

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

РИФАМПІЦИН
(RIFAMPICIN)

Склад:

діюча речовина: rifampicin;

1 капсула містить рифампіцину 150 мг або 300 мг;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, магнію карбонат легкий (магнію карбонат основний), кальцію стеарат.

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.

Протипоказання. Гіперчутливість до рифампіцину, інших рифаміцинів або до інших компонентів препарату; тяжкі 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 хвилин 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 від 6 до 12 років призначають у дозі 10-20 мг/кг маси тіла на добу; максимальна добова доза не має 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 у їхній звичайних дозах.

Інфекційно-запальні захворювання нетуберкульозної природи, спричинені чутливими до препарату збудниками – бруцельоз, легіонельоз, тяжкі форми стафілококової інфекції (разом з іншим відповідним антибіотиком для запобігання появи резистентних штамів): дорослим призначають у дозі 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 у дозі 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 протилепрозоної терапії) препарат призначають у добовій дозі 450 мг, розподіленій на 3 прийоми протягом 2-3 тижнів з інтервалом 2-3 місяці протягом 1-2 років.

Носійство *N. meningitidis*: Рифампіцин призначають протягом 4 дб. Добова доза дорослим – 600 мг; дітям – 10-12 мг/кг маси тіла.

Порушення функції печінки: добова доза не має перевищувати 8 мг/кг для пацієнтів із порушеннями функції печінки.

Застосування пацієнтам літнього віку: у пацієнтів літнього віку ниркова екскреція рифампіцину зменшується пропорційно до зменшення 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 функції печінки.

Побічні реакції.

З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, біль у животі, відчуття дискомфорту, зниження апетиту, анорексія, ерозивний гастрит, псевдомембранозний коліт.

Гепатобіліарні розлади: підвищення активності печінкових трансаміназ у сироватці крові, гіпербілірубінемія, гепатит, дискомфорт у правому підребер'ї.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: припливи, свербіж, висипання, кропив'янка, ексфолювативний дерматит, пемфігоїдна (пухирчаста) реакція, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла, васкуліт.

Порушення з боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілактичний шок, анафілаксію; артралгія; гарячка; пропасниця; герпес; слъозотеча.

З боку системи кровотворення: лейкопенія, нейтропенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія з/без пурпури (частіше при інтермітуючій терапії), еозинофілія; дуже рідко – агранулоцитоз, синдром внутрішньосудинної коагуляції. 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.

З боку центральної нервової системи: головний біль, запаморочення, зниження гостроти зору, атаксія, дезорієнтація, психози.

З боку ендокринної системи: порушення менструального циклу, недостатність надниркових залоз у хворих із порушенням функції надниркових залоз.

З боку сечовидільної системи: нефронекроз, інтерстиціальний нефрит, гостра ниркова недостатність (оборотна), гіперурикемія.

Інші: забарвлення в оранжево-червоний колір сечі, калу, слини, мокротиння, поту та слизу, індукція порфірії, міастенія, міопатія, загострення подагри, задишка і свистяче дихання, крововиливи у мозок, зниження артеріального тиску.

При нерегулярному прийомі або при відновленні лікування після перерви можливі грипоподібні симптоми (головний біль, запаморочення, епізоди пропасниці, озноб, артралгія).

Передозування.

Симптоми: нудота, блювання, діарея, біль у ділянці живота, підвищена втомлюваність, сонливість, збільшення печінки, жовтяниця, підвищення рівня білірубину і печінкових трансаміназ у плазмі крові; забарвлення у коричнево-червоний або оранжевий колір шкіри, слизової оболонки порожнини рота, склер, сечі, слини, поту, слизу і фекалій пропорційно до прийнятої дози препарату, алергічні реакції, підвищення температури тіла, задишка, гарячка, лейкопенія, тромбоцитопенія, гостра гемолітична анемія, ниркова недостатність, набряк у ділянці очей або обличчя (зазвичай у дітей), свербіж, сплутаність свідомості, набряк легень, артеріальна гіпотензія, синусова тахікардія, шлуночкова аритмія. Судоми та зупинка серця були зареєстровані у деяких летальних випадках.

Лікування: відміна препарату, симптоматична терапія. У тяжких випадках – форсований діурез, можливо, гемодіаліз. Специфічного антидоту немає.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування у період 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 у грудне молоко. При необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

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

Особливості застосування.

Застосування рифампіцину потребує ретельного контролю лікаря.

Монотерапія туберкульозу препаратом часто призводить до розвитку стійких форм мікобактерій. Тому рифампіцин слід приймати разом з ізоніазидом, етамбутолом, піразинамідом та іншими протитуберкульозними засобами.

Рифампіцин бажано застосовувати у щоденній, а не інтермітуючій схемі терапії для зменшення ризику розвитку тяжких побічних реакцій. При щоденному прийомі препарату його переносимість краща, ніж при інтермітуючому лікуванні.

Перед початком терапії слід визначати рівень печінкових ферментів, білірубіну, креатиніну в крові, загальну картину крові, включаючи кількість тромбоцитів; при тривалому прийомі необхідне періодичне (бажано щомісячне) дослідження складу крові та функції печінки, нирок.

У деяких пацієнтів в перші дні лікування може виникнути гіпербілірубінемія у результаті конкуренції рифампіцину та білірубіну 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 функції печінки або у пацієнтів з нормальною функцією печінки, які одночасно приймали інші гепатотоксичні препарати. Цим пацієнтам рекомендуються низькі дози рифампіцину і ретельний контроль функції печінки до початку лікування, щотижня протягом перших двох тижнів, у подальшому – кожні два тижні. При появі ознак гепатоцелюлярного ушкодження рифампіцин слід негайно відмінити. Терапію препаратом також слід припинити при появі клінічно значущих змін функції печінки.

При повторному застосуванні рифампіцину після нормалізації функції печінки її контроль необхідно здійснювати щоденно.

Помірні порушення функції печінки зазвичай минуші і не потребують відміни препарату. Можливе призначення алохолу, метоніну, піридоксину, вітаміну В₁₂.

Особлива обережність рекомендується при сумісній терапії рифампіцином та ізоніазидом пацієнтів з порушеннями функції печінки, літніх пацієнтів, пацієнтів, які страждають від недоїдання.

При вживанні алкоголю у 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 системи.

Прийом препарату слід негайно припинити при перших проявах ниркової недостатності, тромбоцитопенічної пурпури, гемолітичної анемії. У 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 антибіотико-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 розвинутися 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 препаратом 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-амінолевулінової 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 бромсульфалейном, оскільки рифампіцин конкурентно порушує його виведення;
- мікробіологічні методи визначення концентрації фолієвої кислоти та вітаміну B₁₂ у сироватці крові;
- імунологічні методи, KIMS-метод при проведенні скринінг-тестів на опіати.

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

Доки не буде з'ясована індивідуальна реакція пацієнта на препарат, слід утримуватися 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, пропафенон, токаїнід);
- бета-блокаторів (наприклад бісопролол, пропранолол);
- блокаторів кальцієвих каналів (наприклад дилтіазем, ніфедипін, верапаміл, німодипін, ісрадипін, нікардипін, нисолпідин);
- серцевих глікозидів (дигітоксин, дигоксин);
- протиепілептичних, протисудомних препаратів (наприклад фенітоїн, карбамазепін);
- психотропних препаратів – антипсихотичних засобів (наприклад галоперидол, арипіпразол), трициклічних антидепресантів (наприклад амітриптилін, нортриптилін), анксиолітиків і снодійних засобів (наприклад діазепам, бензодіазепіни, зопіклон, золпідем), барбітуратів;
- антитромботичних засобів (антагоністів вітаміну K), непрямих антикоагулянтів; рекомендується контролювати протромбіновий 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);
- глюкокортикостероїдів (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, тіазолідиндіони);
- імуносупресивних препаратів (наприклад циклоспорин, сиролімус, такролімус);
- цитостатиків (наприклад імаїніб, ерлотиніб, іринотекан);

- лозартану;
- метадону, наркотичних аналгетиків;
- празиквантелу;
- хініну;
- рилузолу;
- селективних антагоністів 5-НТЗ рецепторів (наприклад ондансетрон);
- статинів, що метаболізуються СУР 3А4 (наприклад симвастатин);
- теофіліну;
- сечогінних засобів (наприклад еплеренон).

Інші взаємодії.

При сумісному застосуванні рифампіцину з:

- атоваквоном – 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 ушкодження печінки, у тому числі з летальними 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 летальності;
- клозапіном, флекаїнідом – збільшується токсична дія на кістковий мозок;
- препаратами парааміносаліцилової кислоти, що містять бентоніт (алюмінію гідроксид) – 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 В₁₂ 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*), грамположитивних коків (стафілококів, стрептококів), паличок сибірки, кластрій тощо. 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. anthracis*, *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.* тощо) – 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 у травному тракті, біодоступність при прийомі натще становить 95 %. При прийомі під час їжі біодоступність знижується. Створює ефективні концентрації у мокротинні, слині, назальному секреті, легенях, плевральному та перитонеальному ексудатах, нирках, печінці. Добре проникає всередину клітин. Проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, при туберкульозному менінгіті виявляється у спинномозковій рідині в ефективних концентраціях. Проникає крізь плаценту та грудне молоко. 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 тривалий час зберігати концентрацію в кавернах. Метаболізується у печінці з утворенням активного метаболіту. Період напіввиведення – 3-5 годин. З організму виводиться переважно з жовчю та сечею, у незначній кількості – з фекаліями.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули з кришечкою та корпусоморанжево-червоного кольору, що містять порошок цегляного або цегляно-червоного кольору з білими вкрапленнями.

Термін придатності. 2 роки.

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

Упаковка. По 10 капсул у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки у пачці; по 1000 капсул у контейнерах пластикових.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.