

00706-2017

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рифампицин-Белмед, 150 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая капсула содержит действующее вещество: рифампицин – 150 мг.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, кармуазин E122,

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Капсулы твердые желатиновые красного цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Рифампицин показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 6 лет для лечения следующих инфекций:

- туберкулез всех форм и локализаций в составе комбинированной терапии;
- лепра (в комбинации с дапсоном и клофазимином – мультибациллярные типы заболевания);
- инфекционные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами (в случаях резистентности к другим антибиотикам и в составе комбинированной противомикробной терапии; после исключения диагноза туберкулеза и лепры);
- бруцеллез – в составе комбинированной терапии с антибиотиком группы тетрациклинов (доксациклином).

Препарат, Рифампицин-Белмед применяется также для профилактики менингококкового менингита у лиц, находившихся в тесном контакте с заболевшими менингококковым менингитом и у бациллоносителей *Neisseria meningitidis*.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Для лечения туберкулеза комбинируют, как минимум, с одним противотуберкулезным средством (изониазид, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин). Взрослым с массой тела менее 50 кг – 450 мг/сут, 50 кг и более – 600 мг/сут.

При туберкулезном менингите, диссеминированном туберкулезе, поражении позвоночника с неврологическими проявлениями, при сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией общая продолжительность лечения – 9 мес, препарат применяется ежедневно, первые 2 мес в сочетании с изониазидом, пиразинамидом и этамбутолом (или стрептомицином), 7 мес – в сочетании с изониазидом.

В случае легочного туберкулеза и обнаружения микобактерий в мокроте, применяют следующие 3 схемы (все продолжительностью 6 мес):

1. Первые 2 мес – как указано выше; 4 мес – ежедневно, в сочетании с изониазидом.
2. Первые 2 мес – как указано выше; 4 мес – в сочетании с изониазидом, 2-3 раза в течение каждой недели.
3. На протяжении всего курса – прием в сочетании с изониазидом, пиразинамидом и этамбутолом (или стрептомицином) 3 раза в течение каждой недели. В тех случаях, когда противотуберкулезные препараты применяют 2-3 раза в неделю (а также в случае обострений заболевания или неэффективности терапии), прием их должен осуществляться под контролем медицинского персонала.

Для лечения мультибациллярных типов лепры (погранично-лепроматозного, лепроматозного и пограничного) 600 мг 1 раз в месяц в комбинации с дапсоном (100 мг 1 раз в сутки) и клофазимином (50 мг 1 раз в сутки+300 мг 1 раз в месяц). Минимальная продолжительность лечения – 2 года.

Для лечения малобациллярных типов лепры (туберкулоидного и погранично-туберкулоидного) 600 мг 1 раз в месяц, в комбинации с дапсоном – 100 мг (1-2 мг/кг) 1 раз в сутки. Продолжительность лечения – 6 мес.

Для лечения инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными микроорганизмами, назначают в комбинации с другими противомикробными средствами. Суточная доза для взрослых – 0,6-1,2 г. Кратность приема – 2 раза в сутки.

Для лечения бруцеллеза – 900 мг/сут однократно, утром натощак, в комбинации с доксициклином; средняя продолжительность лечения – 45 дней.

Для профилактики менингококкового менингита – 2 раза в сутки каждые 12 ч в течение 2 сут. Разовые дозы для взрослых – 600 мг.

Особые группы пациентов*Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью*

Пациентам с нарушениями выделительной функции почек и сохранной функцией печени коррекция дозы требуется только в том случае, когда она превышает 600 мг/сут.

Пациентам с нарушением функции печени не следует превышать суточную дозу 8 мг/кг.

00706-2017

Лица пожилого возраста (в возрасте от 65 лет)

У пожилых пациентов почечная экскреция рифампицина снижается пропорционально физиологическому снижению почечной функции; конечный период полувыведения из сыворотки аналогичен таковому у молодых пациентов, из-за компенсаторного увеличения печеночной экскреции. Однако, поскольку в одном исследовании рифампицина у пожилых пациентов было отмечено повышение его уровня в крови, следует соблюдать осторожность при применении рифампицина у таких пациентов, особенно при наличии признаков нарушения функции печени.

Дети

Для лечения туберкулеза комбинируют, как минимум, с одним противотуберкулезным средством (изониазид, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин). Детям - 10-20 мг/кг в сут; максимальная суточная доза – 600 мг.

При туберкулезном менингите, диссеминированном туберкулезе, поражении позвоночника с неврологическими проявлениями, при сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией общая продолжительность лечения – 9 мес, препарат применяется ежедневно, первые 2 мес в сочетании с изониазидом, пиразинамидом и этамбутолом (или стрептомицином), 7 мес – в сочетании с изониазидом.

В случае легочного туберкулеза и обнаружения микобактерий в мокроте, применяют следующий 3 схемы (все продолжительностью 6 мес):

1. Первые 2 мес – как указано выше; 4 мес – ежедневно, в сочетании с изониазидом.
2. Первые 2 мес – как указано выше; 4 мес – в сочетании с изониазидом, 2-3 раза в течение каждой недели.
3. На протяжении всего курса – прием в сочетании с изониазидом, пиразинамидом и этамбутолом (или стрептомицином) 3 раза в течение каждой недели. В тех случаях, когда противотуберкулезные препараты применяют 2-3 раза в неделю (а также в случае обострений заболевания или неэффективности терапии), прием их должен осуществляться под контролем медицинского персонала.

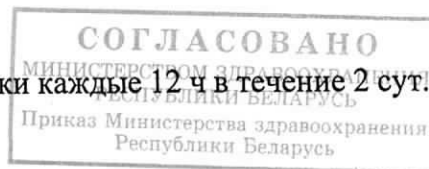
Для лечения мультибациллярных типов лепры (погранично-лепроматозного, лепроматозного и пограничного) 10 мг/кг, 1 раз в месяц в комбинации с дапсоном (1-2 мг/кг/сут) и клофазимином (50 мг через день+200 мг 1 раз в месяц). Минимальная продолжительность лечения – 2 года.

Для лечения малобациллярных типов лепры (туберкулоидного и погранично-туберкулоидного) 10 мг/кг 1 раз в месяц, в комбинации с дапсоном – 1-2 мг/кг/сут. Продолжительность лечения – 6 мес.

Для лечения инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными микроорганизмами, назначают в комбинации с другими противомикробными средствами. Суточная доза для детей – 10-20 мг/кг. Кратность приема – 2 раза в сутки.

Для профилактики менингококкового менингита – 2 раза в сутки каждые 12 ч в течение 2 сут.
Разовые дозы для детей – 10 мг/кг

НД РБ
00706-2017



Носители менингококковой инфекции: доза не должна превышать 600 мг/доза.

Способ применения

Внутрь, натощак, за 30 мин до еды или через 2 часа после еды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к рифампицину, другим рифамицинам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- желтуха (в том числе механическая);
- недавно перенесенный (менее 1 года) инфекционный гепатит;
- выраженные нарушения функции почек;
- детский возраст до 6 лет;
- применение в комбинации с саквинавиром/ритонавиром (см. раздел 4.5);
- применение в комбинации с лекарственными препаратами, на которые сильно влияет способность рифампицина индуцировать ферменты, метаболизирующие лекарственные средства, такими как луразидон, софосбувир, антиретровирусные препараты (каботегравир, фостемсавир и ленакапавир) (см. раздел 4.5);
- во время беременности и в период лактации (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Развитие резистентности

Монотерапия туберкулеза рифампицином часто сопровождается развитием устойчивости возбудителя к антибиотику, поэтому его следует сочетать с другими противотуберкулезными средствами. При лечении нетуберкулезных инфекций возможно быстрое развитие резистентности микроорганизмов; этот процесс можно предупредить, если комбинировать рифампицин с другими химиотерапевтическими средствами.

В случае профилактического применения у бациллоносителей менингококка необходим строгий контроль за состоянием здоровья пациентов для того, чтобы своевременно выявить симптомы заболевания в случае возникновения резистентности к рифампицину.

Влияние на результаты лабораторных тестов

Введение лекарственного препарата может сопровождаться окрашиванием мочи, кала, слюны, пота, слезной жидкости, контактных линз в красный цвет. Мягкие контактные линзы могут быть необратимо окрашены (см. раздел 4.8).

Мониторинг состояния пациента

Лечение рифампицином должно проводиться под тщательным врачебным наблюдением. При развитии тромбоцитопении, пурпуры, гемолитической анемии, почечной недостаточности и других серьезных нежелательных реакций прием рифампицина прекращают.

Пациентов следует осматривать не реже одного раза в месяц во время терапии и специально опрашивать о симптомах, связанных с побочными реакциями.

00705-2017

При назначении препарата пациентам следует сообщить о признаках и симптомах и тщательно наблюдать за их состоянием на предмет кожных реакций. При появлении признаков и симптомов, указывающих на эти реакции, капсулы рифампицина следует немедленно отменить и рассмотреть альтернативное лечение (при необходимости). Большинство этих реакций возникало в течение от 2 дней до 2 месяцев после начала лечения; время до начала может варьироваться в зависимости от состояния.

При длительном применении лекарственного препарата необходимо контролировать картину крови в связи с возможностью развития лейкопении. Проведение базовых исследований у детей не требуется, за исключением случаев, когда известно осложняющее состояние или есть клинические подозрения. Всем пациентам с отклонениями от нормы следует провести последующие обследования, включая лабораторные исследования, при необходимости.

Гепатотоксичность

Лечение лекарственным препаратом следует начинать после исследования функции печени. У взрослых пациентов, получающих лечение туберкулеза рифампицином, необходимо провести исходные измерения активности печеночных ферментов, концентрации билирубина и креатинина в крови, общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов. При нарастающих явлениях нарушения функции печени применение лекарственного препарата следует прекратить.

Случаи лекарственного поражения печени, включая летальные (особенно при использовании в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами), были зарегистрированы у пациентов, лечившихся рифампицином, с началом от нескольких дней до нескольких месяцев после начала лечения. Признаки и симптомы включают повышение показателя активности ферментов печени в сыворотке, холестатическую желтуху, гепатит, гепатотоксичность, гепатоцеллюлярное повреждение и смешанное поражение печени. Большинство пациентов выздоравливали после прекращения лечения рифампицином; тем не менее, может наблюдаться прогрессирование до острой печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени. Механизм поражения печени, вызванного рифампицином, четко не выяснен, но данные указывают либо на иммуноаллергический механизм, либо на прямую токсичность продуктов метаболизма. Пациентов следует предупредить о необходимости обратиться к врачу в случае появления симптомов, указывающих на поражение печени. У таких пациентов прием рифампицина следует прекратить и оценить функцию печени. Рифампицин не следует назначать повторно пациентам с эпизодом поражения печени во время лечения рифампицином, для которого не установлена другая причина поражения печени.

Гипербилирубинемия

У некоторых пациентов гипербилирубинемия может возникать в первые дни лечения. Это является результатом конкуренции между рифампицином и билирубином за печеночную экскрецию. Единичный отчет, показывающий умеренное повышение уровня билирубина и/или трансаминаз, сам по себе не является показанием к прерыванию лечения; решение следует принимать после повторных анализов, отмечая динамику изменений уровня и учитывая их в совокупности с клиническим состоянием пациента.

Гиперчувствительность

В связи с возможностью развития иммунологической реакции, включая анафилаксию (см. раздел 4.8), при прерывистой терапии (реже 2–3 раз в неделю), пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. Пациентов следует предостеречь от прерывания лечения.

Во время лечения противотуберкулезными препаратами наблюдались тяжелые системные реакции гиперчувствительности, включая летальные случаи, такие как синдром лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) (см. раздел 4.8). Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности, такие как лихорадка, лимфаденопатия или биологические отклонения (включая эозинофилию, нарушения функции печени), могут присутствовать даже при отсутствии сыпи. При наличии таких признаков или симптомов рекомендовать пациенту немедленно обратиться к врачу. Прием капсул рифампицина следует прекратить, если не удастся установить альтернативную этиологию признаков и симптомов.

Индукция ферментов

Рифампицин обладает свойствами индукции ферментов, которые могут усиливать метаболизм эндогенных субстратов, включая гормоны надпочечников, гормоны щитовидной железы и витамин D. В отдельных случаях сообщалось об обострении порфирии, связанном с приемом рифампицина.

Капсулы рифампицина являются хорошо изученным и мощным индуктором ферментов и переносчиков лекарственных препаратов, метаболизирующих лекарственные препараты, и, следовательно, могут снижать или повышать воздействие, безопасность и эффективность сопутствующего лекарственного препарата (см. раздел 4.5). Поэтому потенциальные лекарственные взаимодействия следует учитывать при начале или прекращении лечения рифампицином.

Тромботическая микроангиопатия

При применении капсул рифампицина были зарегистрированы случаи тромботической микроангиопатии (ТМА), проявляющейся тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) или гемолитико-уремическим синдромом (ГУС), включая летальные случаи. Если у пациента, принимающего капсулы рифампицина, появляются лабораторные или клинические признаки, связанные с ТМА, лечение следует прекратить и провести тщательное обследование на ТМА, включая количество тромбоцитов, функцию почек, сывороточную лактатдегидрогеназу (ЛДГ) и мазок крови на шистогиты (фрагментацию эритроцитов). Необходимо провести определение активности ADAMTS13 и антител к ADAMTS13. Если уровень антител к ADAMTS13 повышен в сочетании с низкой активностью ADAMTS13, лечение капсулами рифампицина не следует возобновлять, а пациентам следует назначить соответствующее лечение (рассмотреть возможность плазмафереза).

Парадоксальная лекарственная реакция

При лечении противотуберкулезными средствами, включающими рифампицин, может наблюдаться парадоксальная лекарственная реакция. После первоначального улучшения состояния при туберкулезе на фоне терапии капсулами рифампицина симптомы могут снова обостриться. У пациентов, подвергшихся лечению, наблюдалось клиническое или рентгенологическое ухудшение существующих туберкулезных поражений или появление новых очагов. Парадоксальная лекарственная реакция при лечении туберкулеза (ТБ) относится к таким явлениям, как увеличение теней на рентгенограммах грудной клетки, появление новых теней, плевральный выпот и опухшие или увеличенные лимфатические узлы.

средостения или шейные лимфатические узлы после начала лечения, несмотря на уменьшение или отрицательную активность туберкулезных бактерий в мокроте. Такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев после начала противотуберкулезной терапии. Посевы обычно отрицательные, и такие реакции обычно не указывают на неэффективность лечения. Причина этой парадоксальной реакции до сих пор неясна, но предполагается, что одной из возможных причин является чрезмерная иммунная реакция. При подозрении на парадоксальную реакцию следует начать симптоматическую терапию для ее подавления, если необходимо. Если после начала лечения наблюдается ухудшение течения туберкулеза или наблюдается появление новых симптомов туберкулеза, то решение о продолжении приема должно приниматься на основе тестов на чувствительность к лекарственным препаратам или других мер. Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью при ухудшении симптомов. Возникающие симптомы обычно характерны для пораженных тканей. Возможные общие симптомы включают кашель, лихорадку, усталость, одышку, головную боль, потерю аппетита, снижение массы тела или слабость (см. раздел 4.8).

Тяжелые кожные нежелательные реакции

Тяжелые кожные нежелательные реакции (ТКР), включая синдром Стивена-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), которые могут быть опасными для жизни или смертельными, были зарегистрированы с неизвестной частотой в связи с лечением капсулами рифампицина.

Влияние на пероральные контрацептивы

Рифампицин снижает эффект пероральных контрацептивов, поэтому пациентам рекомендуется использовать дополнительные средства предохранения (см. разделы 4.5, 4.6).

К-зависимая коагулопатия

Рифампицин может вызывать витамин К-зависимую коагулопатию и сильное кровотечение (см. раздел 4.8). Пациентам с особым риском кровотечения рекомендуется мониторинг возникновения коагулопатии. При необходимости следует рассмотреть возможность дополнительного приема витамина К (дефицит витамина К, гипопротромбинемия).

Заболевания легких

Имелись сообщения об интерстициальном заболевании легких (ИЛЗЛ) или пневмоните у пациентов, принимавших капсулы рифампицина для лечения туберкулеза (см. раздел 4.8). ИЛЗ/пневмонит является потенциально фатальным заболеванием. Для подтверждения диагноза ИЛЗ/пневмонита необходимо провести тщательное обследование всех пациентов с острым началом и/или необъяснимым ухудшением легочных симптомов (одышка, сопровождающаяся сухим кашлем) и лихорадкой. При диагностике ИЛЗ/пневмонита прием капсул рифампицина следует окончательно прекратить в случае тяжелых проявлений (дыхательная недостаточность и острый респираторный дистресс-синдром) и при необходимости начать соответствующее лечение.

Почечная или печеночная недостаточность

00706-2017

Следует соблюдать осторожность при почечной недостаточности, если доза > 600 мг/сут.

Пациентам с нарушением функции печени рифампицин следует назначать только в случае необходимости, с осторожностью и под тщательным медицинским наблюдением. Таким пациентам рекомендуются более низкие дозы рифампицина и тщательный мониторинг функции печени, особенно сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ) и сывороточной аспартатаминотрансферазы (АСТ), следует проводить первоначально до начала терапии, еженедельно в течение двух недель, затем каждые две недели в течение следующих шести недель. При появлении признаков гепатоцеллюлярного повреждения рифампицин следует отменить.

Рифампицин также следует отменить при появлении клинически значимых изменений функции печени. Следует рассмотреть необходимость применения других форм противотуберкулезной терапии и смены режима лечения. Необходимо срочно обратиться за консультацией к специалисту по лечению туберкулеза. Если рифампицин назначается повторно после восстановления функции печени, функцию печени следует контролировать ежедневно.

Пациентам с нарушением функции печени, пожилым пациентам, пациентам с истощением и, возможно, детям младше двух лет следует проявлять особую осторожность при назначении схем лечения, в которых изониазид будет применяться одновременно с рифампицином. Если у пациента нет признаков предшествующего заболевания печени и функция печени была нормальной до начала лечения, повторные печеночные пробы следует проводить только при появлении лихорадки, рвоты, желтухи или другого ухудшения состояния пациента.

Вспомогательные вещества

Капсулы Рифампицина-Белмед содержат лактозу. Поэтому данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Лекарственный препарат содержит азокраситель кармуазин Е-122, который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

При одновременном применении рифампицина с комбинацией саквинавира/ритонавира потенциал гепатотоксичности увеличивается. Поэтому одновременное применение рифампицина с саквинвиром/ритонавиром противопоказано (см. раздел 4.3).

При одновременном применении рифампицина с галотаном или изониазидом потенциал гепатотоксичности увеличивается. Следует избегать одновременного применения рифампицина и галотана.

Пациентов, принимающих рифампицин и изониазид, следует тщательно контролировать на

предмет гепатотоксичности.

Следует избегать одновременного применения рифампицина с другими антибиотиками, вызывающими витамин К-зависимую коагулопатию, такими как цефазолин (или другие цефалоспорины с N-метилтиотетразолом в боковой цепи), поскольку это может привести к серьезным нарушениям коагуляции, которые могут привести к летальному исходу (особенно в высоких дозах).

Потенциально опасные лекарственные взаимодействия

Рифампицин может вызывать потенциально опасные лекарственные взаимодействия со следующими лекарственными средствами: непрямыми антикоагулянтами (кумарины), антидиабетические лекарственные препараты (хлорпропамид, толбутамид), сердечные гликозиды (дигитоксин, дигоксин), клофибрат, антиаритмические лекарственные препараты (дизопирамид, пирменол, хинидин, мексилетин, токаинид, пропафенон), кортикостероиды, противосудорожные средства (фенитоин), антибактериальные лекарственные препараты (хлорамфеникол, кларитромицин, дапсон, доксициклин, фторхинолоны, телитромицин), противогрибковые лекарственные препараты (кетоконазол, итраконазол, вориконазол), противовирусные (индинавир, нелфинавир, атазанавир, лопинавир, невирапин), ондансетрон, хинины, симвастатин, теофиллин, трициклические антидепрессанты (амитриптилин, нортриптилин), цитотоксические лекарственные препараты (иматиниб), диуретики (эплеренон), иммунодепрессанты (циклоsporин, сиролимус, такролимус), иринотекан, гормоны щитовидной железы (левотироксин), лозартан, анальгетики (метадон, наркотические анальгетики), барбитураты, бета-адреноблокаторы (бисопролол, пропранолол), антипсихотические средства (галоперидол, арипипразол), седативные и снотворные лекарственные препараты (диазепам, бензодиазепины, зопиклон, золпидем), блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем, нифедипин, верапамил, нимодипин, никардипин, исрадипин, нисолдипин), антагонисты гормонов (антиэстрогены, например, тамоксифен, торемифен, гестинон), празиквантел, рилузол, селективные антагонисты 5-HT₃ рецепторов (ондансетрон), противовирусные (саквинавир, индинавир, эфавиренз, ампренавир, нелфинавир, атазанавир, лопинавир, невирапин).

Влияние рифампицина на другие лекарственные средства

Рифампицин является хорошо изученным и мощным индуктором ферментов и транспортных белков, участвующих в метаболизме лекарственных средств. Ферменты и переносчики, на которые, как сообщается, влияет рифампицин, включают цитохромы P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 3A4, УДФ-глюкуронилтрансферазы (UGT), сульфотрансферазы, карбоксилэстеразы и переносчики, включая Р-гликопротеин (P-gp) и белок 2, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2). Большинство лекарственных средств являются субстратами для одного или нескольких из этих ферментных или транспортных путей, и эти пути могут быть индуцированы рифампицином одновременно. Следовательно, рифампицин может ускорять метаболизм и снижать активность некоторых одновременно принимаемых препаратов или повышать активность одновременно принимаемого пролекарства (когда требуется метаболическая активация), а также могут продлеваться клинически значимые лекарственные взаимодействия со многими препаратами и среди многих классов препаратов. Для поддержания оптимальных терапевтических уровней в крови может потребоваться корректировка доз препаратов в начале или после прекращения одновременного приема рифампицина.

Рифампицин противопоказан к приему с лекарственными препаратами, на которые сильно влияет его способность индуцировать ферменты, метаболизирующие лекарственные средства,

такие как луразидон, софосбувир, антиретровирусные препараты (каботегравир, фостемсавир и ленакапавир). Значительное снижение их концентрации в плазме крови наблюдается из-за сильной индукции CYP3A4, Р-гликопротеина, UGT1A1 рифампицином, что может привести к потере их терапевтической эффективности (см. раздел 4.3).

Луразидон: было показано, что рифампицин в дозе 600 мг снижает AUC луразидона на 81%. Следовательно, можно ожидать значительного снижения экспозиции луразидона при одновременном применении луразидона с индуктором CYP3A4, таким как рифампицин (см. раздел 4.3).

Эналаприл: рифампицин снижает экспозицию активного метаболита эналаприла. Дозу следует корректировать, если это необходимо в зависимости от клинического состояния пациента.

Противовирусные препараты для лечения гепатита С (например, даклатасвир, симепревир, софосбувир, телапревир): следует избегать одновременного применения противовирусных препаратов для лечения гепатита С и рифампицина.

Морфин: рифампицин может снижать концентрацию морфина в плазме. Следует контролировать анальгетический эффект морфина и корректировать его дозы во время и после лечения рифампицином.

Клопидогрел: рифампицин увеличивает экспозицию активного метаболита. Рифампицин сильно индуцирует CYP2C19, что приводит как к повышению уровня активного метаболита клопидогрела, так и к ингибированию тромбоцитов, что, в частности, может потенцировать риск кровотечения. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения клопидогрела и рифампицина.

Дапсон: также было показано, что рифампицин увеличивает клиренс дапсона и выработку гидроксиламинового метаболита дапсона, что может увеличить риск метгемоглобинемии, гемолитической анемии, агранулоцитоза и гемолиза.

Системные гормональные контрацептивы, включая эстрогены и прогестагены: рифампицин ускоряет метаболизм эстрогенов и гестагенов и снижает системную экспозицию оральных контрацептивов (уменьшается контрацептивный эффект пероральных контрацептивов) (см. разделы 4.4, 4.6). Пациенткам, принимающим оральные контрацептивы, следует рекомендовать использовать альтернативные, негормональные средства контрацепции во время терапии рифампицином.

Мифепристон: было показано, что рифампицин снижает AUC мифепристона в 6,3 раза, а его метаболитов 22-гидроксимифепристона и N-деметилмифепристона – в 20 и 5,9 раза соответственно. Следовательно, можно ожидать снижения эффективности при одновременном применении мифепристона с мощным индуктором CYP, таким как рифампицин.

Противодиабетические препараты (например, хлорпропамид, толбутамид, производные сульфонилмочевины, розиглитазон): диабет может стать труднее контролировать.

Противогрибковые препараты (например, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, каспофунгин): одновременное применение кетоконазола и рифампицина привело к снижению сывороточной концентрации обоих препаратов. После двух недель повторного введения рифампицина минимальные уровни каспофунгина были на 30% ниже, чем у взрослых, получавших только каспофунгин.

ПАСК: если в схему лечения включены и парааминосалициловая кислота (ПАСК), и рифампицин, их следует вводить с интервалом не менее восьми часов для обеспечения удовлетворительных уровней в крови, т.к. возможно нарушение абсорбции.

00706-2017

Влияние других лекарственных средств на рифампицин

Антациды, наркотические анальгетики, антихолинергические лекарственные препараты и кетоконазол снижают (в случае одновременного приема внутрь) биодоступность рифампицина. Суточную дозу рифампицина следует принимать не менее чем за 1 час до приема антацидов.

Парацетамол: одновременный прием парацетамола с рифампицином может увеличить риск гепатотоксичности.

Другие лекарственные взаимодействия с рифампицином

Атовакуон: при одновременном приеме двух препаратов наблюдалось снижение концентрации атовакуона и повышение концентрации рифампицина.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Изониазид и/или пиразинамид повышают частоту и тяжесть нарушений функции печени в большей степени, чем при назначении одного рифампицина, у больных с предшествующим заболеванием печени.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Рифампицин снижает эффект пероральных контрацептивов, поэтому пациентам рекомендуется использовать дополнительные средства предохранения (см. раздел 4.5).

Беременность

Противопоказано применение Рифампицина во время беременности (см. раздел 4.3).

Показано, что рифампицин в очень высоких дозах оказывает тератогенное действие на животных. Хорошо контролируемых исследований применения рифампицина у беременных женщин не проводилось. Хотя сообщалось, что рифампицин проникает через плацентарный барьер и попадает в пуповинную кровь, влияние рифампицина, отдельно или в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами, на плод человека неизвестно.

Применение рифампицина в течение последних нескольких недель беременности может вызвать послеродовые кровотечения у матери и ребенка, при которых может быть показано лечение витамином К₁.

Лактация

Противопоказано применение Рифампицина в период лактации (см. раздел 4.3.).

Рифампицин выделяется с грудным молоком.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с

механизмами

Исследования влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Однако следует учитывать возможные нежелательные реакции препарата, которые могут ухудшать реакцию пациента (см. раздел 4.8), потенциально влияя на способность управлять транспортным средством или работать с механизмами.

Пациентам следует рекомендовать воздерживаться от всех видов деятельности, требующих повышенного внимания, быстрой психической и двигательной реакции.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, которые могут развиваться во время лечения классифицированы в соответствии со следующей частотой встречаемости: очень часто ($> 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Реакции, возникающие как при ежедневном, так и при прерывистом режиме дозирования, включают:

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Частота неизвестна	Псевдомембранозный колит, грипп
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Тромбоцитопения с пурпурой или без нее (обычно связана с прерывистой терапией, но является обратимой, если прекратить прием препарата сразу же при появлении пурпуры)
	Нечасто	Лейкопения
	Частота неизвестна	Тромботическая микроангиопатия, включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру/гемолитико-уремический синдром; диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови; эозинофилия; агранулоцитоз; гемолитическая анемия; нарушения свертываемости крови, зависящие от витамина К.
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Анафилактическая реакция
Эндокринные нарушения	Частота неизвестна	Надпочечниковая недостаточность (наблюдалась у пациентов с диагностированной нарушенной функцией)

00705-2017	надпочечников)	
Нарушения метаболизма и питания	Частота неизвестна	Снижение аппетита
Психические нарушения	Частота неизвестна	Психотические расстройства
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, головокружение
	Частота неизвестна	Кровоизлияние в мозг и летальные исходы были зарегистрированы при продолжении или возобновлении приема рифампицина после появления пурпуры
Нарушения со стороны органа зрения	Частота неизвестна	Изменение цвета слезной жидкости
Нарушения со стороны сосудов	Частота неизвестна	Сосудистый шок, приливы, васкулит, кровотечение
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Частота неизвестна	Одышка, хрипы, изменение цвета мокроты, интерстициальное заболевание легких (включая пневмонит)
Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Тошнота, рвота
	Нечасто	Диарея
	Частота неизвестна	Желудочно-кишечные расстройства, дискомфорт в животе, изменение цвета зубов (которое может быть постоянным)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Частота неизвестна	Лекарственное поражение печени (включая летальные случаи, особенно при применении в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами), гепатит, гипербилирубинемия (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Частота неизвестна	Многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН),

00705-2017

		лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), острый генерализованный экзантематозный, пустулез (ОГЭП) (см. раздел 4.4), кожная реакция, зуд, зудящая сыпь, крапивница, аллергический дерматит, пемфигоид, изменение цвета пота
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Частота неизвестна	Мышечная слабость, миопатия, боль в костях
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Частота неизвестна	Острое повреждение почек, обычно обусловленное некрозом почечных канальцев или тубулоинтерстициальным нефритом, хроматурия
Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния	Частота неизвестна	Послеродовое кровотечение, фетоматеринское кровотечение
Нарушение со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Частота неизвестна	Нарушение менструального цикла
Врожденные, семейные и генетические нарушения	Частота неизвестна	Порфирия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Лихорадка, озноб
	Часто	Парадоксальная лекарственная реакция (рецидив или появление новых симптомов туберкулеза, физических и рентгенологических признаков у пациента, у которого ранее наблюдалось улучшение при соответствующем противотуберкулезном лечении, называется парадоксальной реакцией, которая диагностируется после исключения несоблюдения пациентом режима лечения, лекарственной устойчивости, побочных эффектов противотуберкулезной терапии, вторичных бактериальных/грибковых инфекций).*
	Частота неизвестна	Отек

Лабораторные и инструментальные данные	0070Б-2017 Часто	Повышение аспаратаминотрансферазы, повышение активности аланинаминотрансферазы
	Частота неизвестна	Снижение артериального давления, повышение уровня креатинина в крови, повышение активности печеночных ферментов

*Частота парадоксальной лекарственной реакции: более низкая частота составляет 9,2% (53/573) (данные за период с октября 2007 г. по март 2010 г.), а более высокая частота составляет 25% (19/76) (данные за период с 2000 г. по 2010 г.).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка рифампицином может вызывать спутанность сознания, отек легких, судороги, тошноту, рвоту, диарею, сонливость, увеличение печени, желтуха, повышение уровня билирубина, показателя активности печеночных трансаминаз в плазме крови; коричнево-красное или оранжевое окрашивание кожи, мочи, слюны, пота, слез и фекалий пропорционально принятой дозе лекарственного препарата. У детей также отмечались отеки лица или периорбитальной области.

В некоторых случаях со смертельным исходом сообщалось о гипотензии, синусовой тахикардии, желудочковой аритмии, судорогах и остановке сердца.

Минимальная острая летальная или токсическая доза точно не установлена. Однако сообщалось о нефатальных острых передозировках у взрослых при дозах от 9 до 12 г рифампицина. Смертельные острые передозировки у взрослых были зарегистрированы при дозах от 14 до 60 г. В некоторых случаях летальных и нелетальных случаев присутствовал алкоголь или злоупотребление алкоголем в анамнезе. Сообщалось о нелетальных передозировках у детей в возрасте от 1 до 4 лет при дозе 100 мг/кг за один-два приема.

Лечение

В случае передозировки необходимо прекращение приема лекарственного препарата, промывание желудка, назначение активированного угля, форсированный диурез. Для

купирования сильной тошноты и рвоты могут потребоваться противорвотные препараты. Гемодиализ может быть полезен некоторым пациентам. Симптоматическая терапия (специфического антидота нет).

00706-2017

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты активные в отношении микобактерий. Противотуберкулезные препараты. Антибиотики.

Код АТХ: J04AB02.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Рифампицин – активный бактерицидный противотуберкулезный препарат, обладающий особой активностью в отношении быстро растущих внеклеточных микроорганизмов, а также бактерицидным действием внутриклеточно. Нарушает синтез РНК в бактериальной клетке, ингибируя ДНК-зависимую РНК-полимеразу. В частности, он взаимодействует с бактериальной РНК-полимеразой, но не ингибирует фермент млекопитающих. Высокоактивен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, является противотуберкулезным средством I ряда.

Активен в отношении грамположительных бактерий (*Staphylococcus* spp, включая полирезистентные штаммы, *Streptococcus* spp., *Bacillus anthracis*, *Clostridium* spp.) и некоторых грамотрицательных бактерий (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Brucella* spp., *Legionella pneumophila*). Активен в отношении *Chlamydia trachomatis*, *Rickettsia prowazekii*, *Mycobacterium leprae*. Не действует на грибы.

Устойчивость к рифампицину развивается быстро. Перекрестной устойчивости с другими антибактериальными лекарственными препаратами (за исключением остальных рифампицинов) не выявлено.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Рифампицин быстро и полно всасывается в желудочно-кишечном тракте. Прием пищи уменьшает абсорбцию лекарственного препарата. При приеме внутрь натощак максимальная концентрация – 10 мкг/мл. Максимальная концентрация рифампицина в плазме крови достигается через 2–4 часа после приема внутрь натощак. Связывание с белками плазмы крови составляет 84–91 %. Биодоступность достигает 90–95 %.

Всасывание рифампицина снижается при приеме препарата с пищей.

Распределение

Быстро распределяется по органам и тканям (наибольшая концентрация в печени и почках), проникает в костную ткань, концентрация в слюне – 20 % от плазменной. Он присутствует в эффективных концентрациях во многих органах и биологических жидкостях, включая спинномозговую жидкость. Рифампицин примерно на 80% связан с белками. Большая часть несвязанной фракции не ионизирована и поэтому свободно диффундирует в тканях.

Кажущийся объем распределения – 1,6 л/кг у взрослых и 1,1 л/кг у детей.

Через гематоэнцефалический барьер проникает только в случае воспаления мозговых оболочек. Проникает через плаценту (концентрация в плазме плода – 33 % от концентрации в

плазме матери) и выделяется с грудным молоком (вскармливаемые грудным молоком дети получают не более 1 % от терапевтической дозы лекарственного препарата).

Биотрансформация

Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активного метаболита 25-О-диацетилрифампицина. Является ауотиндуктором – ускоряет свой метаболизм в печени, в результате чего системный клиренс – 6 л/ч после приема первой дозы, возрастает до 9 л/ч после повторного приема. При приеме внутрь вероятна также индукция и ферментов стенки кишечника.

Элиминация

Период полувыведения после приема внутрь 300 мг – 2,5 ч, 600 мг – 3-4 ч, 900 мг – 5,1 ч.

Через несколько дней повторного приема биодоступность уменьшается и период полувыведения после многократного приема 600 мг укорачивается до 1-2 ч.

Выводится преимущественно с желчью, 80 % - в виде метаболита, почками – 20 %. Рифампицин подвергается постепенному деацетилированию, так что почти весь препарат в желчи находится в этой форме примерно через 6 часов. Этот метаболит сохраняет практически полную антибактериальную активность. Кишечная реабсорбция снижается за счет деацетилирования и облегчается выведение. После приема 150-900 мг лекарственного препарата количество рифампицина, выводящегося почками в неизменном виде, зависит от величины принятой дозы и составляет от 4 до 20 %.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушениями выделительной функции почек период полувыведения удлиняется только в тех случаях, когда дозы превышают 600 мг. Выводится при перитонеальном диализе и при гемодиализе.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени отмечается увеличение концентрации рифампицина в плазме крови и удлинение периода полувыведения.

5.3. Данные доклинической безопасности

Данные отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Магния карбонат основной, тяжелый

Кальция стеарат

Лактоза моногидрат

Состав капсулы твердой желатиновой:

Желатин

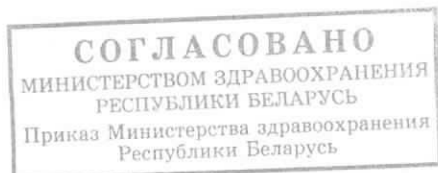
Титана диоксид E171

Кармуазин E122

Желтый хинолиновый E104

НД РБ

0070Б-2017



6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальном блистере для защиты от влаги при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке (блистере) из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Две контурные ячейковые упаковки (блистера) с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

РУП «Белмедпрепараты»

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30

тел.: (+375 17) 220 37 16

факс: (+375 17) 220 37 16

e-mail: medic@belmedpreparaty.com

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.



8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Рифампицин-Белмед доступна в государственном реестре зарегистрированных средств и на официальном сайте экспертной организации <https://www.rceth.by>.