

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
12.05.2016 № 433
Реєстраційне посвідчення
№ 289/15844/08/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
РИФАМПІН
(RIFAMPIN)

Склад:

діюча речовина: rifampicin;

1 флакон містить рифампіцину 600 мг;

допоміжні речовини: натрію формальдегід сульфоксилат; натрію гідроксид.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості. Ліофілізований порошок або маса червоного кольору.

Фармакотерапевтична група. Код АТХ. Протитуберкульозні засоби. Антибіотики. Код АТХ J04A B02.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Мікробіологія.

Механізм дії.

Рифампіцин інгібує активність ДНК-залежної РНК-полімерази відносно чутливих мікобактерій туберкульозу. Зокрема, взаємодіє з бактеріальною РНК-полімеразою, але не інгібує фермент ссавців.

Стійкість до препарату.

Організми, стійкі до рифампіцину, з великою вірогідністю можуть бути стійкими й до інших рифаміцинів.

При лікуванні туберкульозу (див. розділ «Показання») невелика кількість стійких клітин в межах великої кількості чутливих клітин може швидко стати преобладаючою. Крім того, стійкість до рифампіцину виявлялася як одномоментна мутація ДНК-залежної РНК-полімерази. Оскільки стійкість до препарату може виникнути швидко, у випадку персистуючих позитивних культур мікроорганізмів слід проводити належні тести на чутливість до антибіотиків.

Активність *in vitro* та *in vivo*.

Рифампіцин бактеріально активний *in vitro* відносно організмів *M tuberculosis*, які ростуть повільно та періодично.

Рифампіцин активний відносно більшості штамів наступних мікроорганізмів *in vitro* і при клінічних інфекціях (див. розділ «Показання»): аеробні грамнегативні мікроорганізми: *Neisseria meningitides* та інші мікроорганізми: *Mycobacterium tuberculosis*

Наявні наступні дані *in vitro*, однак їхнє клінічне значення не відоме.

Рифампіцин *in vitro* активний відносно більшості штамів наступних мікроорганізмів. Однак, безпека та ефективність рифампіцину в лікуванні клінічних інфекцій спричинених цими організмами не було встановлено у відповідних та належним чином контрольованих дослідженнях.

Аеробні грампозитивні мікроорганізми:

Staphylococcus aureus (включаючи штами стійкі до метициліну (MRSA))

Staphylococcus epidermidis

Аеробні грамнегативні мікроорганізми:

Haemophilus influenzae

Інші мікроорганізми:

Mycobacterium leprae

Утворення β -лактамаз не повинно мати жодного впливу на активність рифампіну.

Тестування на чутливість до антибіотиків

Перед початком лікування слід відібрати належні проби для визначення інфікуючого організму та проведення *in vitro* тестувань на чутливість до антибіотиків.

In vitro тестування для *Mycobacterium tuberculosis*

Для випробування чутливості рифампіцину відносно організмів *M. tuberculosis* існує два стандартизовані *in vitro* методи. У методі серійного розведення на агарі (керівництва CDC або CLSI M24-A) для визначення стійкості до препарату застосовується середовище Middlebrook 7H10, засіяне рифампіцином у кінцевій концентрації 1,0 мкг/мл. Після трьох тижнів інкубації значення мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) вираховують шляхом порівняння кількості організмів, які виростили в середовищі, що містить препарат з контролем. Мікобактеріальний ріст за наявності препарату (від щонайменше 1 % росту в контрольній культурі) означає стійкість.

У радіометричному методі на бульйоні використовують систему ВАСТЕС460 для порівняння індексу росту необроблених контрольних культур з культурами, які виростили за наявності 2,0 мкг/мл рифампіцину. Для даного кількісного визначення вимагається чітке виконання інструкцій виробника стосовно обробки зразка та інтерпретації результатів.

Результати тесту на чутливість, отримані у двох різних методах можуть лише тоді порівнюватися, коли належна концентрація рифампіцину використовується для кожного з методів, як вказано вище. Обидві процедури вимагають використання штаму *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 як контрольного організму.

Клінічне значення результатів тестів на чутливість *in vitro* за допомогою радіометричного методу на бульйоні або методу серійного розведення на агарі для інших мікобактеріальних видів окрім *M. tuberculosis* не було встановлено.

Фармакокінетика.

Внутрішньовенне введення

Після внутрішньовенного введення (інфузії) здоровим волонтерам чоловічої статі (12 осіб) дози 300 мг або 600 мг рифампіцину протягом 30 хвилин, середні концентрації в плазмі крові становили $9,0 \pm 3,0$ мкг/мл та $17,5 \pm 5,0$ мкг/мл відповідно. Загальний кліренс після внутрішньовенних доз 300 мг та 600 мг становив $0,19 \pm 0,06$ л/кг та $0,14 \pm 0,03$ л/кг відповідно. Об'єми розподілення при стабільному стані були $0,66 \pm 0,14$ л/кг та $0,64 \pm 0,11$ л/кг для внутрішньовенних доз 300 мг та 600 мг відповідно. Після внутрішньовенного введення доз 300 мг або 600 мг в плазмі крові у цих волонтерів концентрації рифампіцину визначалися протягом 8 та 12 годин відповідно (див. Таблицю).

Концентрації в плазмі крові (середня \pm стандартне відхилення, мкг/мл)						
Внутрішньовенна доза рифампіцину	30 хв	1 г	2 г	4 г	8 г	12 г
300 мг	$8,9 \pm 2,9$	$4,9 \pm 1,3$	$4 \pm 1,3$	$2,5 \pm 1$	$1,1 \pm 0,6$	$<0,4$
600 мг	$17,4 \pm 5,1$	$11,7 \pm 2,8$	$9,4 \pm 2,3$	$6,4 \pm 1,7$	$3,5 \pm 1,4$	$1,2 \pm 0,6$

Концентрації в плазмі крові після введення дозування 600 мг, що були непропорційно вищими (до 30 % вищі ніж очікувані) за ті, які були виявлені після дозування 300 мг, вказували на те, що виведення більших доз не було таким ж швидким.

Після введення повторюваних інфузій 1 раз на день (тривалість 3 години) дози 600 мг пацієнтам (5 осіб) протягом 7 днів, концентрації рифампіцину введеного внутрішньовенно знизилися з $5,81 \pm 3,38$ мкг/мл через 8 годин після інфузії на день перший до $2,6 \pm 1,88$ мкг/мл через 8 годин після інфузії на день сьомий.

Рифампіцин добре розподіляється по всьому тілу. Проявляється в терапевтичних дозах у тканинах та рідинах організму, включаючи спинномозкову рідину. Зв'язування з білками



плазми крові становить 80 %. Більшість не зв'язаних фракцій не іонізуються і тому вільно поширюються в тканинах.

Рифампіцин швидко виводиться з жовчю та проходить активну печінково-кишкову рециркуляцію та дезацетилюється до первинного метаболіту, 25-дезацетил-рифампіцину. Даний метаболіт є мікробіологічно активним. Менш ніж 30 % дози виводить з сечею у вигляді рифампіцину або метаболітів. У пацієнтів з нирковою недостатністю при застосуванні досліджуваної дози 300 мг концентрації в плазмі крові не відрізняються та відповідно жодна корекція дози не потребується.

Діти.

Внутрішньовенне введення

У дітей віком від 3 місяців до 13 років (12 осіб) середня максимальна концентрація рифампіцину в плазмі крові наприкінці 30-ти хвилинної інфузії приблизно 300 мг/м² становила 25,9 ± 1,3 мкг/мл. Індивідуальні максимальні концентрації через 1-4 дні після початку лікування становила 11,7-41,5 мкг/мл. Індивідуальні максимальні концентрації на 5-14 дні після початку лікування становили 13,6-37,4 мкг/мл. Індивідуальний період напіввиведення з плазми крові змінювався від 1,04 до 3,81 години на початку лікування до 1,17-3,19 годин на 5-14 дні після його початку.

Клінічні характеристики.

Показання.

При лікуванні туберкульозу невелика кількість стійких клітин в межах великої кількості чутливих клітин може швидко стати преобладаючою. Перед початком лікування слід отримати бактеріологічні культури для підтвердження чутливості організму до рифампіцину. Цю процедуру слід повторювати протягом терапії для відстеження результатів лікування. Оскільки стійкість до препарату може виникнути швидко, у випадку персистуючих позитивних культур мікроорганізмів слід проводити належні тести на чутливість до антибіотиків. Якщо результати тесту показують стійкість до рифампіцину та пацієнт не реагує на лікування, схему застосування препарату слід відкоригувати.

Туберкульоз

Рифампін призначений для лікування усіх форм туберкульозу.

Застосування схеми лікування трьома препаратами, яка включає рифампіцин, ізоніазид та піразинамід рекомендується на початковій фазі короткого курсу лікування, який зазвичай триває 2 місяці. Рекомендують додавання або стрептоміцину, або етамбутолу як четвертого препарату в схемі лікування, яка включає ізоніазид, рифампіцин, та піразинамід для початкового лікування туберкульозу до тих пір, поки стійкість до ізоніазиду залишається дуже низькою. Потребу в четвертому препараті слід переглянути після отримання результатів тестів на чутливість. Якщо рівні стійкості до ізоніазиду менші за 4 %, може бути розглянута початкова схема лікування з використанням менш ніж чотирьох препаратів.

Після початкової фази слід продовжити лікування рифампіцином та ізоніазидом протягом щонайменше 4 місяців. Лікування слід продовжити на триваліший період часу, якщо у пацієнта все ще відбувається виділення мокротиння, або присутня позитивна культура, якщо наявні стійкі організми, або якщо пацієнт ВІЛ-інфікований.

Рифампін призначений для початкового або повторного лікування туберкульозу при неможливості перорального застосування препарату.

Для зменшення розвитку бактерій стійких до препарату та підтримання ефективності Рифампіну та інших антибактеріальних препаратів, Рифампін слід застосовувати лише для лікування або попередження інфекцій, які доведено або можливо можуть бути спричинені чутливими бактеріями.

За наявності культур або інформації про чутливість їх слід розглянути при виборі або корекції антибактеріального лікування. За відсутності такої інформації місцева епідеміологічна картина та дані щодо чутливості можуть допомогти в емпіричному виборі терапії.

Протипоказання.



Рифампін протипоказаний для застосування пацієнтам гіперчутливим до рифампіцину, інших рифаміцинів або до інших компонентів препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Рифампін протипоказаний пацієнтам, які одночасно застосовують саквінавір/ритонавір через високий ризик виникнення гострої гепатоцелюлярної токсичності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Рифампін також протипоказаний пацієнтам, які отримують атазанавір, дарунавір, фосампренавір, саквінавір або типранавір, оскільки він значно знижує концентрацію цих протівірусних препаратів у плазмі крові, що може призвести до втрати протівірусної ефективності та/або розвитку стійкості бактерій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У здорових учасників дослідження, які отримували 600 мг рифампіцину один раз на день сумісно з саквінавіром 1000 мг/ритонавіром 100 мг двічі в день (саквінавір посилений ритонавіром) розвинулася гостра гепатоцелюлярна токсичність. Тому, супровідне застосування цих лікарських засобів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Ферментативна індукція: Відомо, що рифампіцин є потужним індуктором мікосомальних ферментів печінки (цитохрому P₄₅₀). Сумісне застосування рифампіцину з препаратами, які також метаболізуються цією ферментною системою, може прискорити виведення 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 суттєво знижує рівень концентрації в плазмі крові атазанавіру, дарунавіру, саквінавіру та типранавіру. Ці антебактеріальні засоби не слід застосовувати з рифампіцином (див. розділ «Протипоказання»).

Рифампін прискорює метаболізм:

- протисудомних препаратів (наприклад, фенітоїн);
- дигітоксину;
- антиаритмічних препаратів (наприклад, дизопірамід, мексилетин, хінідин, токаїнід);
- пероральних антикоагулянтів;
- протигрибкових препаратів (наприклад, флуконазол, ітраконазол, кетоконазол);
- барбітуратів;
- бета-блокаторів;
- блокаторів кальцієвих каналів (наприклад, дилтіазем, ніфедипін, верапаміл);
- хлорамфеніколу;
- кларитроміцину;
- кортикостероїдів;
- циклоспорину;
- серцевих глікозидів;
- клофібрату;
- пероральних та інших системних гормональних контрацептивів;
- дапсону;
- діазепаму;
- доксицикліну;
- фторхінолонів (наприклад, ципрофлоксацин);
- галоперидолу;
- пероральних протидіабетичних засобів (сульфонілсечовина);
- левотироксину
- метадону,
- наркотичних анагетиків;
- прогестинів;
- хініну;
- такролімусу;
- трициклічних антидепресантів (наприклад, амітриптилін, нортриптилін);
- зидовудину.



Може виникнути необхідність у корекції дозувань цих препаратів у випадку їх застосування із рифампіцином.

Пацієнткам, які застосовують пероральні або інші системні гормональні контрацептиви, слід рекомендувати альтернативні, негормональні методи контрацепції під час терапії рифампіцином.

Спостерігалось, що рифампіцин збільшує потребу в антикоагулянтах типу кумарину. При сумісному застосуванні антикоагулянтів та рифампіцину рекомендується контролювати протромбіновий час щодня або так часто, як це необхідно для визначення необхідної дози антикоагулянта.

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;
- 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;
- сульфасалазином – знижується плазмова концентрація сульфапіридину, що може бути результатом порушення бактеріальної флори кишечника, відповідальної за перетворення сульфасалазину в сульфапіридин та мезаламін.

Лабораторні та діагностичні тести.

Можлива перехресна реактивність та хибнопозитивні результати при проведенні скринінг-тестів на опіати, які проводять з використанням KIMS-методу, методом кількісного імунологічного аналізу (наприклад, Abuscreen Online opiates assay; Roche Diagnostic Systems). Рекомендується застосування контрольних тестів (наприклад, газова хроматографія/мас-спектрометрія).

Терапевтичні рівні рифампіцину інгібують стандартні мікробіологічні методи визначення концентрації фолієвої кислоти і вітаміну В₁₂ у сироватці крові. Тому слід розглянути можливість альтернативних випробувань кількісного визначення. Також спостерігалися транзиторні аномалії у випробуваннях функції печінки (наприклад, збільшення рівнів білірубину, лужних фосфатаз та трансаміназ в сироватці крові) та знижена біліарна екскреція контрастного середовища, яке використовується для візуалізації жовчного міхура. Тому ці тести слід проводити перед застосуванням ранкової дози рифампіцину.

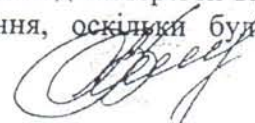
Особливості застосування.

Загальні

Рифампін слід застосовувати з обережністю у пацієнтів із цукровим діабетом в анамнезі, оскільки лікування цукрового діабету може бути ускладнене. Призначення рифампіцину за відсутності доведеної або очікуваної бактеріальної інфекції або профілактичного призначення не принесе користі пацієнту та збільшить ризик розвитку бактерій стійких до препарату.

Для лікування туберкульозу рифампіцин зазвичай вводиться кожен день. Дози рифампіцину вищі за 600 мг, які вводять один або два рази на тиждень призводять до збільшення частоти виникнення побічних реакцій, включаючи грипоподібний симптом (гарячка, озноб та дискомфорт), гематопоетичні реакції (лейкопенія, тромбоцитопенія або гостра гемолітична анемія), шкірні, травні або печінкові реакції, задишку, шок, анафілаксію та ниркову недостатність. Останні дослідження вказують на те, що схеми із сумісним застосуванням доз рифампіцину 600 мг та ізоніазиду 15 мг/кг двічі на тиждень переносяться набагато краще.

Рифампін не рекомендується для інтермітуючої схеми лікування. Пацієнта слід застерегти від навмисного або випадкового переривання щоденного режиму дозування, оскільки були



зафіксовані нечасті випадки виникнення ниркових реакцій гіперчутливості при відновленні терапії.

Рифампін має фермент-індукуючі властивості, які можуть посилити метаболізм ендогенних субстратів, включаючи гормони надниркових залоз, гормони щитовидної залози та вітамін D. Звітувалося про те, що рифампіцин та ізоніазид змінюють метаболізм вітаміну D. У деяких випадках знижені рівні циркуляції 25-гідрокси-вітаміну D та 1,25-дигідрокси-вітаміну D супроводжувалися низьким рівнем кальцію та фосфату в сироватці крові та підвищеним рівнем гормонів щитовидної залози.

Застосування рифампіцину може призвести до порушення функції печінки. Летальні випадки, пов'язані із жовтяницею траплялися у пацієнтів із захворюванням печінки та у пацієнтів, які приймали рифампіцин із іншими гепатотоксичними препаратами. Пацієнтам з порушеною функцією печінки слід з обережністю приймати рифампіцин лише у випадках необхідності та під ретельним медичним наглядом. У таких пацієнтів до початку лікування та кожні 2-4 тижні під час терапії слід проводити ретельний контроль функції печінки, зокрема рівнів аланінтрансамінази та аспартатамінотрансферази. При появі ознак гепатоцелюлярного ушкодження рифампіцин слід негайно відмінити.

У деяких пацієнтів в перші дні лікування може виникнути гіпербілірубінемія в результаті конкуренції рифампіцину та білірубіну за печінкову екскрецію. Одиничний звіт, в якому показане помірне підвищення рівня білірубіну та/або трансамінази, сам по собі не є причиною для переривання лікування. Рішення слід приймати після повторного проведення тестів, зазначаючи показники рівнів та розглядаючи їх у поєднанні із клінічним станом пацієнта.

Рифампіцин має властивості індуктора ферментів (у тому числі синтетази дельта-амінолевулінової кислоти). Були окремі повідомлення про зв'язок загострень порфірії з терапією рифампіцином.

Рифампін для інфузій

Тільки для внутрішньовенного застосування. Не можна вводити внутрішньом'язово або підшкірно. Слід уникати протікання препарату із судини в навколишні тканини під час внутрішньовенного введення: у зв'язку з екстравазюлярним проникненням спостерігалось локальне подразнення та запалення. Якщо це трапилося, слід зупинити проведення інфузії та почати знову в іншому місці.

Інформація для пацієнтів

Пацієнтам слід порадити використання антибактеріальних препаратів, включаючи рифампіцин, лише для лікування бактеріальних інфекцій. Ці препарати не допомагають в лікуванні вірусних інфекцій (наприклад, вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів). При призначенні Рифампіну для лікування бактеріальної інфекції пацієнта слід попередити, що хоча на початку лікування характерне покращення самопочуття, однак лікарський засіб слід приймати чітко за прописаною схемою. Пропуск доз або незавершення повного курсу лікування може знизити ефективність негайного лікування та збільшити можливість розвитку стійкості бактерій до рифампіцину та інших антибактеріальних засобів в майбутньому.

Пацієнта слід заздалегідь попередити про можливе забарвлення сечі, поту, слини та сліз в оранжево-червоний колір. Прийом препарату Рифампін може стійко забарвлювати м'які контактні лінзи.

Пацієнта слід проінформувати про те, що препарат може вплинути на надійність пероральних та інших системних контрацептивів; слід розглянути можливість застосування інших методів контрацепції.

Пацієнти повинні негайно повідомляти свого лікаря про виникнення будь-яких з наступних симптомів: лихоманка, втрата апетиту, відчуття дискомфорту, нудота та блювання, потемніння сечі, жовтизна шкіри та очей, біль або набряклість в суглобах.

Слід наголосити на дотриманні режиму терапії та важливості не пропускати введення дози.

Лабораторні тести

Дорослим, яких лікують від туберкульозу слід провести визначення базових рівнів печінкових ферментів, білірубіну, креатиніну в сироватці крові, загального аналізу крові та кількості тромбоцитів (або дати їм оцінку). Базові тести необхідні для дітей, окрім випадків коли відомо або клінічно очікується про ускладнений стан.



Пацієнти повинні перебувати під наглядом щонайменше протягом місяця та проходити спеціальне опитування стосовно симптомів, пов'язаних з побічними реакціями.

За необхідності усі пацієнти з аномаліями повинні перебувати під лікарським наглядом та пройти лабораторні тести. Рутинний лабораторний моніторинг на токсичність у людей з нормальними базовими рівнями загалом не вимагається.

Канцерогенність, мутагенність та порушення фертильності.

Звітувалося про декілька випадків прискореного росту легеневої карциноми у людини, однак не було встановлено причинного взаємозв'язку із препаратом.

Частота виникнення гепатом була збільшена у мишей жіночої статі (C3Hf/DP), яким давали рифампіцин протягом 60 тижнів, після чого наставав період спостереження протягом 46 тижнів при дозуванні 20-120 мг/кг (на 0,1-0,5 рази більше за максимальну дозу, яка застосовується клінічно на основі порівнянь площі поверхні тіла). Не повідомлялося про жодні ознаки канцерогенності у мишей чоловічої статі C3Hf/DP або в подібних дослідженнях у білих мишей, або в дослідженнях пацюків породи Вістар, тривалістю два роки.

Не спостерігалось жодних ознак мутагенності як в прокаріотичних (*Salmonell typhi*, *Escherichia coli*) так і в еукаріотичних (*Saccharomyces cerevisiae*) бактеріях, *Drosophila melanogaster* або домових мишей ICR/На. Підвищення частоти виникнення хроматидних розривів спостерігалось тоді, коли уся культура клітин крові піддавалася впливу рифампіцину. Підвищена частота появи хромосомних аберацій спостерігалась *in vitro* в лімфоцитах, отриманих від пацієнтів, яких лікували комбінацією рифампіцину, ізоніазиду та піразинаміду та комбінаціями стрептоміцину, рифампіцину, ізоніазиду та піразинаміду.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність – тератогенні ефекти.

Категорія С. Рифампіцин проявляв тератогенну дію у гризунів. Випадки недосконалого остеогенезу та ембріотоксичності також фіксувалися у вагітних кролиць, яким давали перорально дози рифампіцину.

Немає належних та добре контрольованих досліджень впливу рифампіцину на вагітних жінок. Повідомлялося про те, що рифампіцин проникає через плацентарний бар'єр та виявляється в пуповинній крові. Тому, застосування під час вагітності можливе у виняткових випадках за життєвими показаннями, якщо очікувана користь для здоров'я жінки перевищує потенційний ризик для плода.

Вагітність – нетератогенні ефекти.

Прийом рифампіцину в останні тижні вагітності підвищує ризик розвитку кровотеч у новонароджених та жінок у післяпологовому періоді, для лікування чого можуть призначати вітамін К.

Годування груддю.

Через канцерогенний потенціал, продемонстрований у дослідженнях на тваринах, слід прийняти рішення чи припинити годування груддю, чи застосування препарату, беручи до уваги важливість препарату для матері.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Не відома.

Спосіб застосування та дози.

Рифампін можна вводити тільки шляхом внутрішньовенної інфузії.

Туберкульоз

Дорослі: 10 мг/кг маси тіла на добу; максимальна добова доза не має перевищувати 600 мг; внутрішньовенно.

Діти: 10-20 мг/кг маси тіла на добу; максимальна добова доза не має перевищувати 600 мг; внутрішньовенно.

Пацієнти літнього віку.

Клінічні дослідження рифампіцину не включають достатню кількість учасників віком 65 років і старше для того, щоб визначити чи вони реагують іншим чином на прийом препарату ніж



молодші пацієнти. Інший зафіксований клінічний досвід не визначив відмінностей у реакції на лікування між старшими та молодшими пацієнтами. Тому рифампіцин слід з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів похилого віку (див. розділ «Особливості застосування»). Для докладної інформації щодо дозування для пацієнтів з нирковою недостатністю див. розділ «Фармакокінетика».

Приготування розчину для внутрішньовенної інфузії: вміст флакону, що містить 600 мг рифампіцину, відновлюють за допомогою 10 мл стерильної води для ін'єкцій, обережно перемішують круговими рухами до повного розчинення ліофілізату. Розведений розчин містить 60 мг/мл рифампіцину та залишається стабільним при кімнатній температурі протягом 24 годин. Відбирають розрахований об'єм для введення отриманого відновленого розчину і додають до 500 мл розчину для інфузій і ретельно перемішують. Інфузію вводять краплинно протягом 3 годин. Альтернативно, розрахований об'єм для введення відновленого розчину додають до 100 мл розчину для інфузій та вводять протягом 30 хвилин.

Розведені в 5 % розчині декстрази для ін'єкцій (D5W) розчини залишаються стабільними при кімнатній температурі протягом 4 годин та повинні готуватися та використовуватися в рамках даного часового періоду. Преципітація рифампіцину в інфузійному розчині може трапитися поза рамок даного часового періоду. Розведені у 0,9 % розчині натрію хлориду розчини рифампіцину стабільні при кімнатній температурі протягом 24 годин та повинні готуватися та використовуватися в рамках даного часового періоду. використання інших інфузійних розчинів не рекомендується.

Діти.

Препарат застосовують дітям від народження згідно з дозуванням у розділі «Спосіб застосування та дози». Для детальної інформації див. розділ «Фармакокінетика».

Передозування.

Симптоми

Нудота, блювання, біль у ділянці живота, свербіж, головний біль та сонливість можуть виникнути протягом короткого часу після прийому препарату. Втрата свідомості можлива при тяжкому захворюванні печінки. Можливі транзиторні підвищення рівня активності печінкових ферментів та/або білірубіну. Характерні червонуватий відтінок шкіри, сечі, поту, слини, сліз і калу, інтенсивність якого пропорційна кількості прийнятого препарату.

Збільшення розмірів печінки, що може супроводжуватися болем, може розвинути за декілька годин після гострого передозування. Рівні білірубіну можуть підвищитися та може швидко розвинути жовтяниця. Печінкове ураження може бути більш значним у пацієнтів з раніше діагностованим порушенням функції печінки. Інші фізичні показники залишаються фактично в нормі. Прямий вплив на гематопоетичну систему, рівні електролітів або кислотно-основну рівновагу являються не характерними.

Повідомлялося про набряки обличчя або періорбітальної зони, зазвичай у дітей. Гіпотензія, синусова тахікардія, судоми та зупинка серця були зареєстровані в деяких летальних випадках.

Гостра токсичність

Мінімальні гострі летальні або токсичні дози не встановлені належним чином. Однак, нелетальні гострі передозування у дорослих були зафіксовані при дозах 9-12 г рифампіцину. Летальні гострі передозування у дорослих були встановлені при дозах 14-60 г. Факти вживання алкоголю або зловживання алкоголем в анамнезі прослідковувалися в деяких летальних та нелетальних випадках. Були зафіксовані нелетальні передозування у дітей, віком від 1 до 4 років при одно- або двократному застосуванні рифампіцину в дозуванні 100 мг/кг маси тіла.

Лікування

Слід розпочати інтенсивні підтримуючі заходи та лікувати індивідуальні симптоми по мірі їх виникнення. Потрібно забезпечити прохідність дихальних шляхів та встановити належний дихальний газообмін. Оскільки ймовірна нудота та блювання рекомендовано промивання шлунку протягом 2-3 години після прийняття препарату. Після спорожнення шлунку інстиляція розчину активованого вугілля може допомогти абсорбувати залишки препарату зі



шлунково-кишкового тракту. Для контролю сильної нудоти та блювання може бути необхідним застосування протиблювотних препаратів.

Форсований діурез може допомогти сприянню екскреції препарату.

У тяжких випадках може виникнути необхідність у застосуванні екстракорпорального гемодіалізу. У випадку відсутності такої можливості перитонеальний діаліз може застосовувати разом із форсованим діурезом.

Побічні реакції.

З боку травного тракту: печія, шлунковий дискомфорт, анорексія, нудота, блювання, жовтяниця, метеоризм, біль у животі та діарея. Хоча було продемонстровано *in vitro*, що *Clostridium difficile* чутлива до рифампіцину, зафіксовано виникнення псевдомембранозного коліту при застосуванні рифампіцину (та інших антибіотиків широкого спектру). Тому, важливо розглянути даний діагноз у пацієнтів, у яких виникає діарея при застосуванні антибіотиків.

З боку гепатобіліарної системи: перехідні відхилення (гіпербілірубінемія, лужна фосфатаза, підвищення активності печінкових трансаміназ у сироватці крові). Рідко: гепатит або шокоподібний синдром з ураженням печінки та патологічні проби функції печінки.

З боку системи крові: тромбоцитопенія первинно траплялася при інтермітуючій схемі лікування з високими дозами, але також фіксувалася після відновлення перерваної терапії. Тромбоцитопенія рідко виникає при терапії під ретельним наглядом. Ця реакція має оборотний характер, якщо застосування препарату припиняється при перших проявах пурпури. Були повідомлення про церебральні крововиливи та летальні наслідки при продовженні або поновленні терапії рифампіцином після розвитку пурпури.

Спостерігалися рідкі випадки розсіяної внутрішньосудинної коагуляції.

Також спостерігалися випадки виникнення лейкопенії, гемолітичної анемії та зниження рівня гемоглобіну в крові.

Випадки агранулоцитозу фіксувалися дуже рідко.

З боку нервової системи: головний біль, лихоманка, сонливість, виснаження, атаксія, запаморочення, зниження концентрації, сплутаність свідомості, зміни в поведінці, м'язова слабкість, біль у кінцівках, генералізоване оніміння.

Дуже рідко – психози, міопатія.

З боку органу зору: порушення зору.

З боку ендокринної системи: порушення менструального циклу.

Рідко: наднирниковозалозна недостатність у пацієнтів із порушенням функції наднирникових залоз.

З боку сечовидільної системи: підвищення рівнів азоту сечовини та сечовинної кислоти в крові.

Рідко: гемоліз, гемоглобінурія, гематурія, інтерстиціальний нефрит, 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.

З боку шкіри: шкірні реакції помірні та самообмежуючі та не схожі на реакції гіперчутливості. Зазвичай вони включають приливи крові та свербіж з/без висипання. Більш серйозні шкірні реакції, які можуть виникати як результат гіперчутливості трапляються, але рідко.

Реакції гіперчутливості:

Не часто: свербіж, кропив'янка, висипання, пемфігоїдна реакція, мультиформна еритема, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, васкуліт, еозенофілія, стоматит ротової порожнини, стоматит на язиці та кон'юнктивіт.

Рідко: анафілактичні реакції.

Інші: набряки обличчя та кінцівок.

При інтермітуючій схемі лікування можливі грипоподібні симптоми (гарячка, озноб, головний біль, запаморочення та артралгія), задишка, свистяче дихання, зниження артеріального тиску та



шок. Грипоподібні симптоми також можуть з'являтися при нерегулярному прийомі або при відновленні лікування після перерви.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Фізична несумісність (утворення осаду) спостерігалася під час симульованого введення через Y-ін'єкційний порт розчину рифампіцину (6 мг/мл у 0,9 % натрію хлориді) з нерозведеним (5 мг/мл) або розведеним (1 мг/мл у 0,9 % натрію хлориді) розчином дилтіаземом гідрохлоридом. Не застосовувати розчинники, які не вказані в розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 600 мг препарату у скляному флаконі, закупореному гумовою пробкою та алюмінієвим обтискним ковпачком, спорядженим кришкою фліп-оф, що забезпечує контроль першого відкриття.

По 1 флакону у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

МАЙЛАН ЛАБОРАТОРІЗ ЛІМІТЕД –ДІЛЬНИЦЯ СТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
MYLAN LABORATORIES LIMITED –STERILE PRODUCTS DIVISION

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Opp IIM, Білекахалі, Баннергхата Род, Бангалор – 560 076, Індія
Opp IIM, Bilekahalli, Bannerghatta Road, Bangalore, IN-560 076, India

Заявник.

M.BIOTEK ЛІМІТЕД
M.BIOTECH LIMITED

Місцезнаходження заявника.

Гледстоун Хауз, 77-79 Хай Стріт, Егам TW20 9ГИ, Суррей, Велика Британія
Gladstone House, 77-79 High Street, Egham TW20 9HY, Surrey, United Kingdom

Дата останнього перегляду.

