

## **Состав**

*действующее вещество:* рифампицин;

1 капсула содержит 150 мг рифампицина (в пересчете на 100 % сухое вещество);

*вспомогательные вещества:* магния карбонат легкий, лактозы моногидрат, кальция стеарат.

В состав крышечки и корпуса капсулы входят красители желтый закат FCF (E 110), понсо 4R (E 124) и титана диоксид (E 171).

## **Лекарственная форма**

Капсулы.

*Основные физико-химические свойства:* твердые капсулы с крышечкой и корпусом оранжево-красного цвета, которые содержат порошок или массу в форме частично или полностью сформированного столбика от бледно-красного до коричнево-красного цвета с белыми вкраплениями.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противотуберкулезные средства. Антибиотики.

Код АТХ J04A B02.

## **Фармакодинамика**

Рифампицин является полусинтетическим антибиотиком группы рифамицина, противотуберкулезным препаратом I ряда. Обладает бактерицидным действием, механизм которого обусловлен ингибированием активности ДНК-зависимой РНК-полимеразы путем образования с ней комплексов, что приводит к снижению синтеза РНК микроорганизмов.

Рифампицин – антибиотик широкого спектра действия с наиболее выраженной активностью в отношении микобактерий туберкулеза.

Препарат активен в отношении атипичных микобактерий различных видов (за исключением *M. fortuitum*), грамположительных кокков (стафилококков, стрептококков), палочек сибирской язвы, клостридий.

Грамотрицательные кокки – *N. meningitidis* и *N. gonorrhoeae* (в том числе  $\beta$ -лактамазообразующие) чувствительны, однако быстро приобретают

устойчивость. Активен в отношении *H. influenzae* (в том числе устойчивых к ампициллину и хлорамфениколу), *H. ducreyi*, *B. pertussis*, *B. anthracis*, *L. monocytogenes*, *F. tularensis*, *Legionella pneumophila*, *Rickettsia prowazekii*, *Mycobacterium leprae*. Рифампицин обладает вирулицидным действием в отношении вируса бешенства, подавляет развитие рабического энцефалита.

Представители семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Stenothrophomonas* spp. и т.д.) – нечувствительны. Не действует на анаэробные микроорганизмы и грибы.

Устойчивость к рифампицину развивается быстро. Перекрестной устойчивости к другим противотуберкулезным средствам (за исключением остальных рифамицинов) не выявлено.

### **Фармакокинетика**

Рифампицин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, биодоступность при приеме натощак составляет 95 %. При приеме во время еды биодоступность снижается. Создает эффективные концентрации в мокроте, слюне, назальном секрете, легких, плевральном и перитонеальном экссудатах, почках, печени. Хорошо проникает внутрь клеток. Проникает сквозь гематоэнцефалический барьер, при туберкулезном менингите обнаруживается в спинномозговой жидкости в эффективных концентрациях. Проникает сквозь плаценту и обнаруживается в грудном молоке. Связывается с белками плазмы крови на 60-90 %, растворяется в липидах. Максимальная концентрация в крови наблюдается через 2 часа после приема натощак, через 4 часа – после еды. Терапевтическая концентрация препарата в организме поддерживается 8-12 часов (для высокочувствительных микроорганизмов – 24 часа). Рифампицин способен накапливаться в легочной ткани и длительное время сохранять концентрацию в кавернах. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита. Период полувыведения – 3-5 часов. Из организма выводится преимущественно с желчью и мочой, в незначительном количестве – с фекалиями.

### **Показания**

- В комплексной терапии:
- туберкулеза разной локализации, туберкулезного менингита, а также атипичных микобактериозов;
- инфекционно-воспалительных заболеваний нетуберкулезной природы, вызванных чувствительными к препарату возбудителями (в том числе тяжелых форм стафилококковой инфекции, лепры, легионеллеза,

бруцеллеза);

- бессимптомного носительства *N. meningitidis* для элиминации менингококков из носоглотки и профилактики менингококкового менингита.

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к рифампицину, другим рифамицинам или к другим компонентам препарата;
- тяжелые нарушения функций печени и почек;
- желтуха;
- недавно перенесенный (менее 1 года) инфекционный гепатит;
- тяжелая легочно-сердечная недостаточность;
- одновременное применение саквинавира/ритонавира.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Рифампицин является мощным индуктором микросомальных ферментов печени (цитохрома P450) и может повлечь потенциально опасные лекарственные взаимодействия. Совместное применение рифампицина с препаратами, которые также метаболизируются этой ферментной системой, может ускорить метаболизм и снизить активность этих препаратов, поэтому поддержка их оптимальной терапевтической концентрации в крови требует изменения дозирования этих лекарственных средств в начале применения рифампицина и после его отмены.

Рифампицин ускоряет метаболизм:

- антиаритмических препаратов (например, дизопирамид, мексилетин, хинидин, пропафенон, токаинид);
- бета-блокаторов (например, бисопролол, пропранолол);
- блокаторов кальциевых каналов (например, дилтиазем, нифедипин, верапамил, нимодипин, исрадипин, никардипин, нисолпидин);
- сердечных гликозидов (дигитоксин, дигоксин);
- противоэпилептических, противосудорожных препаратов (например, фенитоин, карбамазепин);
- психотропных препаратов – антипсихотических средств (например, галоперидол, арипипразол), трициклических антидепрессантов (например, amitриптилин, нортриптилин), анксиолитиков и снотворных средств (например, диазепам, бензодиазепины, зопиклон, золпидем), барбитуратов;

- антитромботических средств (антагонистов витамина К), не прямых антикоагулянтов: рекомендуется контролировать протромбиновое время ежедневно или так часто, как это необходимо для определения необходимой дозы антикоагулянта;
- противогрибковых препаратов (например, тербинафин, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол);
- противовирусных препаратов (например, саквинавир, индинавир, эфавиренц, ампренавир, нелфинавир, атазанавир, лопинавир, невирапин);
- антибактериальных препаратов (например, хлорамфеникол, кларитромицин, дапсон, доксициклин, фторхинолоны, телитромицин);
- кортикостероидов (для системного применения);
- антиэстрогенов (например, тамоксифен, торемифен, гестринон), системных гормональных контрацептивов, эстрогенов, гестагенов; пациенткам, применяющим пероральные контрацептивы, следует рекомендовать альтернативные, негормональные методы контрацепции во время терапии рифампицином;
- тиреоидных гормонов (например, левотироксин);
- клофибрата;
- пероральных противодиабетических средств (сульфонилмочевина и ее производные, например, хлорпропамид, толбутамид, тиазолидиндионы);
- иммуносупрессивных препаратов (например, циклоспорин, сиролимус, такролимус);
- цитостатиков (например, иматиниб, эрлотиниб, иринотекан);
- лозартана;
- метадона, наркотических анальгетиков;
- празиквантела;
- хинина;
- рилузола;
- селективных антагонистов 5-HT<sub>3</sub> рецепторов (например, ондансетрон);
- статинов, которые метаболизируются CYP 3A4 (например, симвастатин);
- теофиллина;
- мочегонных средств (например, эплеренон).

### Другие взаимодействия

При совместном применении рифампицина с:

- атоваквоном – снижается концентрация атоваквона и повышается концентрация рифампицина в сыворотке крови;
- кетоконазолом – снижаются концентрации в сыворотке крови обоих препаратов;

- эналаприлом – снижается концентрация в крови эналаприлата, активного метаболита эналаприла. В зависимости от клинического состояния возможна коррекция дозы эналаприла;
- антацидами – возможно снижение абсорбции рифампицина. Рифампицин следует принимать по меньшей мере за 1 час до приема антацидов;
- пробенецидом и ко-тримоксазолом – увеличение в крови уровня рифампицина;
- саквинавиром/ритонавиром – увеличивается риск гепатотоксичности. Такая комбинация противопоказана;
- сульфасалазином – снижается плазменная концентрация сульфапиридина, что может быть результатом нарушения бактериальной флоры кишечника, ответственной за превращение сульфасалазина в сульфапиридин и мезаламин;
- галотаном, изониазидом – увеличивается риск гепатотоксичности. Одновременного применения рифампицина и галотана следует избегать. Пациентам, получающим рифампицин и изониазид, следует тщательно следить за функцией печени;
- пиразинамидом – сообщалось о тяжелых повреждениях печени, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получавших в течение 2 месяцев ежедневно рифампицин и пиразинамид; такая комбинация возможна только при тщательном мониторинге и если потенциальная польза превышает риск гепатотоксичности и летального исхода;
- клозапином, флекаинидом – увеличивается токсичное действие на костный мозг;
- препаратами парааминосалициловой кислоты, содержащими бентонит (алюминия гидросиликат) – для обеспечения удовлетворительных концентраций этих препаратов в крови интервал между их приемом должен быть не менее 4 часов;
- ципрофлоксацином, кларитромицином – возможно повышение концентрации рифампицина в крови; сообщалось о случаях люпусподобного синдрома при одновременном приеме с рифампицином.

#### Лабораторные и диагностические тесты

В период лечения рифампицином не следует использовать бромсульфалеиновый тест, поскольку рифампицин изменяет параметры выведения бромсульфалеина, что может привести к ошибочным представлениям о нарушении этого показателя. Не следует также применять микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и витамина В12 в сыворотке крови.

Возможна перекрестная реактивность и ложно-положительные результаты при проведении скрининг-тестов на опиаты, которые проводятся с использованием KIMS-метода, методом количественного иммунологического анализа; рекомендуется применение контрольных тестов (например, газовая хроматография/масс-спектрометрия).

### **Особенности применения**

Применение рифампицина требует тщательного контроля врача.

В случае рецидива не рекомендуется назначать препарат без предварительных бактериологических тестов.

Монотерапия рифампицином туберкулеза часто приводит к развитию устойчивых форм микобактерий. Поэтому рифампицин следует принимать вместе с изониазидом, этамбутолом, пипразинамидом и другими противотуберкулезными средствами.

Рифампицин желателно применять в ежедневной, а не интермиттирующей схеме терапии для уменьшения риска развития тяжелых побочных реакций. При ежедневном приеме рифампицина его переносимость лучше, чем при интермиттирующем лечении.

Перед началом терапии следует определять уровень печеночных ферментов, билирубина, креатинина в крови, общую картину крови, включая количество тромбоцитов; при длительном приеме необходимо периодическое (желательно ежемесячное) исследование состава крови и функции печени, почек.

У некоторых пациентов в первые дни лечения может возникнуть гипербилирубинемия в результате конкуренции рифампицина и билирубина за печеночную экскрецию.

В случае развития гриппоподобного синдрома, неусложненного тромбоцитопенией, гемолитической анемией, бронхоспазмом, задышкой, шоком и почечной недостаточностью, у пациентов, которые лечатся препаратом по интермиттирующей схеме, следует рассмотреть возможность перехода на ежедневное применение. В этих случаях дозу следует увеличивать постепенно: в первый день назначать 150 мг, достигая нужной терапевтической дозы за 3-4 дня.

С особой осторожностью, только в случае крайней необходимости и под тщательным врачебным наблюдением рифампицин следует назначать пациентам с заболеваниями печени. Сообщалось о тяжелых проявлениях гепатотоксичности, иногда с летальным исходом, у пациентов с нарушениями

функции печени или у пациентов с нормальной функцией печени, одновременно принимавших другие гепатотоксические препараты. Этим пациентам рекомендуются низкие дозы рифампицина и тщательный контроль функции печени до начала лечения, еженедельно в течение первых двух недель, в дальнейшем – каждые две недели. При появлении признаков гепатоцеллюлярного повреждения рифампицин следует немедленно отменить. Терапию рифампицином также следует прекратить при появлении клинически значимых изменений функции печени.

При повторном применении рифампицина после нормализации функции печени ее контроль необходимо осуществлять ежедневно.

Умеренные нарушения функции печени обычно преходящие и не требуют отмены препарата. Возможно назначение аллохола, метионина, пиридоксина, витамина B12.

Особая осторожность рекомендуется при совместной терапии рифампицином и изониазидом пациентов с нарушениями функции печени, пожилых пациентов, пациентов, страдающих от недоедания.

При употреблении алкоголя в период лечения и при применении пациентами с алкоголизмом в анамнезе возрастает риск гепатотоксичности.

При нарушении схемы лечения, преднамеренном или случайном перерыве в приеме препарата, при интермиттирующей схеме терапии (менее 2-3 раз в неделю) возрастает риск развития серьезных реакций гиперчувствительности и других побочных реакций (анафилактический шок, гриппоподобный синдром, гемолитическая анемия, острая почечная недостаточность, тяжелые реакции со стороны кожи, пищеварительной системы). Пациенты должны быть предупреждены о последствиях прерывания лечения.

При возобновлении лечения следует рассмотреть возможность перехода на ежедневное применение препарата, начиная с малой дозы (150 мг/сутки), постепенно увеличивая ее до необходимой терапевтической. В течение этого переходного периода следует тщательно мониторировать функции почечной и гемопоэтической систем. Прием препарата следует немедленно прекратить при первых проявлениях почечной недостаточности, тромбоцитопенической пурпуры, гемолитической анемии. В дальнейшем применение препарата противопоказано.

Лечение антибактериальными препаратами, особенно при тяжелых заболеваниях у людей пожилого возраста, а также у ослабленных пациентов, детей, может привести к возникновению антибиотик-ассоциированной диареи,

колитов, в том числе псевдомембранозного колита. Поэтому при возникновении диареи во время или после лечения рифампицином необходимо исключить эти диагнозы, в том числе псевдомембранозный колит. При отсутствии необходимого лечения может развиваться токсический мегаколон, перитонит, шок.

Длительное применение антибактериальных препаратов может приводить к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов, грибков и развитию суперинфекции, требующей принятия соответствующих мер.

Во время лечения рифампицином женщинам репродуктивного возраста следует применять надежные методы контрацепции, поскольку прием рифампицина снижает надежность гормональных контрацептивов (рекомендуется применять дополнительно негормональные средства контрацепции).

При гонорее рифампицин, в отличие от пенициллина, не маскирует сифилис при смешанной инфекции, сывороточные тесты на сифилис остаются позитивными.

Рифампицин имеет свойства индуктора ферментов (в том числе синтетазы дельта-аминолевулиновой кислоты), что может привести к усилению метаболизма эндогенных субстратов, в том числе гормонов надпочечников, гормонов щитовидной железы, витамина D. Были отдельные сообщения о связи обострений порфирии с терапией рифампицином.

В некоторых случаях происходило снижение уровня циркулирующих метаболитов витамина D, что сопровождалось снижением кальция и фосфатов, а также повышением уровня паратиреоидного гормона в сыворотке крови.

Во время лечения рифампицином кожа, мокрота, пот, кал, слезная жидкость, моча приобретают оранжево-красный цвет. Возможно устойчивое окрашивание мягких контактных линз.

Во время лечения не следует применять:

- пробу с нагрузкой бромсульфалеином, поскольку рифампицин конкурентно нарушает его выведение;
- микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и витамина B12 в сыворотке крови;
- иммунологические методы, KIMS-метод при проведении скрининг-тестов на опиаты.

Препарат содержит вспомогательное вещество лактозы моногидрат, поэтому пациентам с редкостными наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции нельзя применять этот препарат.



## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Во время лечения рифампицином следует воздерживаться от управления автотранспортом или другими механизмами, учитывая, что во время лечения могут наблюдаться нарушения координации движения, снижение концентрации внимания, нарушение зрения.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

Применение в период беременности возможно в исключительных случаях по жизненным показаниям, если ожидаемая польза для женщины превышает потенциальный риск для плода. Прием рифампицина в последние недели беременности повышает риск развития кровотечений у новорожденных и матерей в послеродовом периоде.

Рифампицин проникает в грудное молоко. При необходимости применения препарата кормление грудью следует прекратить.

## **Способ применения и дозы**

Рифампицин применять внутрь за 30 минут до или через 2 часа после приема пищи, запивая достаточным количеством воды.

### Туберкулез:

- взрослым назначать в дозе 8-12 мг/кг массы тела в сутки. Пациентам с массой тела менее 50 кг – 450 мг/сутки, 50 кг и более – 600 мг/сутки;
- детям с 6 до 12 лет – 10-20 мг/кг массы тела в сутки; максимальная суточная доза не должна превышать 600 мг.

Длительность противотуберкулезной терапии индивидуальна, обусловлена терапевтическим эффектом и может составлять 1 год и более. Во избежание развития устойчивости микобактерий к рифампицину, препарат следует назначать, как правило, вместе с другими противотуберкулезными препаратами I и II ряда в их обычных дозах.

Инфекционно-воспалительные заболевания нетуберкулезной природы, вызванные чувствительными к препарату возбудителями – бруцеллез, легионеллез, тяжелые формы стафилококковой инфекции (вместе с другим соответствующим антибиотиком для предотвращения появления резистентных штаммов):

взрослым назначать 900-1200 мг в сутки в 2-3 приема, максимальная суточная доза – 1200 мг. После исчезновения симптомов заболевания препарат следует принимать еще в течение 2-3 дней.

*Лепра:* препарат (в комплексе с иммуностимулирующими средствами) назначать внутрь по 600 мг в сутки в 1-2 приема в течение 3-6 месяцев (возможны повторные курсы с интервалом в 1 месяц). По другой схеме (на фоне комбинированной противолепрозной терапии) препарат назначать в суточной дозе 450 мг, разделенной на 3 приема в течение 2-3 недель с интервалом 2-3 месяца в течение 1-2 лет.

Носительство *N. meningitidis*: Рифампицин назначать в течение 4 суток. Суточная доза взрослым – 600 мг, детям – 10-12 мг/кг массы тела.

*Нарушение функции печени:* суточная доза не должна превышать 8 мг/кг для пациентов с нарушениями функции печени.

*Применение пациентам пожилого возраста:* у пожилых пациентов почечная экскреция рифампицина уменьшается пропорционально уменьшению физиологической функции почек, в связи с чем компенсаторно увеличивается печеночная экскреция препарата. Следует проявлять осторожность при назначении рифампицина пациентам этого возраста, особенно если есть признаки нарушения функции печени.

## **Дети**

Препарат в данной лекарственной форме детям до 6 лет не применять.

## **Передозировка**

*Симптомы:* тошнота, рвота, боль в области живота, головная боль, повышенная утомляемость, возрастающая сонливость, аллергические реакции, повышение температуры тела, одышка, лихорадка, лейкопения, тромбоцитопения, острая гемолитическая анемия, почечная недостаточность, кожные реакции, зуд, которые могут возникнуть в течение короткого времени после приема препарата.

Возможны транзиторное повышение уровня билирубина, печеночных трансаминаз, увеличение печени, желтуха, потеря сознания при серьезных нарушениях функции печени. Характерный красноватый оттенок кожи, мочи, пота, слюны, слез и кала, интенсивность которого пропорциональна количеству принятого препарата.

Были сообщения об отеках лица или периорбитальной зоны, обычно у детей.

Артериальная гипотензия, синусовая тахикардия, желудочковая аритмия, судороги и остановка сердца были зарегистрированы в некоторых летальных случаях.

*Лечение:* отмена препарата, промывание желудка в течение первых 2-3 часов, применение активированного угля, симптоматическая терапия. В тяжелых случаях – форсированный диурез, возможно – гемодиализ, интенсивная поддерживающая терапия и мониторинг гематологической, почечной, печеночной функций до стабилизации состояния пациента. Специфического антидота нет.

### **Побочные реакции**

Пищеварительный тракт. Тошнота, рвота, анорексия, диарея, изжога, диспепсия, ощущение дискомфорта, спазмы/боль в области живота, метеоризм, эзофагит, псевдомембранозный энтероколит, эрозивный гастрит, снижение аппетита; при длительном применении может развиваться дисбактериоз.

Гепатобилиарная система. Транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, уровня билирубина в плазме крови, желтуха с признаками гепатоцеллюлярного повреждения, гепатит, потенциально летальные тяжелые проявления гепатотоксичности (например, при шокopodobном синдроме), обычно у пациентов с нарушениями функции печени или у пациентов с нормальной функцией печени, одновременно принимавших другие гепатотоксические препараты. Рекомендуются базовое и дальнейшее периодическое тестирование функции печени для всех пациентов, которым проводят долгосрочную терапию рифампицином.

Система кроветворения. Транзиторные лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения с/без пурпуры (чаще при интермиттирующей терапии высокими дозами или после восстановления прерванной терапии, при комбинированном применении с этамбутолом), эозинофилия, снижение гемоглобина, гемолитическая анемия, агранулоцитоз, эритроцитарная аплазия, метгемоглобинемия, гемолиз, синдром внутрисосудистой коагуляции, геморрагии. При первых проявлениях пурпуры терапию рифампицином следует прекратить, поскольку были сообщения о церебральных кровоизлияниях (в т.ч. кровоизлияния в мозг) и летальных исходах при продолжении или возобновлении терапии рифампицином после развития пурпуры.

Нервная система. Головная боль, головокружение, парестезии, слабость, астения, спутанность сознания, сонливость, повышенная утомляемость, атаксия,

изменения в поведении, снижение концентрации внимания, нарушение координации движений, дезориентация, миопатии, мышечная слабость, боли в конечностях, генерализованное онемение.

Психические нарушения. Психозы.

Иммунная система. При нарушении схемы приема препарата или при возобновлении лечения после временного перерыва, при интермиттирующей схеме лечения возможен гриппоподобный синдром (петехии, миалгии, артралгии, эпизоды лихорадки, озноба, тошноты, рвоты, ощущение недомогания). Сообщалось о развитии диспноэ, бронхоспазма, реакций анафилазии, в том числе анафилактического шока, других реакций гиперчувствительности, в т. ч. зуда, крапивницы, отека Квинке, гиперемии кожи, сыпи (в т.ч. экзантема), пемфигоидной реакции, эксфолиативного дерматита, мультиформной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза, васкулита (в т.ч. лейкоцитокластического), стоматита, глоссита, конъюнктивита.

Мочевыделительная система. Нарушение функции почек (транзиторные повышения уровня азота мочевины в крови, гиперурикемия). Гемоглобинурия, гематурия, интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, острый тубулярный некроз, почечная недостаточность, в том числе острая почечная недостаточность. Эти реакции могут быть проявлением реакций гиперчувствительности, обычно возникают при нерегулярном приеме препарата или при возобновлении лечения после перерыва, при интермиттирующей схеме лечения и обычно носят обратимый характер при прекращении терапии рифампицином и проведении соответствующего лечения.

Другие. Снижение артериального давления (связанное с реакциями гиперчувствительности), возникновение приливов, отеки лица и конечностей, надпочечниковая недостаточность у пациентов с нарушением функции надпочечников, нарушение менструального цикла (прорывные кровотечения, кровянистые выделения, аменорея, удлинение менструального цикла), нарушение зрения, оранжево-красная окраска кожи, мочи, кала, слюны, мокроты, пота, слизи, индукция порфирии, обострение подагры, слезотечение, герпес, свистящее дыхание.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 капсул в блистере, по 2 блистера в пачке; по 90 капсул в контейнере, по 1 контейнеру в пачке; по 1000 капсул в контейнере.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

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

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).