ-протеази (див. розділ 4.5).



На бланку компанії Люпін Лімітед

Лікарський засіб: Рифампін та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються 75мг та 50 мг
Модуль 1

1.3. Інформація щодо лікарського засобу

1.3.1. Коротка Характеристика Лікарського Засобу

4.4 Особливі застереження та належні заходи безпеки при застосуванні

Гепатотоксичність

Рифампіцин та ізоніазид можуть спричиняти гепатотоксичність (див. розділ 4.8). По можливості слід уникати застосування препарату Рифампіцину 75 мг та Ізоніазиду 50 мг у пацієнтів з печінковою недостатністю (коли рівень АЛТ більше ніж у 3 рази перевищує верхню межу норми) через ризик розвитку гепатотоксичності. Пацієнтам слід наполегливо рекомендувати обмежувати прийом алкогольних напоїв у період лікування Рифампіцином 75 мг та Ізоніазидом 50 мг.

До груп пацієнтів, які особливо схильні до розвитку гепатиту, належать:

- Пацієнти з загостренням хронічних захворювань печінки;
- Крім того, слід уважно спостерігати за наступними пацієнтами:
 - пацієнти, які постійно приймають інші лікарські засоби;
 - пацієнти з периферичною нейропатією або станами, що сприяють розвитку нейропатії;
 - вагітні жінки;
 - ВІЛ-інфіковані пацієнти.

Пацієнтам слід негайно повідомляти про симптоми ураження печінки або інші несприятливі наслідки у разі їх появи, зокрема, такі як: анорексія невизначеного походження, нудота, блювання, темна сеча, жовтяниця, висип, стійка парестезія рук і ніг, постійна втомлюваність і/або слабкість тривалістю понад 3 доби і/або біль у животі, особливо у правому підребер'ї. Якщо з'являються такі симптоми або ознаки, що свідчать про ураження печінки, застосування Рифампіцину 75 мг та Ізоніазиду 50 мг слід негайно припинити, оскільки тривале застосування в цих випадках може спричинити більш тяжке ураження печінки.

Окрім щомісячного аналізу симптомів, слід контролювати рівні печінкових ферментів (особливо АСТ і АЛТ) перед початком та періодично протягом лікування Рифампіцином 75 мг та Ізоніазидом 50 мг.

Збільшення рівнів функціональних печінкових проб є поширеним явищем під час лікування препаратом. Холестатичний стан зазвичай виникає за рахунок дії рифампіцину, тоді як підвищення рівнів трансаміназ може бути спричинене рифампіцином або ізоніазидом. Такий вплив на функціональні печінкові проби, як правило, є легким або середнім, і показники найчастіше нормалізуються спонтанно протягом трьох місяців, навіть при тривалій терапії.

Якщо рівні печінкових проб крові зросли більше, ніж у 3–5 рази, прийом Рифампіцину 75 мг та Ізоніазиду 50 мг необхідно припинити.

Після виникнення гепатотоксичності в процесі лікування, якщо це є доцільним, можливе призначення повторного лікування, але тільки після зникнення симптомів та відновлення лабораторних показників. У такому випадку препарати рифампіцину та ізоніазиду призначаються окремо, у складі окремих лікарських засобів, та з поступовим збільшенням доз або застосовуються альтернативні препарати. Рифампіцин 75 мг та Ізоніазид 50 мг не слід застосовувати.

Гіперчутливість

Рифампіцин може спричинити синдром гіперчутливості, включаючи грипоподібний синдром та/або прояви з боку внутрішніх органів.



На бланку компанії Люпін Лімітед

Лікарський засіб: Рифампін та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються 75мг та 50 мг
Модуль 1

1.3. Інформація щодо лікарського засобу

1.3.1. Коротка Характеристика Лікарського Засобу

При схемі лікування з перервами 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 рифампіцину 75 мг та ізоніазиду 50 мг слід негайно припинити. Таким пацієнтам не слід повторно призначати рифампін. Якщо застосування рифампіцину тимчасово припиняється, відновлення лікування слід проводити під ретельним контролем, розпочинаючи зі зменшеної дози. У такому випадку не рекомендується застосовувати рифампін 75 мг та ізоніазид 50 мг.

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.

Периферична нейропатія

Периферична нейропатія є найпоширенішим токсичним ефектом ізоніазиду (див. розділ 4.8). Частота проявів залежить від дози та наявності провокуючих факторів таких як недоїдання, алкоголізм або діабет. Одночасне призначення піридоксину в основному знижує ризик розвитку нейропатії. Тому слід рутинно призначати піридоксин у дозі 10 мг на добу разом з Рифампіцином 75 мг та Ізоніазидом 50 мг.

Епілепсія та психічні розлади

Таблетки Рифампін 75 мг та Ізоніазид 50 мг слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які мають судомні захворювання або психоз в анамнезі.

Гематотоксичність

Оскільки застосування рифампіцину пов'язане з виникненням гемолітичної анемії, лейкопенії та тромбоцитопенії, під час лікування препаратом Рифампін 75 мг та Ізоніазид 50 мг слід регулярно проводити повний аналіз крові. У разі виникнення тяжких гематологічних порушень застосування препарату слід припинити.

Порушення функцій нирок

У пацієнтів з порушеннями функції нирок, особливо повільних ацетиляторів (див. розділ 4.2, 5.2), 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.

Нефротоксичність

При появі клінічних проявів нефротоксичності застосування таблеток Рифампіцину 75 мг та Ізоніазиду 50 мг слід відмінити.

Цукровий діабет

У зв'язку з можливим впливом ізоніазиду на рівень глюкози в крові, слід ретельно контролювати стан хворих на цукровий діабет.

Лікарські взаємодії



158
На бланку компанії Люпін Лімітед

Лікарський засіб: Рифампін та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються 75 мг та 50 мг
Модуль 1

1.3. Інформація щодо лікарського засобу

1.3.1. Коротка Характеристика Лікарського Засобу

Рифампіцин – потужний індуктор печінкового метаболізму. Тому препарат Рифампіцин 75 мг та Ізоніазид 50 мг може зменшити дію і ефективність багатьох лікарських засобів, включаючи антиретровірусні препарати, протиепілептичні препарати, імунодепресанти та похідні кумарину.

Лікування кортикостероїдами

Таблетки Рифампіцин 75 мг та Ізоніазид 50 мг можуть зменшувати ефективність кортикостероїдів при хворобі Аддісона та спричинити Аддісоновий криз (див. розділ 4.5).

Зміна кольору рідин в організмі

Рифампіцин в складі таблеток Рифампіцин 75 мг та Ізоніазид 50 мг може спричинити забарвлення в червонувато-оранжевий колір рідин організму таких як сеча, мокротиння та слюзи. Це явище не потребує лікування.

Лабораторний контроль

Перед лікуванням препаратом Рифампіцин 75 мг та Ізоніазид 50 мг та через рівні проміжки часу під час лікування потрібно провести повний аналіз крові та перевірку функцій печінки.

Допоміжні речовини

Таблетки Рифампіцин 75 мг та Ізоніазид 50 мг містять аспартам, який є джерелом фенілаланіну і може зашкодити людям з фенілкетонурією.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Рифампіцин є потужним індуктором печінкової та кишкової ферментної системи цитохрому P450, а також системи глюкуронізації та транспортної системи Р-глікопротеїнів. Застосування рифампіцину з препаратами, які проходять біотрансформацію за допомогою цих метаболічних шляхів, найімовірніше, прискорить виведення одночасно введених препаратів. Такий ефект максимально зростає приблизно через 10 днів після початку лікування і поступово повертається до норми протягом 2 або більше тижнів після припинення прийому препарату. Це слід враховувати при застосуванні його з іншими лікарськими засобами. Для підтримання оптимальної терапевтичної концентрації в крові дози лікарських засобів, що метаболізуються цими ферментними системами, можуть потребувати корекції на початку або після припинення одночасного застосування з таблетками Рифампіцину 75 мг та Ізоніазиду 50 мг *in vitro* Ізоніазид діє як інгібітор CYP2C19 та CYP3A4. Таким чином він може підвищувати концентрацію лікарських засобів, які переважно виводяться будь-яким з цих шляхів. Однак при одночасному застосуванні з рифампіцином, як у випадку використання таблеток Рифампіцину 75 мг та Ізоніазиду 50 мг, такі ефекти, імовірно, будуть переважені індукцією печінкових ферментів за рахунок дії рифампіцину.

За даними доступних досліджень, більш імовірно, що кліренс лікарських засобів буде збільшуватися за рахунок дії рифампіцину, а не зменшуватись внаслідок дії ізоніазиду. Одночасне застосування ізоніазиду з іншими гепатотоксичними або нейротоксичними препаратами може підвищувати гепатотоксичність та нейротоксичність ізоніазиду, і цього слід уникати. Головним чином за рахунок наявності рифампіцину в складі препарату, таблетки Рифампіцину 75 мг та ізоніазиду 50 мг можуть взаємодіяти з дуже великою кількістю інших препаратів, насамперед зменшувати дію препаратів, знижуючи їх

На бланку компанії Люпін Лімітед

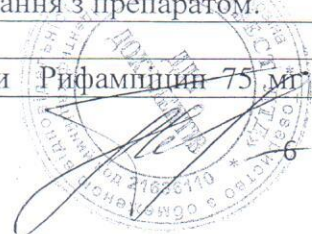
Лікарський засіб: Рифампін та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються 75мг та 50 мг
Модуль 1

1.3. Інформація щодо лікарського засобу

1.3.1. Коротка Характеристика Лікарського Засобу

ефективність та збільшуючи ризик терапевтичної недостатності. Для багатьох важливих лікарських засобів відсутні доступні дані про взаємодію з рифампіцином. Проте при одночасному прийомі з рифампіцином можливе клінічно значуще зменшення ефективності лікарських засобів. Тому при призначенні лікарських засобів одночасно з препаратом Рифампін 75 мг та Ізоніазид 50 мг слід враховувати можливість їх взаємодії. Нижче наведений перелік взаємодій препаратів з Рифампін 75 мг та Ізоніазид 50 мг не є вичерпним та відображає тільки передбачувані види взаємодій. Дані про лікарські взаємодії переважно отримані з досліджень за участі дорослих. Інформація, наведена в таблиці, значною мірою базується на переліку основних лікарських засобів ВООЗ.

Лікарські засоби за терапевтичними групами	Взаємодії	Рекомендації щодо одночасного застосування
ІНФЕКЦІЇ		
<i>Антиретровірусні засоби: аналоги нуклеозидів</i>		
Зидовудин +рифампін	Зидовудин AUC ↓ 47 %	Клінічне значення зниження рівня зидовудину невідоме. Коригування дози зидовудину не було достатньо оцінено.
Дидинозин Емтрицитабін Ламівудин Ставудин	Взаємодії не очікується.	Коригування дози не потрібне.
Тенофовіру дизопроксил +рифампін	Тенофовір AUC ↓ 13 %	Коригування дози не потрібне.
Абакавір +рифампін	Емпіричні дані відсутні, проте рифампін може знизити рівень абакавіру через індукцію глюкуронізації.	При одночасному застосуванні слід ретельно контролювати ефективність абакавіру.
<i>Антиретровірусні: ненуклеозидні аналоги</i>		
Ефавіренс +рифампін	Ефавіренс AUC ↓ 26 %	При одночасному лікуванні можна розглянути збільшення дози ефавіренсу до 800 мг 1 раз на добу.
Невірапін +рифампін	Невірапін AUC ↓ 58 %	Оскільки не встановлено відповідних доз невірапіну при одночасному прийомі з рифампіцином. Безпека даної комбінації не відома, тому одночасне застосування цих препаратів не рекомендується.
Етравірин + рифампін	Рифампін значно зменшує дію етравірину.	Слід уникати одночасного застосування з препаратом.
<i>Антиретровірусні: інгібітори протеази</i>		
Фозампренавір +рифампін	Ефективність інгібіторів	Таблетки Рифампін 75 мг та



На бланку компанії Люпін Лімітед

Лікарський засіб: Рифампін та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються 75мг та 50 мг
Модуль 1

1.3. Інформація щодо лікарського засобу

1.3.1. Коротка Характеристика Лікарського Засобу

Саквінавір Індінавір Ритонавір Нелфінавір Лопінавір Атазанавір Типранавір Дарунавір	протеази (ІІІ) буде знижена до субтерапевтичного рівня за рахунок взаємодії з рифампіцином. Спроби компенсувати такий ефект за рахунок збільшення доз ІІІ або збільшення стимуляції ритонавіром погано переносилися та мали високий рівень гепатотоксичності.	Ізоніазид 50 мг не слід застосовувати з інгібіторами протеази (див. розділ 4.3)
<i>Інші антиретровірусні</i>		
Ралтегравір + рифампіцин	Ралтегравір AUC ↓ 40 %	Якщо необхідне одночасне застосування, слід збільшити дозу ралтегравіру (до 600 мг двічі на день для дорослих)
Маравірок + рифампіцин	Маравірок AUC ↓ 63 %	Слід уникати одночасного застосування. Якщо це необхідно, дозу маравіроку збільшують до 600 мг 2 на день для дорослих.
<i>Протигрибкові</i>		
Кетоконазол + рифампіцин	Кетоконазол AUC ↓ 80 %	Слід уникати одночасного застосування. За необхідності, дозу кетоконазолу слід збільшити.
Флуконазол + рифампіцин	Флуконазол AUC ↓ 23 %	Ефективність слід контролювати. Може знадобитись збільшення дози флуконазолу.
Ітраконазол + рифампіцин	Ітраконазол AUC ↓ > 64–88 %	Слід уникати одночасного застосування.
Вориконазол + рифампіцин	Вориконазол AUC ↓ 96 %	Одночасне застосування з препаратом протипоказане. У разі необхідності рифампіцин можна бути замінити рифабутином.
<i>Антибактеріальні, включаючи протитуберкульозні</i>		
Кларитроміцин + рифампіцин	Середня концентрація кларитроміцину в сироватці ↓ 85%. Рівень 14-ОН	Слід уникати одночасного застосування.



На бланку компанії Люпін Лімітед

Лікарський засіб: Рифампін та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються 75мг та 50 мг

Модуль 1

1.3. Інформація щодо лікарського засобу

1.3.1. Коротка Характеристика Лікарського Засобу

	кларитроміцину не змінюється.	
Хлорамфенікол+ рифампіцин	Індивідуальні звіти показали зниження ефективності хлорамфеніколу на 60–80 %.	Слід уникати одночасного застосування.
Ципрофлоксацин+ рифампіцин	Значимої взаємодії не спостерігалось.	Корекція дози не потрібна
Доксициклін + рифампіцин	Доксициклін AUC ↓50–60 %	Якщо одночасне лікування вкрай необхідне, дозу доксицикліну слід збільшити удвічі.
Метронідазол+ рифампіцин	Метронідазол AUC в/в ↓33 %	Клінічне значення взаємодії невідоме. Корекція дози не потрібна. Слід контролювати ефективність лікування.
Сульфаметоксазол+ рифампіцин	Сульфаметоксазол AUC↓23 %	Взаємодія, вірогідно, є клінічно незначущою. Слід контролювати ефективність сульфаметоксазолу.
Триметоприм + рифампіцин	Триметоприм AUC ↓47 %	Може бути необхідним збільшення дози триметоприму. Слід контролювати ефективність триметоприму.
Етіонамід + рифампіцин	-	Рифампіцин та етіонамід не слід застосовувати одночасно через збільшення ризику гепатотоксичності.
Протималярійні		
Хлорохін +рифампіцин	-	Емпіричні дані відсутні. У зв'язку з тим, що хлорохін проходить поліморфний печінковий метаболізм, вірогідне зниження його рівнів при застосуванні з рифампіцином. Слід уникати одночасного застосування з препаратом.
Атовакін +рифампіцин	Атовакін AUC ↓50 % Рифампіцин AUC ↑30 %	Слід уникати одночасного застосування.
Мефлокін +рифампіцин	Мефлокін AUC ↓68 %	Слід уникати одночасного застосування.
Амодіакін+рифампіцин	Емпіричні дані відсутні. У зв'язку з тим, що амодіакін піддається печінковому метаболізму, вірогідне збільшення його	Слід уникати одночасного застосування.



	кліренсу при застосуванні з рифампіцином.	
Хінін +рифампіцин	Хінін AUC ↓~ 80 %. Це пов'язується зі значно вищими показниками рекурентності.	Слід уникати одночасного застосування. Якщо одночасне застосування вкрай необхідне, дозу хініну слід збільшити.
Лумефантрин +рифампіцин	Емпіричні дані відсутні. Оскільки лумефантрин метаболізується CYP3A, очікуються зниження рівня лумефантрину при одночасному застосуванні з рифампіцином.	Слід уникати одночасного застосування.
Артемізинін та його похідні +рифампіцин	Емпіричні дані відсутні. При одночасному застосуванні з рифампіцином очікують зниження рівня артемізиніну і його похідних.	Слід уникати одночасного застосування.
АНАЛГЕТИКИ, АНТИПРЕТИКИ, НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ		
Морфін + рифампіцин	При пероральному застосуванні AUC ↓30 %	Якщо одночасне лікування необхідне, слід контролювати ефективність, можливо виникне потреба у збільшенні дози.
Кодеїн + рифампіцин	Плазмові концентрації морфіну, активного метаболіту кодеїну, ймовірно, будуть суттєво зменшені.	Слід контролювати ефективність та за необхідності збільшити дозу кодеїну.
Метадон + рифампіцин	Метадон AUC ↓33-66 %	Слід контролювати стан пацієнтів через можливе виникнення синдрому відміни, може бути доречним збільшення дози метадону.
Парацетамол (ацетамінофен) + рифампіцин + ізоніазид	Рифампіцин може збільшити глюкуронізацію парацетамолу і знизити його ефективність. Також може підвищитися ризик гепатотоксичності при одночасному	Слід уникати одночасного застосування таблеток Рифампіцину 75 мг та Ізоніазиду 50 мг з парацетамолом.



На бланку компанії Люпін Лімітед

Лікарський засіб: Рифампін та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються 75мг та 50 мг
Модуль 1

1.3. Інформація щодо лікарського засобу

1.3.1. Коротка Характеристика Лікарського Засобу

	застосуванні, але ці дані не є остаточними. Одночасне застосування з ізоніазидом може збільшити ризик гепатотоксичності.	
ПРОТИСУДОМНІ		
Карбамазепін + рифампіцин + ізоніазид	Очікується, що рифампіцин знизить сироваткову концентрацію карбамазепіну. Одночасне застосування карбамазепіну та ізоніазиду може підвищити ризик гепатотоксичності.	Слід уникати одночасного застосування таблеток Рифампіцину 75 мг та Ізоніазиду 50 мг з карбамазепіном.
Фенобарбітал + рифампіцин + ізоніазид	Фенобарбітал і рифампіцин є потужними індукторами печінкових ферментів, вони можуть знизити концентрацію в плазмі крові один одного. Також одночасне застосування фенобарбіталу та ізоніазиду може підвищити ризик гепатотоксичності.	Одночасне застосування таблеток Рифампіцину 75 мг та Ізоніазиду 50 мг з фенобарбіталом повинне проводитись з обережністю, необхідно контролювати клінічну ефективність і, якщо можливо, плазмові концентрації.
Фенітоїн + рифампіцин + ізоніазид	Фенітоїн в/в AUC ↓42 % Одночасне застосування фенітоїну і рифампіцину може підвищити ризик гепатотоксичності.	Слід уникати одночасного застосування таблеток Рифампіцину 75 мг та Ізоніазиду 50 мг з фенітоїном.
Вальпросва кислота + рифампіцин	Дослідження взаємодії недостатні. Оскільки вальпросва кислота виводиться за рахунок печінкового метаболізму, включаючи глюкуронізацію, зменшення рівня вальпросвої кислоти в плазмі крові, ймовірно, пов'язане з одночасним застосуванням	Слід уникати одночасного застосування препаратів. Якщо одночасне лікування необхідне, слід ретельно контролювати ефективність і, якщо це можливо, рівень вальпросвої кислоти.



На бланку компанії Люпін Лімітед

Лікарський засіб: Рифампін та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються 75мг та 50 мг

Модуль 1

1.3. Інформація щодо лікарського засобу

1.3.1. Коротка Характеристика Лікарського Засобу

	рифампіцину.	
Ламотриджин + рифампіцин	Ламотриджин AUC ↓45 %	Слід уникати одночасного застосування препаратів. Якщо одночасне лікування необхідне, дозу ламотриджину слід відповідно збільшити.
ІМУНОДЕПРЕСАНТИ		
Циклоспорин + рифампіцин	Кілька досліджень та повідомлень показали суттєве підвищення кліренсу циклоспорину при одночасному застосуванні з рифампіцином.	Слід уникати одночасного застосування препаратів. Якщо одночасне лікування необхідне, слід ретельно контролювати рівень концентрації циклоспорину в плазмі крові та відповідно змінювати дозу (може виникати необхідність у збільшенні дози циклоспорину в 3–5 разів)
Такролімус + рифампіцин	Такролімус в/в AUC ↓35 %; AUC перорально ↓70 %	Слід уникати одночасного застосування таблеток Рифампіцину 75 мг та Ізоніазиду 50 мг з такролімусом. Якщо одночасне лікування необхідне, слід ретельно контролювати рівень концентрації в плазмі крові та відповідно підвищити дозу такролімусу.
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ		
Варфарин + рифампіцин	Варфарин AUC ↓85 %	Слід уникати одночасного застосування.
Атенолол + рифампіцин	Атенолол AUC ↓19 %	Корекція дози не потрібна.
Верапаміл + рифампіцин	S-верапаміл: загальний кліренс у плазмі після перорального застосування збільшується у 32 рази порівняно зі збільшенням у 1,3 раза після в/в введення	Перорально верапаміл і таблетки Рифампіцин 75 мг та ізоніазид 50 мг не варто застосовувати одночасно. При внутрішньовенному застосуванні верапамілу слід ретельно контролювати терапевтичний ефект. Може бути потрібна корекція дози.
Дигоксин + рифампіцин	AUC (перорально) ↓30 %	При одночасному застосування таблеток Рифампіцину 75 мг та Ізоніазиду 50 мг з дигоксином, слід контролювати ефективність та рівень концентрації дигоксину в плазмі крові, та відповідно підвищити дозу



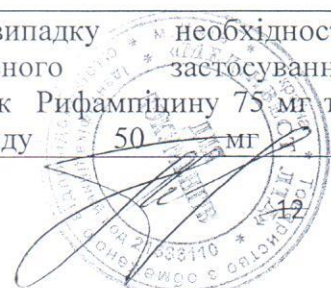
На бланку компанії Люпін Лімітед

Лікарський засіб: Рифампін та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються 75 мг та 50 мг
Модуль 1

1.3. Інформація щодо лікарського засобу

1.3.1. Коротка Характеристика Лікарського Засобу

		такролімусу. Може виникнути потреба у збільшенні дози.
Лідокаїн +рифампіцин	Кліренс лідокаїну в/в ↑15 %	Корекція дози не потрібна.
Амлодипін +рифампіцин	Амлодипін, як і інші блокатори кальцієвих каналів, метаболізується CYP3A, очікується зниження дії при одночасному застосування.	Слід контролювати ефективність препарату.
Еналаприл +рифампіцин	Взаємодії не очікується.	Корекція дози не потрібна
Симвастатин +рифампіцин	Симвастатин AUC ↓87 % Симвастатинова кислота AUC ↓93 %	Одночасне застосування не рекомендується.
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ		
Ранітидин +рифампіцин	Ранітидин AUC ↓52 %	Слід контролювати ефективність та збільшити дозу ранітидину за необхідності
Антациди + ізоніазид + рифампіцин	Антациди можуть знижувати біодоступність рифампіцину на третину. Алюмінію гідроксид впливає на абсорбцію ізоніазиду.	Клінічне значення невідоме. Одночасно з таблетками Ранітидин 75 мг та Ізоніазид 50 мг слід застосовувати лікарські засоби, що пригнічують кислотну активність, або антациди, які не містять гідроксиду алюмінію.
ПСИХОТЕРАПЕВТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ		
Діазепам +рифампіцин	Діазепам AUC ↓ > 70 %	Одночасне застосування не рекомендується. При необхідності одночасного використання препаратів доза діазепаму може потребувати збільшення.
Хлорпромазин + рифампіцин + ізоніазид	Рифампіцин може знижувати ефект хлорпромазину. Одночасне застосування хлорпромазину та ізоніазиду може вплинути на метаболізм ізоніазиду.	Слід уникати одночасного застосування. Якщо це необхідно, слід ретельно контролювати стан пацієнтів щодо проявів токсичності ізоніазиду.
Галоперидол +рифампіцин	Рифампіцин значно збільшує кліренс галоперидолу.	У випадку необхідності одночасного застосування таблеток Рифампіцину 75 мг та Ізоніазиду 50 мг з



На бланку компанії Люпін Лімітед

Лікарський засіб: Рифампін та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються 75мг та 50 мг

Модуль 1

1.3. Інформація щодо лікарського засобу

1.3.1. Коротка Характеристика Лікарського Засобу

		галоперидолом слід контролювати ефективність галоперидолу. Можливо знадобиться збільшити дозу галоперидолу.
Амітриптилін +рифампіцин	Індивідуальні звіти (підтверджені теоретичними даними) показали, що рифампіцин суттєво збільшує кліренс амітриптиліну.	Слід уникати одночасного застосування. Якщо це необхідно, слід контролювати клінічну ефективність, побічні реакції та, якщо можливо, концентрації в плазмі амітриптиліну.
ГОРМОНИ; ІНШІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ ТА КОНТРАЦЕПТИВИ.		
Преднізолон та інші кортикостероїди для системного застосування + рифампіцин	Преднізолон AUC ↓66% Крім того, вплив інших кортикостероїдів, ймовірно, також буде істотно знижений при застосуванні з рифампіцином.	Слід уникати одночасного застосування таблеток Рифампіцину 75 мг та Ізоніазиду 50 мг з кортикостероїдами. Якщо це все-таки необхідно, слід ретельно контролювати клінічний статус пацієнта і коригувати дозу кортикостероїдів за потреби.
Глібенкламід +рифампіцин	Глібенкламід AUC ↓34 %	Рівень глюкози в плазмі крові слід ретельно контролювати. Може бути потрібним збільшення дози глібенкламід.
Інсулін	-	Взаємодії не очікується.
Левотироксин +рифампіцин	Рифампіцин може знижувати ефект левотироксину.	Слід контролювати рівень тиреотропного гормону.
Етинілестрадіол + рифампіцин	Етинілестрадіол AUC ↓66 %	Одночасне застосування з таблетками Рифампіцину 75 мг та Ізоніазиду може спричинити зменшення протизаплідної ефективності. Слід використовувати метод бар'єрної контрацепції або інші види негормональної контрацепції.
Норетистерон +рифампіцин	Норетистерон AUC ↓51 %	Одночасне застосування з таблетками Рифампіцину 75 мг та Ізоніазиду може спричинити зменшення протизаплідної ефективності. Слід використовувати метод бар'єрної контрацепції або інші



На бланку компанії Люпін Лімітед

Лікарський засіб: Рифампін та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються 75 мг та 50 мг
Модуль 1

1.3. Інформація щодо лікарського засобу

1.3.1. Коротка Характеристика Лікарського Засобу

		види негормональної контрацепції.
ІНШІ		
Празіквантел + рифампіцин	Празіквантел AUC ↓80–99 %	Слід уникати одночасного застосування з Рифампіцином 75 мг та Ізоніазидом 50 мг.
Дисульфірам + ізоніазид	Одночасне застосування дисульфіраму та ізоніазиду може спричинити збільшення частоти побічних реакцій з боку центральної нервової системи.	Під час терапії Рифампіцином 75 мг та Ізоніазидом 50 мг може бути необхідним зменшення дози або відміна дисульфіраму.
Енфлуран + ізоніазид	Ізоніазид може збільшувати потенційну нефротоксичність неорганічного фторпохідного енфлурану.	Слід уникати одночасного застосування таблеток Рифампіцину 75 мг та Ізоніазиду 50 мг з енфлураном.

Взаємодія з продуктами та напоями:

Алкоголь: одночасне щоденне вживання алкоголю може призвести до збільшення частоти випадків гепатотоксичності, викликаній ізоніазидом. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів за ознаками гепатотоксичності та наполегливо рекомендувати обмежити вживання алкогольних напоїв (див. розділ 4.4)

Сир, риба (продукти, багаті на гістамін або тирамін): одночасний прийом з ізоніазидом може призвести до гальмування ізоніазидом моно-/діамінооксидази, що перешкоджає метаболізму гістаміну та тираміну. Це може призвести до таких клінічних проявів: почервоніння або свербіж шкіри, відчуття жару, відчуття посиленого або прискореного серцебиття, пітливості, ознобу або липкості шкіри, головного болю або запаморочення.

Взаємодія з лабораторними дослідженнями: Встановлено, що терапевтичні рівні рифампіцину пригнічують стандартні мікробіологічні аналізи на фолієву кислоту та вітамін B12. Таким чином, слід розглядати альтернативні методи аналізу. Повідомлялося про тимчасове підвищення рівня BSP та білірубину в сироватці крові. Рифампіцин може погіршити виділення з жовчю контрастних речовин, що використовуються для візуалізації

жовчного міхура, внаслідок конкуренції за біліарну екскрецію. Тому такі дослідження слід проводити до ранкової дози рифампіцину. Ізоніазид може спричинити хибно-позитивну реакцію з сульфатом міді на рівень глюкози і при цьому не впливати на ферментативні тести на глюкозу.

4.6 Вагітність і лактація

Вагітність

Згідно інформації, зазначеної в літературі, про побічні ефекти ізоніазиду на людський плід не повідомлялося. У тварин рифампіцин в дуже високих дозах проявляє тератогенний ефект. Хоча повідомляється, що рифампіцин проникає через плацентарний бар'єр і виявляється в пуповинній крові, вплив рифампіцину, що застосовується окремо або в



На бланку компанії Люпін Лімітед

Лікарський засіб: Рифампін та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються 75мг та 50 мг
Модуль 1

1.3. Інформація щодо лікарського засобу

1.3.1. Коротка Характеристика Лікарського Засобу

поєднанні з іншими протитуберкульозними препаратами на плід не вивчений. Застосування рифампіцину в III триместрі вагітності було пов'язане з постнатальними крововиливами у матері та дитини. Препарат Рифампіцину 75 мг та Ізоніазиду 50 мг в період вагітності слід застосовувати лише тоді, коли користь від застосування перевищує потенційний ризик. Якщо таблетки Рифампіцину 75 мг та Ізоніазиду 50 мг застосовуються протягом останніх тижнів вагітності, і матері, і новонародженому слід застосовувати додатково вітамін К.

Грудне вигодовування

Ізоніазид та рифампін проникають у грудне молоко. Тому пацієнти, які отримують рифампін та ізоніазид, не повинні годувати грудьми, якщо на думку лікаря потенційна користь для пацієнта не перевищує потенційний ризик для немовляти. Також немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні слід контролювати на предмет можливих ознак токсичності ізоніазиду та рифампіцину. Слід розглядати можливість призначення піридоксину матері, яка годує груддю, і немовляті.

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами

Застосування ізоніазиду асоціюється із запамороченням, зоровими розладами та психотичними реакціями (див. розділ 4.8). Пацієнтів слід проінформувати про це та повідомити, що у разі появи таких реакцій, вони не повинні керувати автомобілем, працювати з механізмами та брати участь у будь-яких інших видах діяльності, де дані симптоми можуть загрожувати або пацієнтам, або іншим особам.

4.8 Небажані ефекти

Рифампін у рекомендованих дозах добре переноситься більшістю пацієнтів, хоча непереносимість з боку шлунково-кишкового тракту може бути неприпустимо важкою. Інші несприятливі ефекти (шкірні висипання, лихоманка, грипоподібний синдром та тромбоцитопенія) частіше виникають при періодичному введенні. Тимчасова олігурія, задишка та гемолітична анемія також спостерігалася у пацієнтів, які приймали препарат тричі на тиждень. Ці реакції зазвичай стихають, якщо режим прийому змінити на щодобове дозування. Помірне підвищення рівня білірубіну та трансаміназ у сироватці крові, що є поширеним на початку лікування, часто буває тимчасовими та не має клінічних проявів. Однак може виникнути дозозалежний гепатит, який потенційно може призвести до згубного результату. Отже важливо не перевищувати максимально рекомендовану добову дозу - 10 мг/кг (600 мг).

Як правило, ізоніазид добре переноситься в рекомендованих дозах. Системні або шкірні реакції гіперчутливості іноді виникають протягом перших тижнів лікування.

Ризик периферичної нейропатії виключається, якщо пацієнти групи ризику щодня додатково отримують піридоксин. Інші менш поширені форми неврологічних порушень, включаючи неврит зорового нерва, токсичний психоз та генералізовані судоми, можуть розвиватися в сприйнятливих осіб, особливо на пізніх стадіях лікування, та необхідність відміни ізоніазиду виникає зрідка.

Гепатит – це нечаста, але потенційно серйозна реакція, якій зазвичай можна запобігти шляхом швидкої відміни лікування. Однак, частіше різке підвищення рівня печінкових трансаміназ в сироватці крові на початку лікування не має клінічного значення. Якщо

На бланку компанії Люпін Лімітед

Лікарський засіб: Рифампін та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються 75мг та 50 мг
Модуль 1

1.3. Інформація щодо лікарського засобу

1.3.1. Коротка Характеристика Лікарського Засобу

рівень ферментів швидко падає, коли дозування призупиняється, він знижується і навряд чи знову різко зросте при відновленні лікування.

Рифампіцин

Коли можливо, застосовується наступний рейтинг частоти CIOMS:

дуже часто $\geq 10\%$; часто ≥ 1 та $<10\%$; нечасто $\geq 0,1$ та $<1\%$;

рідко $\geq 0,01$ та $<0,1\%$; дуже рідко $<0,01\%$, невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

Реакції, що виникають з добовим або періодичним режимами дозування, включають:

Інфекції та інвазії

Невідомо: Псевдомембранозний коліт, грип, що складається з епізодів пірексії, озноб, головний біль, запаморочення.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи

Часто: тромбоцитопенія з пурпурою або без неї, зазвичай пов'язана з

періодичним введенням, але оборотна, якщо прийом препарату припинено при перших ознаках пурпури.

Нечасто: лейкопенія.

Невідомо: Дисемінована внутрішньосудинна коагуляція, еозинофілія, агранулоцитоз, гемолітична анемія.

Порушення з боку імунної системи

Невідомо: анафілактичні реакції.

Ендокринні розлади

Невідомо: спостерігалось недостатність надниркових залоз у пацієнтів із порушеною функцією надниркових залоз.

Порушення обміну речовин та харчування

Невідомо: зниження апетиту.

Психічні розлади

Невідомо: Психотичні розлади.

Порушення з боку нервової системи

Невідомо: Повідомлялося про мозкові крововиливи та летальні випадки при застосуванні рифампіцину, коли введення було продовжено або відновлено після появи пурпури.

Порушення з боку органів зору

Невідомо: зміна кольору слізної рідини.

Судинні розлади

Невідомо: Шок, гіперемія, васкуліт.

Дихальні, грудні та середостінні розлади

Невідомо: задишка, хрипи, зміна забарвлення мокротиння

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Часто: нудота, блювання

Нечасто: діарея

Невідомо: Шлунково-кишковий розлад, дискомфорт у животі

Порушення з боку гепатобіліарної системи

Невідомо: Гепатит, гіпербілірубінемія

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини

Невідомо: мультиформна еритема, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, реакція на препарат з еозинофілією та системними симптомами



На бланку компанії Люпін Лімітед

Лікарський засіб: Рифампін та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються 75мг та 50 мг
Модуль 1

1.3. Інформація щодо лікарського засобу

1.3.1. Коротка Характеристика Лікарського Засобу

(DRESS) синдром (див. розділ 4.4), шкірна реакція, свербіж, висип, кропив'янка, алергічний дерматит, пемфігоїд, зміна кольору поту.

Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Невідомо: М'язова слабкість, міопатія, біль у кістках

Порушення роботи нирок та сечовидільної системи

Невідомо: гостре ураження нирок, як правило, через некроз ниркових каналців або тубулоінтерстиціальний нефрит, хроматурія

Вагітність, післяпологовий та перинатальний стан

Невідомо: післяпологові кровотечі, внутрішньоутробний крововилив

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз

Невідомо: Розлад менструального циклу

Вроджені, спадкові та генетичні порушення

Невідомо: Порфірія

Загальні розлади та реакції в місці введення

Невідомо: набряк

Зміни в результатах досліджень

Часто: підвищення рівню білірубину у крові, збільшення рівня аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази.

Невідомо: зниження артеріального тиску, підвищення рівня креатиніну в крові, збільшення рівня печінкових ферментів.

Ізоніазид

Небажані ефекти перераховані за Класом Системних Органів MedDRA.

Оцінка небажаних ефектів базується на наступних частотних групах:

Дуже часто: $\geq 1 / 10$

Поширені: $\geq 1 / 100$ до $< 1 / 100$

Нечасто: $\geq 1 / 1000$ до $< 1 / 1000$

Рідко: $\geq 1 / 10000$ до $< 1 / 10000$

Дуже рідко: $< 1 / 10000$

Частота невідома: неможливо оцінити за наявними даними

Частоту описаних нижче реакцій неможливо визначити за доступними даними.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи

Частота невідома: Агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія

Порушення з боку імунної системи

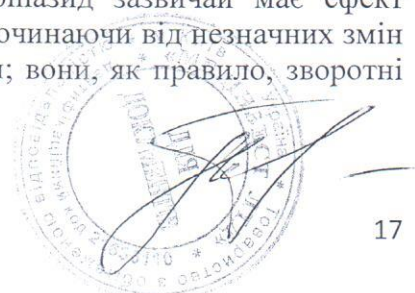
Частота невідома: Реакції гіперчутливості, включаючи різні типи шкірних висипань, лихоманка, лімфаденопатія

Порушення обміну речовин та харчування

Частота невідома: гіперглікемія, метаболічний ацидоз, пелагра (дефіцит нікотинової кислоти). Дефіцит нікотинової кислоти може бути пов'язаний із дефіцитом піридоксину, індукованим ізоніазидом, який впливає на перетворення триптофану в нікотинову кислоту.

Психічні розлади

Частота невідома: психотичні розлади; ейфорія. Хоча ізоніазид зазвичай має ефект покращення настрою, повідомлялося про психічні розлади, починаючи від незначних змін особистості і закінчуючи серйозними психічними розладами; вони, як правило, зворотні (зникають після відміни препарату).



На бланку компанії Люпін Лімітед

Лікарський засіб: Рифампін та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються 75мг та 50 мг
Модуль 1

1.3. Інформація щодо лікарського засобу

1.3.1. Коротка Характеристика Лікарського Засобу

Порушення з боку нервової системи

Частота невідома: периферична нейропатія; судоми; може турбувати гіперрефлексія при дозуванні від 10 мг на кг маси тіла, неврит зорового нерва.

Порушення з боку органів зору

Рідко: атрофія зорового нерва

Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Частота невідома: Системний червоний вовчак, вовчакоподібний синдром

Загальні розлади та реакції в місці введення

Частота невідома: Пірексія

Порушення з боку вуха та лабіринту

Частота невідома: глухота; шум у вухах; запаморочення. Про це повідомлялося у пацієнтів з кінцевою стадією ниркової недостатності.

Запаморочення може турбувати при дозах від 10 мг на кг маси тіла.

Дихальні, грудні та середостінні розлади

Частота невідома: Інтерстиціальне захворювання легень

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту

Частота невідома: Нудота, блювання, запор, сухість у роті, панкреатит

Порушення з боку гепатобіліарної системи

Частота невідома: Гостра печінкова недостатність, ураження печінки, жовтяниця. Ризик цих небажаних ефектів зростає з віком, особливо у віці старше 35 років; ці порушення можуть бути серйозним, а іноді і летальними із розвитком некрозу.

Нечасто: гепатит

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини

Частота невідома: мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона.

Рідко: токсичний епідермальний некроліз, системні симптоми еозинофілії

Порушення роботи нирок та сечовидільної системи

Частота невідома: Дизурія

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз

Частота невідома: Гінекомастія

Судинні розлади

Частота невідома: Васкуліт

Зміни в результатах досліджень

Частота невідома: Підвищення рівня печінкових ферментів

Симптоми відміни, які можуть виникнути після припинення лікування, включають: головний біль, безсоння, надмірна кількість сновидінь, дратівливість і нервозність.

Повідомлення про підозру на побічні реакції

Повідомлення про підозру на побічні реакції після дозволу лікарського засобу є важливими. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозри на побічні реакції через _____

4.9 Передозування

Симптоми

Анорексія, нудота, блювання, порушення з боку травного тракту, підвищення температури тіла, головний біль, запаморочення, розлади мовлення, галюцинації та/або



На бланку компанії Люпін Лімітед

Лікарський засіб: Рифампін та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються 75мг та 50 мг
Модуль 1

1.3. Інформація щодо лікарського засобу

1.3.1. Коротка Характеристика Лікарського Засобу

порушення зору, що виникають протягом 30 хвилин – 3 годин після прийому ізоніазиду. При передозуванні ізоніазидом (≥ 80 мг/кг маси тіла) можлива зупинка дихання і пригнічення центральної нервової системи (ЦНС), яка швидко прогресує від ступору до глибокої коми та супроводжується тяжкими судомними нападами. Типовими лабораторними проявами є тяжкий метаболічний ацидоз, ацетонурія та гіперглікемія. Передозування рифампіцином може спричиняти червонувато-оранжеве забарвлення шкіри («синдром червоної людини»). Додаткові симптоми включають набряк обличчя, свербіж, нудоту, блювання та біль у животі. У дорослих загальна доза 14 г призводила до серцево-легеневого нападу.

Лікування

Викликання блювання, промивання шлунка та застосування активованого вугілля можуть бути ефективними протягом кількох годин після прийому препарату. Через деякий час вводять піридоксин (внутрішньовенне введення грам на грам основи, що дорівнює дозі ізоніазиду, якщо остання доза невідома, слід враховувати початкову дозу 5 г у дорослих або 80 мг/кг у дітей), внутрішньовенне введення діазепаму (у разі виникнення судом, що не лікуються піридоксином) і гемодіаліз можуть бути ефективними. Специфічного антидоту не існує. Лікування симптоматичне та підтримуюче і супроводжується ретельним контролем за вентиляцією легень та корекцією метаболічного ацидозу.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Комбіновані протитуберкульозні засоби.

Код АТС: J04A M02.

Механізм дії

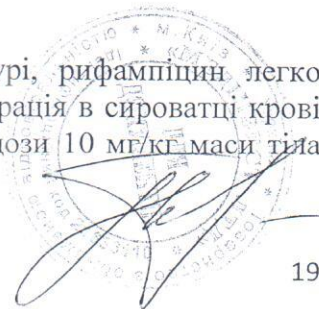
In vitro рифампіцин чинить бактерицидну дію проти широкого спектра мікроорганізмів, включаючи *мікобактерію туберкульозу*. Дія рифампіцину полягає в гальмуванні ДНК-залежної РНК-полімерази, що пригнічує транскрипцію. При туберкульозі рифампіцин діє бактерицидно як на внутрішньоклітинні, так і на позаклітинні мікроорганізми. Можливе виникнення бактеріальної резистентності, що є результатом змін у ключовому ферменті (РНК-полімераза).

Ізоніазид 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 застосовують як монопрепарат для лікування клінічних захворювань, спричинених мікобактеріями.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Рифампіцин

Згідно з інформацією, представленою в опублікованій літературі, рифампіцин легко засвоюється з шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація в сироватці крові становить близько 10 мкг/мл приблизно через 2-4 години після дози 10 мг/кг маси тіла натще.



1.3. Інформація щодо лікарського засобу

1.3.1. Коротка Характеристика Лікарського Засобу

Фармакокінетика (пероральна та внутрішньовенна) у дітей подібна до такої у дорослих.

У нормальних суб'єктів біологічний період напіввиведення рифампіцину в сироватці крові становить у середньому близько 3 годин після прийому дози 600 мг та збільшується до 5,1 години після дози 900 мг. При повторному введенні період напіввиведення зменшується і досягає середніх значень приблизно через 2-3 години. У дозі до 600 мг/добу період напіввиведення не відрізняється у пацієнтів з нирковою недостатністю а, отже, коригування дози не потрібне. Рифампін швидко виводиться з жовчю і виникає ентерогепатичний кровообіг. Під час цього процесу рифампін проходить поступове деацетилювання, таким чином майже весь препарат у жовчі знаходиться в такій формі приблизно 6 годин. Цей метаболіт по суті зберігає повну антибактеріальна активність. Кишкова реабсорбція зменшується за рахунок деацетилювання і елімінація полегшується. До 30 % дози виводиться із сечею, приблизно половина з цієї кількості – у незміненому вигляді. Абсорбція рифампіцину знижується, коли препарат потрапляє в організм з їжею. Рифампін широко розповсюджений в організмі. В ефективних концентраціях він присутній в багатьох органах та рідинах тіла, включаючи ліквор. Рифампін зв'язується з білками приблизно на 80 %. Більша частина незв'язаної фракції не іонізується і тому вільно дифузує в тканинах.

Ізоніазид

Згідно з інформацією, представленою в літературі, Ізоніазид (INH) легко абсорбується з шлунково-кишкового тракту. Пікові концентрації досягаються протягом 1-2 годин після перорального застосування. Ступінь зв'язування з білками низький.

Він широко розповсюджений у всіх рідинах та тканинах організму, включаючи ліквор, плевральну та асцитичну рідини і казеозні тканини. Ізоніазид проникає через плаценту і з'являється в крові плода при введенні під час вагітності. Він також проникає в молоко годуючих мам.

Основним метаболічним шляхом є ацетилювання ізоніазиду до ацетилізоніазиду за допомогою N ацетилтрансфери, що знаходиться в печінці та тонкому кишечнику. Після цього ацетилізоніазид гідролізується до ізонікотинової кислоти та моноацетилгідразину. Ізонікотинова кислота зв'язується з гліцином до ізонікотинілгліцину (ізонікотинова кислота), а моноацетилгідразин далі ацетилюється до діацетилгідразину. Деяка частина неацетилюваного ізоніазиду також кон'югується з гідразонами. Метаболіти ізоніазиду не мають туберкулостатичної активності, також вони менш токсичні, крім можливо, моноацетилгідразину.

Швидкість ацетилювання INH та моноацетилгідразину визначається генетично, спостерігається бімодальний розподіл осіб, які ацетилюють їх повільно або швидко. Повідомляється, що швидкі ацетилювачі ацетилюють INH приблизно в 5 разів швидше ніж повільні ацетилювачі. Як повідомляється, період напіввиведення ізоніазиду становить 0,5-1,5 години у швидких ацетилювачів та 2 або більше годин у повільних ацетилювачів. Виведення ізоніазиду залежить від швидкості ацетилювання. У пацієнтів з нормальною функцією нирок приблизно 70% дози з'являється в сечі через 24 години, переважно як неактивні метаболіти; із цієї кількості 93% INH, що виділяється із сечею, може виділитися як ацетилювана форма у швидких ацетилювачів і 37% у повільних ацетилювачів.



На бланку компанії Люпін Лімітед

Лікарський засіб: Рифампін та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються 75мг та 50 мг
Модуль 1

1.3. Інформація щодо лікарського засобу

1.3.1. Коротка Характеристика Лікарського Засобу

Він також проникає в грудне молоко. Невеликі кількості виводяться зі слиною, мокротинням і фекаліями.

5.3 Доклінічні дані безпеки

Рифампіцин

Відповідно до інформації, представленою в літературі, після перорального прийому у дозі 100 мг/кг маси тіла рифампіцину протягом 6 місяців у щурів не спостерігали токсичних ефектів. Після хронічного введення в дозі 200 мг/кг маси тіла спостерігалися набряки та гідропічна дегенерація печінки.

У мавп спостерігалися блювання, анорексія та втрата ваги при хронічних дозах 105 мг/кг / добу.

Лише через обмежені дані щодо канцерогенності рифампіцину для мишей та відсутність епідеміологічних досліджень, відсутня оцінка канцерогенності рифампіцину для людей.

Наявні дослідження щодо мутагенності вказують на відсутність мутагенного ефекту. Концентрація рифампіцину в пуповинній крові досягає 12–33 % від концентрації в материнської крові.

— Тератогенні ефекти були відзначені у гризунів, які отримували високі дози. Повідомляється, що у гризунів при дозі 100–150 мг/кг щодня препарат викликає розщеплення піднебіння та роздвоєння хребта.

У щурів ані фертильність, ані перинатальний та постнатальний розвиток порушені не були.

Про вади розвитку та смерть у немовлят, народжених від матерів, що зазнали впливу рифампіцину, повідомляється з тією ж частотою, що і серед загальної популяції.

Ізоніазид

Згідно з інформацією, представленою в літературі, доклінічні дані не виявляють особливої небезпеки для людей, при використанні у рекомендованих дозах, на основі звичайних досліджень безпеки фармакології, токсичності повторних доз, генотоксичності, канцерогенного потенціалу, токсичності для розмноження.

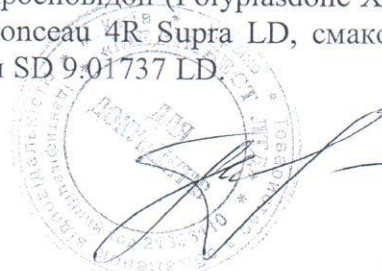
6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

целюлоза мікрокристалічна (Avicel PH101), крохмаль прежелатинізований (Starch 1500), кремнію діоксид колоїдний (Aerosil 200), сахарин натрію, кросповідон (Polyplasdone XL), кислота аскорбінова, магнію стеарат, аспартам, барвник Ponceau 4R Supra LD, смакова добавка малина SD 9.07677 LD та смакова добавка полуниця SD 9.01737 LD.

6.2 Несумісність

Не застосовно.



На бланку компанії Люпін Лімітед

Лікарський засіб: Рифампін та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються 75мг та 50 мг
Модуль 1

1.3. Інформація щодо лікарського засобу

1.3.1. Коротка Характеристика Лікарського Засобу

6.3 Термін придатності

24 місяці

6.4 Особливі умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 30 °C. Зберігати в захищеному від вологи місці.

6.5 Тип та вміст упаковки

Упаковка I: Алюмінієвий стрип

По 10 таблеток в стрипі з використанням рівної алюмінієвої фольги 0,03 мм як основи та рівної алюмінієвої фольги 0,03 мм як покривного матеріалу.

Упаковка II: Алюмінієвий блістер

По 5 таблеток в блістері з використанням рівної алюмінієвої фольги 25 мікрон як покривного матеріалу та холодноутворюючого матеріалу Alu-Alu як основи.

Заявлена упаковка: 14 x 6

По 6 таблеток в стрипі з використанням рівної алюмінієвої фольги 0,03 мм як основи та 0,03 мм алюмінієвої фольги як покривного матеріалу. По 14 таких стрипів у картонній упаковці.

6.6 Інструкція по застосуванню, поводженню та утилізації

Особливих вимог немає.

Будь-який невикористаний продукт чи відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

7. ПОСТАЧАЛЬНИК

Люпін Лтд

Калпатару Інспайр, 3-й поверх, Офф Вестерп Експрес Хайвей

Сантакруз (Іст)

Мумбай - 400 055

Індія

8. РЕФЕРЕНТНИЙ НОМЕР ВОЗ (ПРОГРАМА ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ)

9. ДАТА ПЕРШОЇ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Не вказується.

