



## ІНСТРУКЦІЯ

### для медичного застосування препарату

**Склад:** діюча речовина: рифампіцин; 1 капсула містить 150 мг рифампіцину (у перерахунку на 100 % сухої речовини); **допоміжні речовини:** магнію карбонат легкий, лактози моногідрат, кальцію стеарат. До складу кришечки і корпусу капсули входять барвники жовтий захід FCF (E 110), понсо 4R (E 124) і титану діоксид (E 171).

**Лікарська форма.** Капсули.

**Фармакотерапевтична група.** Протитуберкульозні засоби. Антибіотики. Код АТС J04A B02.

**Клінічні характеристики.**

**Показання. У комплексній терапії:** туберкульозу різної локалізації, туберкульозного менінгіту, а також атипичних мікобактеріозів; інфекційно-запальних захворювань нетуберкульозної природи, що спричинені чутливими до препарату збудниками (у тому числі тяжких форм стафілококової інфекції, лепри, легіонельозу, бруцельозу); безсимптомного носійства *N. meningitidis* для елімінації менінгококів з носоглотки і профілактики менінгококового менінгіту.

**Противпоказання.** Гіперчутливість до рифампіцину, інших рифампіцинів або до інших компонентів препарату; інші порушення функцій печінки та нирок; жовтяниця; нещодавно перенесений (менше 1 року) інфекційний гепатит; тяжка легенево-серцева недостатність; одночасне застосування саквінавіру/ритонавіру.

**Спосіб застосування та дози.** Рифампіцин застосовують внутрішньо за 30 хв до або через 2 години після прийому їжі, запиваючи достатньою кількістю води. **Туберкульоз:** дорослим призначають у дозі 8-12 мг/кг маси тіла на добу. Пацієнтам з масою тіла менше 50 кг – 450 мг/добу, 50 кг та більше – 600 мг/добу; дітям віком від 6 до 12 років – 10-20 мг/кг маси тіла на добу; максимальна добова доза не повинна перевищувати 600 мг. Тривалість протитуберкульозної терапії індивідуальна, обумовлена терапевтичним ефектом та може становити 1 рік і більше. Щоб уникнути розвитку стійкості мікобактерій до рифампіцину, препарат призначають, як правило, разом з іншими протитуберкульозними препаратами I та II ряду в їх звичайних дозах. **Інфекційно-запальні захворювання нетуберкульозної природи, що спричинені чутливими до препарату збудниками** – бруцельоз, легіонельоз, тяжкі форми стафілококової інфекції (разом з іншим відповідним антибіотиком для запобігання появи резистентних штамів): дорослим призначають 900-1200 мг на добу за 2-3 прийоми, максимальна добова доза – 1200 мг. Після зникнення симптомів захворювання препарат слід приймати ще протягом 2 - 3 днів. **Лепра:** препарат (у комплексі з імуностимулюючими засобами) призначають внутрішньо по 600 мг на добу за 1-2 прийоми протягом 3 - 6 місяців (можливі повторні курси з інтервалом в 1 місяць). За іншою схемою (на фоні комбінованої протилепрозої терапії) препарат призначають у добовій дозі 450 мг, розподілений на 3 прийоми протягом 2-3 тижнів з інтервалом 2-3 місяці протягом 1-2 років. **Носійство *N. meningitidis*:** Рифампіцин призначають протягом 4 діб. Добова доза дорослим – 600 мг; дітям – 10-12 мг/кг маси тіла. **Порушення функцій печінки:** добова доза не повинна перевищувати 8 мг/кг для пацієнтів з порушеннями функцій печінки. **Застосування пацієнтам літнього віку:** у літніх пацієнтів ниркова екскреція рифампіцину зменшується пропорційно зменшенню фізіологічної функції нирок, у зв'язку з чим компенсаторно збільшується печінкова екскреція препарату. Слід проявляти обережність при призначенні рифампіцину пацієнтам цього віку, особливо якщо є ознаки порушення функцій печінки.

**Побічні реакції. Травна система.** Нудота, блювання, анорексія, діарея, печія, диспепсія, відчуття дискомфорту, спазми/біль у ділянці живота, метеоризм, дуже рідко – езофагіт, псевдомембранозний ентероколіт; при тривалому застосуванні може розвинути дисбактеріоз. **Гепатобіліарна система.** Транзиторне підвищення активності печінкових трансаминаз, лужної фосфатази, рівня білірубину в плазмі крові, дуже рідко – жовтяниця з ознаками гепатоцелюлярного ушкодження, гепатит, потенційно летальні тяжкі прояви гепатотоксичності (наприклад, при шокоподібному синдромі), зазвичай у пацієнтів з порушеннями функцій печінки або у пацієнтів з нормальною функцією печінки, які одночасно приймали інші гепатотоксичні препарати. Рекомендують базове та подальше періодичне тестування функції печінки для всіх пацієнтів, яким проводять довгострокову терапію рифампіцином. **Система кровотворення.** Транзиторні лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія з/без пурпури (частіше при інтермітуючій терапії високими дозами або після відновлення перерваної терапії, при комбінованому лікуванні з етамбутолом), еозінофілія, зниження гемоглобіну, гемолітична анемія; дуже рідко – агранулоцитоз, еритроцитарна аплазія, метгемоглобінемія, гемоліз, синдром внутрішньосудинної коагуляції, геморагії. При перших проявах пурпури терапію рифампіцином слід припинити, оскільки були повідомлення про церебральні крововиливи та летальні наслідки при продовженні або поновленні терапії рифампіцином після розвитку пурпури. **Нервова система.** Головний біль, запаморочення, парестезії, слабкість, астенія, сплутаність свідомості, сонливість, підвищена втомлюваність, атаксія, зміни в поведінці, зниження концентрації, порушення координації рухів, дезорієнтація, міопатія, м'язова слабкість, біль у кінцівках, генералізоване оніміння. **Психічні порушення.** Дуже рідко – психози. **Імунна система.** При порушенні схеми прийому препарату чи при поновленні лікування після тимчасової перерви, при інтермітуючій схемі лікування можливий грипоподібний синдром (петехії, міалгії, артралгії, епізоди пропасниці, ознобу, нудоти, блювання, відчуття нездужання). Дуже рідко повідомлялося про розвиток диспное, бронхоспазму, реакцій анафіласії, в тому числі анафілактичного шоку, інших реакцій гіперчутливості, в тому числі свербіжу, кропив'янки, набряку Квінке, гіперемії шкіри, висипання,

пемфігоїдної реакції, ексфолювативного дерматиту, мультиформної еритеми, синдрому Стівенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу, васкуліту (в тому числі лейкоцитокластичного), стоматиту, глоситу, кон'юнктивіту. **Сечовидільна система.** Порушення функції нирок (транзиторні підвищення рівня азоту сечовини в крові, гіперурикемія). Дуже рідко – гемоглобінурія, гематурія, інтерстиціальний нефрит, гломерулонефрит, гострий тубулярний некроз, ниркова недостатність, у тому числі гостра ниркова недостатність. Ці реакції можуть бути проявом реакцій гіперчутливості, зазвичай виникають при нерегулярному прийомі препарату чи при поновленні лікування після перерви, при інтермітуючій схемі лікування та зазвичай мають оборотний характер при припиненні терапії рифампіцином і проведенні відповідного лікування. **Інші.** Зниження артеріального тиску (пов'язане з реакціями гіперчутливості), виникнення припливів, набряки обличчя та кінцівок, надниричково-залежна недостатність у пацієнтів із порушенням функції надниричкових залоз, порушення менструального циклу (проривні кровотечі, кров'янисті виділення, аменорея, подовження менструального циклу тощо), порушення зору, оранжево-червоне забарвлення шкіри, сечі, калу, слини, мокротиння, поту, слизу, індукція порфірії, загострення подагри.

**Передозування. Симптоми:** нудота, блювання, біль у ділянці живота, головний біль, підвищена втомлюваність, зростаюча сонливість, алергічні реакції, підвищення температури тіла, задишка, пропасниця, лейкопенія, тромбоцитопенія, гостра гемолітична анемія, ниркова недостатність, шкірні реакції, свербіж, що можуть виникнути протягом короткого часу після прийому препарату. Можливі транзиторне підвищення рівня білірубину, печінкових трансаминаз, збільшення печінки, жовтяниця, втрата свідомості при серйозних порушеннях функції печінки. Характерний червонуватий відтінок шкіри, сечі, поту, слини, сліз і калу, інтенсивність якого пропорційна кількості прийнятого препарату. Були повідомлення про набряки обличчя або періорбітальної зони, зазвичай у дітей. Артеріальна гіпотензія, синусова тахікардія, шлуночкова аритмія, судоми та зупинка серця були зареєстровані в деяких летальних випадках. **Лікування:** відміна препарату, промивання шлунка протягом перших 2-3 годин, застосування активованого вугілля, симптоматична терапія. У тяжких випадках – форсований діурез, можливо – гемодіаліз, інтенсивна підтримуюча терапія та моніторинг гематологічної, ниркової, печінкової функцій до стабілізації стану пацієнта. Специфічного антідоту немає.

**Застосування в період вагітності або годування груддю.** Застосування під час вагітності можливе у виняткових випадках за життєвими показаннями, якщо очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода. Прийом рифампіцину в останні тижні вагітності підвищує ризик розвитку кровотеч у новонароджених та матерів у післяпологовому періоді. Рифампіцин проникає в грудне молоко. При необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

**Діти.** Препарат у даній лікарській формі дітям віком до 6 років не застосовують.

**Особливості застосування.** Застосування Рифампіцину потребує ретельного контролю лікаря. Монотерапія рифампіцином туберкульозу часто призводить до розвитку стійких форм мікобактерій. Тому Рифампіцин слід приймати разом з ізоніазидом, етамбутолом, піразинамідом та іншими протитуберкульозними засобами. Рифампіцин бажано застосовувати в щоденній, а не інтермітуючій схемі терапії для зменшення ризику розвитку тяжких побічних реакцій. При щоденному прийомі рифампіцину його переносимість краща, ніж при інтермітуючому лікуванні. Перед початком терапії слід визначити рівень печінкових ферментів, білірубину, креатиніну в крові, загальну картину крові, включаючи кількість тромбоцитів; при тривалому прийомі необхідне періодичне (бажано щомісячне) дослідження складу крові та функцій печінки, нирок. У деяких пацієнтів в перші дні лікування може виникнути гіпербілірубінемія в результаті конкуренції рифампіцину та білірубину за печінкову екскрецію. З особливою обережністю, тільки в разі крайньої необхідності та під ретельним лікарським наглядом, рифампіцин призначають пацієнтам із захворюваннями печінки. Повідомлялося про тяжкі прояви гепатотоксичності, іноді з летальним наслідком у пацієнтів з порушеннями функцій печінки або у пацієнтів з нормальною функцією печінки, які одночасно приймали інші гепатотоксичні препарати. Цим пацієнтам рекомендують низькі дози рифампіцину і ретельний контроль функцій печінки до початку лікування, щотижня протягом перших двох тижнів, в подальшому – кожні два тижні. При появі ознак гепатоцелюлярного ушкодження рифампіцин слід негайно відмінити. Терапію рифампіцином також слід припинити при появі клінічно значущих змін функції печінки. При повторному застосуванні рифампіцину після нормалізації функцій печінки її контроль необхідно здійснювати щоденно. Помірні порушення функцій печінки зазвичай минулі і не потребують відміни препарату. Можливе призначення алохолу, метіоніну, піридоксину, вітаміну В<sub>12</sub>. Особлива обережність рекомендується при сумісній терапії рифампіцином та ізоніазидом пацієнтів з порушеннями функцій печінки, літніх пацієнтів, пацієнтів, які страждають від недоїдання. При вживанні алкоголю в період лікування і при застосуванні пацієнтам з алкоголізмом в анамнезі зростає ризик гепатотоксичності. При порушенні схеми лікування, навмисному або випадковому перериванні прийому препарату, при інтермітуючій схемі терапії (менше 2-3 разів на тиждень) зростає ризик розвитку серйозних реакцій гіперчутливості та інших побічних реакцій (анафілактичний шок, грипоподібний синдром, гемолітична анемія, гостра ниркова недостатність,

тяжкі реакції з боку шкіри, травної системи тощо). Пацієнтів слід попередити про наслідки переривання лікування. При відновленні лікування слід розглянути можливість переходу на щоденне застосування препарату, починаючи з малої дози (150 мг/добу), поступово збільшуючи її до необхідної терапевтичної. Протягом цього перехідного періоду слід ретельно моніторувати функції ниркової та гемопоетичної систем. Прийом препарату слід негайно припинити при перших проявах ниркової недостатності, тромбоцитопенічної пурпури, гемолітичної анемії. В подальшому застосування препарату протипоказане. Лікування антибактеріальними препаратами, особливо при тяжких захворюваннях у людей літнього віку, а також в ослаблених пацієнтів, дітей, може призвести до виникнення антибіотик-асоційованої діареї, колітів, у тому числі псевдомембранозного коліту. Тому при виникненні діареї під час або після лікування рифампіцином необхідно виключити ці діагнози, у тому числі псевдомембранозний коліт. При відсутності необхідного лікування може розвинути токсичний мегаколон, перитоніт, шок. Тривале застосування антибактеріальних препаратів може призводити до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів, грибків і розвитку суперінфекції, що потребує вжиття відповідних заходів. Під час лікування рифампіцином жінкам репродуктивного віку слід застосовувати надійні методи контрацепції, оскільки прийом рифампіцину знижує надійність гормональних контрацептивів (рекомендується застосовувати додатково негормональні засоби контрацепції). При гонорейі рифампіцин, на відміну від пеніциліну, не маскує сифіліс у разі змішаної інфекції, сироваткові тести на сифіліс залишаються позитивними. Рифампіцин має властивості індуктора ферментів (у тому числі синтетази дельта-аміно-левулінової кислоти), що може призвести до посилення метаболізму ендогенних субстратів, у тому числі гормонів надниркових залоз, гормонів щитовидної залози, вітаміну D. Були окремі повідомлення про зв'язок загострень порфірії з терапією рифампіцином. У деяких випадках відбувалося зниження рівня циркулюючих метаболітів вітаміну D, що супроводжувалося зниженням кальцію та фосфатів, а також підвищенням рівня паратиреоїдного гормону в сироватці крові. Під час лікування рифампіцином шкіра, мокротиння, піт, кал, слізна рідина, сеча набувають оранжево-червоного кольору. Можливе стійке забарвлення м'яких контактних лінз. Під час лікування не слід застосовувати: пробу з навантаженням бромсульфалеїном, оскільки рифампіцин конкурентно порушує його виведення; мікробіологічні методи визначення концентрації фолієвої кислоти та вітаміну B<sub>12</sub> у сироватці крові; імунологічні методи, KIMS-метод при проведенні скринінг-тестів на опіати.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботи з іншими механізмами.** Доки не буде з'ясована індивідуальна реакція пацієнта на препарат, слід утримуватись від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами, враховуючи, що під час лікування можуть спостерігатися порушення координації рухів, зниження концентрації уваги, порушення зору.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Рифампіцин є потужним індуктором мікосомальних ферментів печінки (цитохрому P450) та може спричинити потенційно небезпечні лікарські взаємодії. Сумісне застосування рифампіцину з препаратами, які також метаболізуються цією ферментною системою, може прискорити метаболізм і знизити активність цих препаратів, тому підтримка їх оптимальної терапевтичної концентрації в крові потребує зміни дозування цих лікарських засобів на початку застосування рифампіцину та після його відміни. Рифампіцин прискорює метаболізм: антиаритмічних препаратів (наприклад, дизопірамід, мексилетин, хінідин, пропafenон, токаїнід); бета-блокаторів (наприклад, бісопролол, пропранолол); блокаторів кальцієвих каналів (наприклад, дилтіазем, ніфедипін, верапаміл, німодипін, ісрадипін, нікардипін, нисолпідин); серцевих глікозидів (дигітоксин, дигоксин); протипептичних, протисудомних препаратів (наприклад, фенітоїн, карбамазепін); психотропних препаратів – антипсихотичних засобів (наприклад, галоперидол, арипіпразол), трициклічних антидепресантів (наприклад, амітриптилін, нортриптилін), анксиолітиків і снодійних засобів (наприклад, діазепам, бензодіазепіни, золпідон, золпідем), барбітуратів; антитромботичних засобів (антагоністів вітаміну K), непрямих антикоагулянтів; рекомендується контролювати протромбінний час щодня або так часто, як це необхідно для визначення необхідної дози антикоагулянта; протигрибкових препаратів (наприклад, тербінафін, флуконазол, ітраконазол, кетоконазол, вориконазол); противірусних препаратів (наприклад, саквінавір, індинавір, ефавіренц, ампренавір, нелфінавір, атазанавір, лопінавір, невірапін); антибактеріальних препаратів (наприклад, хлорамфенікол, кларитроміцин, дапсон, доксициклін, фторхінолони, телітроміцин); кортикостероїдів (для системного застосування); антиестрогенів (наприклад, тамоксифен, тореміфен, гестринон), системних гормональних контрацептивів, естрогенів, гестагенів; пацієнткам, які застосовують пероральні контрацептиви, слід рекомендувати альтернативні, негормональні методи контрацепції під час терапії рифампіцином; тиреоїдних гормонів (наприклад, левотироксин); клофібрату; пероральних протидіабетичних засобів (сульфонілсечовина та її похідні, наприклад хлорпропамід, толбутамід, тіазолідиніони); імуносупресивних препаратів (наприклад, циклоспорин, сиролімус, такролімус); цитостатиків (наприклад, іматиніб, ерлотиніб, іринотекан); лозартану; метадону, наркотичних анальгетиків; празиквантелу; хініну; рилузолу; селективних антагоністів 5-HT<sub>3</sub> рецепторів (наприклад, ондансетрон); статинів, що метаболізуються CYP 3A4 (наприклад, симвастатин); теofilіну; сечогінних засобів (наприклад, еплеренон). Інші взаємодії. При сумісному застосуванні рифампіцину з атоваквомом – знижується концентрація атоваквону та

підвищується концентрація рифампіцину в сироватці крові; кетоконазолом – знижуються концентрації в сироватці крові обох препаратів; еналаприлом – знижується концентрація в крові еналаприлату, активного метаболіту еналаприлу. Залежно від клінічного стану можлива корекція дози еналаприлу; антацидами – можливе зниження абсорбції рифампіцину. Рифампіцин слід приймати щонайменше за 1 годину до прийому антацидів; пробенецидом і ко-тримоксазолом – збільшення в крові рівня рифампіцину; саквінавіром/ритонавіром – збільшується ризик гепатотоксичності. Така комбінація протипоказана; сульфасалазином – знижується плазмова концентрація сульфапіридину, що може бути результатом порушення бактеріальної флори кишечника, відповідальної за перетворення сульфасалазину в сульфапіридин та мезаламін; галотаном, ізоніазидом – збільшується ризик гепатотоксичності. Одночасного застосування рифампіцину і галотану слід уникати. У пацієнтів, які отримують рифампіцин та ізоніазид, слід ретельно стежити за функцією печінки; піразинамідом – повідомлялося про тяжкі uszkodження печінки, в тому числі зі смертельними наслідками, у пацієнтів, які отримували протягом 2 місяців щоденно рифампіцин і піразинамід; така комбінація можлива тільки при ретельному моніторингу та якщо потенційна користь переважає ризик гепатотоксичності і смерті; клозапіном, флекаїнідом – збільшується токсична дія на кістковий мозок; препаратами парааміносаліцилової кислоти, що містять бентоніт (алюмінію гідросилікат) – для забезпечення задовільних концентрацій цих препаратів у крові; інтервал між їх прийомом має бути не менше 4 годин; ципрофлоксацином, кларитроміцином – можливе підвищення концентрації рифампіцину в крові; повідомлялося про випадки люпусподібного синдрому при одночасному прийомі з рифампіцином. Лабораторні та діагностичні тести. У період лікування рифампіцином не слід застосовувати бромсульфалеїновий тест, оскільки рифампіцин змінює параметри виведення бромсульфалеїну, що може призвести до помилкових уявлень про порушення цього показника. Не слід також застосовувати мікробіологічні методи визначення концентрації фолієвої кислоти і вітаміну B<sub>12</sub> у сироватці крові. Можлива перехресна реактивність та хибнопозитивні результати при проведенні скринінг-тестів на опіати, які проводять з використанням KIMS-методу, методом кількісного імунологічного аналізу; рекомендується застосування контрольних тестів (наприклад, газова хроматографія/мас-спектрометрія).

**Фармакологічні властивості.** *Фармакодинаміка.* Рифампіцин є напівсинтетичним антибіотиком групи рифаміцину, протитуберкульозним препаратом I ряду. Чинить бактерицидну дію, механізм якої обумовлений інгібуванням активності ДНК-залежної РНК-полімерази шляхом утворення з нею комплексів, що призводить до зниження синтезу РНК мікроорганізмів. Рифампіцин – антибіотик широкого спектра дії з найбільш вираженою активністю відносно мікобактерій туберкульозу. Препарат активний відносно атипичних мікобактерій різних видів (за винятком *M. fortuitum*), грампозитивних коків (стафілококів, стрептококів), паличок сибірки, кластридій та ін. Грамнегативні коки – *N. meningitidis* і *N. gonorrhoeae* (у тому числі β-лактамазоутворюючі) чутливі, однак швидко набувають стійкості. Активний відносно *H. influenzae* (у тому числі стійких до ампіциліну та хлорамфеніколу), *H. ducreyi*, *B. pertussis*, *B. antracis*, *L. monocytogenes*, *F. tularensis*, *Legionella pneumophila*, *Rickettsia prowazekii*, *Mycobacterium leprae*. Рифампіцин має віруліцидну дію відносно вірусу сказу, пригнічує розвиток рабичного енцефаліту. Представники сімейства *Enterobacteriaceae* та неферментуючі грамнегативні бактерії (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Stenothrophomonas spp.* і т.д.) – нечутливі. Не діє на анаеробні мікроорганізми та гриби. Стійкість до рифампіцину розвивається швидко. Перехресної стійкості до інших протитуберкульозних засобів (за винятком інших рифаміцинів) не виявлено. *Фармакокінетика.* Рифампіцин добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті, біодоступність при прийомі натще становить 95 %. При прийомі під час їжі біодоступність знижується. Створює ефективні концентрації в мокротинні, слині, назальному секреті, легенях, плевральному та перитонеальному ексудатах, нирках, печінці. Добре проникає всередину клітин. Проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, при туберкульозному менінгіті виявляється в спинномозковій рідині в ефективних концентраціях. Проникає крізь плаценту та виявляється в грудному молоці. Зв'язується з білками плазми на 60-90 %, розчиняється в ліпідах. Максимальна концентрація в крові спостерігається через 2 години після прийому натще, через 4 години – після їжі. Терапевтична концентрація препарату в організмі підтримується 8-12 годин (для високочутливих мікроорганізмів – 24 години). Рифампіцин здатний накопичуватися в легеневій тканині та тривало зберігати концентрацію в кавернах. Метаболізується в печінці з утворенням активного метаболіту. Період напіввиведення – 3-5 години. З організму виводиться переважно з жовчю та сечею, у незначній кількості – з фекаліями.

**Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** тверді капсули з кришечкою і корпусом оранжево-червоного кольору, які містять порошок або масу у формі частково або повністю сформованого стовпчика від блідо-червоного до коричнево-червоного кольору з білими крапляннями.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 капсул у блістері, по 2 блістери в пачці; по 90 капсул у контейнері та пачці; по 1000 капсул у контейнері.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

**Місцезнаходження.** Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

**Дата останнього перегляду.** 04.10.13.