МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002792 - 291214
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РИФАБУТИН-ФЕРЕЙН®

Регистрационный номер:

Торговое название: РИФАБУТИН-ФЕРЕЙН®

МНН: рифабутин

Лекарственная форма: капсулы

Состав:

1 капсула содержит:

Активное вещество: рифабутин - 150 мг.

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный - 1,2 мг, натрия лаурилсульфат - 12,0 мг, магния стеарат - 4,8 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 72,0 мг.

Состав капсулы.

Корпус: титана диоксид (Е 171) - 0,5000 %, красители: железа оксид красный (Е 172) - 1,0000 %, пунцовый [Понсо 4R] (Е 124) - 1,5967 %, синий патентованный V (Е 131) - 0,0073 %, бриллиантовый черный BN (Е 151) - 0,0415 %; вода - 14,50 %, желатин - 82,35 %.

Крышечка: титана диоксид (Е 171) - 0,5000 %, красители: железа оксид красный (Е 172) - 1,0000 %, пунцовый [Понсо 4R] (Е 124) - 1,5967 %, синий патентованный V (Е 131) - 0,0073 %, бриллиантовый черный BN (Е 151) - 0,0415 %; вода - 14,50 %, желатин - 82,35 %.

Описание:

Твердые желатиновые капсулы № 0. Корпус и крышечка капсул темно-коричневого цвета. Содержимое капсул - порошок фиолетового цвета с белыми вкраплениями.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик – рифамицин.

Код АТХ: J04AB04.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия. Активен в отношении внеклеточно и внутриклеточно расположенных микроорганизмов. Является селективным ингибитором ДНК-зависимой РНК-полимеразы; бактерициден. Высокоактивен в отношении *Mycobacterium spp. (Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium intracellulare complex (MAC)* и другие атипичные микобактерии); многих грамположительных и грамотрицательных бактерий. Рифабутин проявляет активность в отношении 25-40 % штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, атипичных микобактерий, резистентных к рифампицину и другим антибактериальным препаратам, что указывает на неполную перекрестную устойчивость между этими препаратами. Скорость развития резистентности к рифабутину меньше, чем к рифампицину.

Применяется в комбинации с другими антибактериальными препаратами, в монотерапии - быстро развивается устойчивость. Активность рифабутина in vivo при экспериментальном туберкулезе в 10 раз и более превышает активность рифампицина, что соответствует данным in vitro.

Фармакокинетика

Быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови (Cmax) достигается через 2-4 часа после приема внутрь. Концентрация препарата в плазме поддерживается выше минимальной ингибирующей концентрации (МИК) для *Mycobacterium tuberculosis* до 30 часов с момента приема. При однократном приеме 300, 450 и 600 мг препарата фармакокинетика рифабутина носит линейный характер, при этом Cmax определяется в диапазоне 0,4-0,7 мкг/мл.

Рифабутин очень активно проникает в клетки. Отношение его внутри- и внеклеточных концентраций варьировалось от 9 в нейтрофилах человека до 15 в моноцитах.

Высокие внутриклеточные концентрации, вероятно, имеют ключевое значение для сохранения активности рифабутина в отношении внутриклеточных возбудителей, таких как микобактерии. Рифабутин и его метаболиты выводятся в основном почками. Среди 5 известных метаболитов рифабутина основными являются 25-дезацетилрифабутин и 31-гидроксирифабутин. Первый по антибактериальной активности сопоставим с рифабутином. Период полувыведения рифабутина составляет около 35-40 ч.

Показания к применению

Лечение инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами (Mycobacterium tuberculosis, комплексом MAC, другими атипичными микобактериями, такими как Mycobacterium xenopi), в том числе у пациентов с иммунодефицитом: лечение туберкулеза легких,

как впервые выявленного, так и резистентного хронического; профилактика инфекций, вызванных комплексом MAC у пациентов с иммунодепрессией, с количеством CD4-клеток ≤ 200 в мкл; лечение диссеминированной инфекции Mycobacterium avium у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Рифабутин назначается в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к рифабутину, другим компонентам препарата и рифамицинам. Беременность, период лактации, детский возраст (опыт клинического применения у детей отсутствует).

С осторожностью

Тяжелая почечная недостаточность, печеночная недостаточность, вирусный гепатит, выраженный атеросклероз.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан к применению во время беременности и в период лактации. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь, 1 раз в сутки, независимо от приема пищи.

Туберкулез легких: 150 мг/сут в течение 6-9 месяцев или в течение хотя бы 6 месяцев после получения отрицательных результатов культурального анализа. У пациентов с мультирезистентным туберкулезом доза препарата составляет 300-450 мг/сут до 6 месяцев после получения отрицательных результатов культурального анализа.

Профилактика *MAC*-инфекций у пациентов с иммунодепрессией - 300 мг/сут.

В комбинации с другими лекарственными средствами: при нетуберкулезной микобактериальной инфекции - 450-600 мг/сут, до 6 месяцев с момента получения отрицательного посева. Если препарат применяется в комбинации с кларитромицином, то после первого месяца лечения его суточную дозу следует снизить до 300 мг.

Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется.

При клиренсе креатина ниже 30 мл/мин дозу снижают на 50 %. При умеренных нарушениях функции печени и/или почек не требуется коррекция дозы.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, изменение вкуса, диспепсия, отрыжка, метеоризм, диарея, боль в животе, повышение активности "печеночных" трансаминаз, щелочной фосфатазы, желтуха, гепатит, псевдомембранозный колит.

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, в том числе нейтропения, тромбоцито-

пения, анемия, гемолиз.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия, миозит.

Со стороны нервной системы: бессонница.

Со стороны дыхательной системы: одышка.

Аллергические реакции: лихорадка, сыпь, эозинофилия, бронхоспазм, анафилактический шок, увеит.

Прочие: астения, боль в грудной клетке, лихорадка, гриппоподобный синдром, окрашивание мочи в оранжевый цвет, изменение цвета кожи.

Передозировка

Симптомы: усиление дозозависимых побочных эффектов.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия, назначение диуретиков.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лечение рифабутином сопровождается индукцией печеночных ферментов, относящихся к подсемейству CYP3A цитохрома P 450. Основной метаболит рифабутина (25-дезацетилрифабутин; LM 565) также обладает этим эффектом. Индукция метаболизма под влиянием рифабутина может привести к снижению концентрации в плазме других лекарственных веществ, которые метаболизируются под действием изоферментов CYP450 3A. Было показано, что индукция ферментов завершается в течение 5 дней после начала лечения рифабутином и не зависит от дозы при использовании в диапазоне от 300 до 600 мг. Лекарственные средства, конкурентно ингибирующие активность CYP450 3A, могут повысить концентрацию в плазме крови рифабутина.

Маловероятно развитие клинически значимых взаимодействий с этамбутолом, теофиллином, сульфаниламидами, пиразинамидом, флуконазолом, залцитабином.

Кларитромицин повышает концентрацию препарата в плазме (при одновременном приеме с кларитромицином суточную дозу рифабутина уменьшают до 300 мг).

Рифабутин снижает концентрацию зидовудина в плазме.

Применение рифабутина в сочетании с пиразинамидом, протионамидом и изониазидом показано вследствие выраженного синергизма на микробиологическом уровне.

Пероральные контрацептивы могут быть неэффективны при одновременном приеме с рифабутином. Рифабутин может вызывать ускорение метаболизма половых гормонов, что может быть причиной межменструального кровотечения или неэффективности гормональной контрацепции. Механизм взаимодействия основан на способности рифабутина индуцировать печеночные ферменты, которые метаболизируют половые гормоны.

В таблице № 1 обобщены сведения о взаимодействии лекарственных средств с рифабутином. Клиническое значение этих взаимодействий и необходимость в коррекции дозы сле-

дует оценивать с учетом характеристик больного, тяжести болезни, спектра применяемых препаратов и возможного влияния на коэффициент риск/польза.

Таблица 1. Исследования взаимодействия рифабутина

Сопутствующая терапия	**Эффект на фармакокинетику рифабутина**	**Эффект рифабутина на фармакокинетику одновременно назначаемого препарата**	**Комментарии**
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА			
Делавирдин	нд	Увеличение клиренса в 5 раз и значительное снижение средней концентрации в плазме в конце интервала дозирования (с 18±15 до 1.0±0.7 мкМ)	Исследование проводилось у ВИЧ-инфицированных пациентов. Рифабутин не рекомендуется назначать больным, получающим делавирдина мезилат в дозе 400 мг каждые 8 ч.
Диданозин	Отсутствие значимых изменений	Отсутствие значимых изменений в равновесном состоянии	
Индинавир	Увеличение AUC	Снижение AUC	
Саквинавир	нд	Снижение AUC	
Ритонавир	Увеличение AUC и Cmax	нд	В сочетании с ритонавиром может увеличиться риск развития побочных эффектов, включая увеит. Если больной, получающий рифабутин, нуждается в ингибиторе протеазы, то следует обсудить возможность применения не ритонавира, а другого препарата этой группы
Зидовудин	Отсутствие значимых изменений	Снижение Cmax и AUC	Крупное контролируемое исследование показало, что эти изменения не имеют клинического значения

Ампренавир	Увеличение AUC	нд	Одновременное применение ампренавира и рифабутина приводит к увеличению AUC рифабутина на 200 % и к усилению побочных эффектов последнего.
Фосампренавир	Увеличение AUC	нд	Фосампренавир в организме превращается в ампренавир, который метаболизируется преимущественно в печени с участием изофермента CYP 3A4. Одновременное применение фосампренавира и рифабутина приводит к повышению концентрации рифабутина в плазме на 200 % (AUC) и увеличению количества ассоциированных с рифабутином нежелательных реакций. Рекомендуется снижать дозу рифабутина не менее чем на 50 % при одновременном назначении с фосампренавиром, и не менее чем на 75 % при приеме фосампренавира в комбинации с ритонавиром. Необходимо тщательное врачебное наблюдение, возможно, потребуется дальнейшее снижение дозы.
Лопинавир/ритонавир	При одновременном применении рифабутина и лопинавира/ритонавира в течение 10 дней C_{max} и AUC рифабутина (самого препарата и активного 25-О-	нд	Рекомендуется уменьшение дозы рифабутина на 75 % (то есть прием 150 мг через день или три раза в неделю) при применении с лопинави-

	дезацетилового метаболита) повышаются в 3,5 и 5,7 раз соответственно		ром/ритонавиром. Возможно, будет необходимо снижение дозы рифабутина.
Типранавир/ритонавир	Типранавир (применяемый с низкой дозой ритонавира) увеличивает концентрацию рифабутина в плазме не более чем в 3 раза, а концентрацию 25-О-дезацил-рифабутина (активного метаболита) не более чем в 20 раз	Увеличивает минимальную концентрацию типранавира на 16 %	Рекомендуется уменьшение обычной дозы рифабутина (300 мг), по крайней мере на 75,0 % (например, 150 мг через день или три раза в неделю). Возможно, будет необходимо снижение дозы рифабутина. Пациенты, получающие рифабутин совместно с типрановиром/ритонавиром, должны тщательно наблюдаться в отношении возможных неблагоприятных явлений, связанных с терапией рифабутином.
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА			
Флуконазол	Увеличение AUC	Отсутствие значимых изменений концентраций в плазме в равновесном состоянии	При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Больных, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать (см. раздел «Особые указания»).
Итраконазол	нд	Снижение Cmax и AUC	Описание одного случая указывает на возможность фармакокинетического взаимодействия, которое сопровождается увеличением концентрации рифабутина в плазме крови и риска развития увеита.
Вориконазол	Увеличение AUC и	Уменьшание Cmax	При необходимости

	Cmax	и AUC	совместного применения вориконазола и рифабутина следует тщательно оценить предполагаемую пользу и потенциальный риск от комбинированной терапии и проводить ее под контролем картины периферической крови, а также других возможных нежелательных эффектов рифабутина (например, увеит).
Позаконазол	нд	Уменьшает Cmax и AUC на 57 % и 51 % соответственно	Следует избегать совместного применения позаконазола и рифабутина, если преимущества совместного применения не превышают его риска для пациентов. Пациенты, получающие рифабутин совместно с позаконазолом должны тщательно наблюдаться в отношении возможных неблагоприятных явлений, связанных с терапией рифабутином.
АНТИПНЕВМОЦИСТНЫЕ СРЕДСТВА (пневмония, вызванная Pneumocystis carinii)			
Дапсон	нд	Снижение AUC	Исследование проводилось у ВИЧ-инфицированных пациентов (быстрых и медленных ацетиляторов).
Сульфаметоксазол/ триметоприм	Отсутствие значимых изменений Cmax и AUC	Снижение AUC	В другом исследовании выявлено только снижение AUC и Cmax триметоприма (но не сульфаметоксазола) на 14 и 6 % соответственно; эти изменения расценены как клинически не-

			значимые.
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (Mycobacterium avium intracellular complex)			
Азитромицин	нд	нд	Результаты анализируются. Предварительные данные указывают на отсутствие взаимодействия.
Кларитромицин	Увеличение AUC	Снижение AUC	Исследование проводилось у ВИЧ-инфицированных пациентов. В сочетании с кларитромицином необходима коррекция дозы рифабутина (см. раздел «Способ применение и дозы»).
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ			
Этамбутол	нд	Отсутствие значимых изменений AUC и Cmax	
Изониазид	нд	Отсутствие изменений фармакокинетики	
Пиразинамид	нд	нд	Результаты анализируются
ДРУГИЕ			
Метадон	нд	Отсутствие значимого эффекта	Рифабутин не оказывал существенного влияния на Cmax или AUC метадона. Фармакокинетику рифабутина не оценивали.
Такролимус	нд	нд	Рифабутин снижает минимальную концентрацию такролимуса в крови.
Теофиллин	нд	Отсутствие значимых изменений AUC и Cmax	

нд - нет данных AUC – площадь под кривой зависимости концентрации от времени

Cmax – максимальное содержание в плазме крови.

Особые указания

В период лечения необходимо периодически контролировать число лейкоцитов, тромбо-

цитов в периферической крови, активность "печеночных" ферментов. В качестве профилактики анемии эффективен прием фолиевой кислоты.

При применении рифабутина в комбинации с кларитромицином (или другими макролидами) и/или флуконазолом (и родственными веществами) больные должны находиться под тщательным наблюдением в связи с риском развития увеита. При развитии увеита показана консультация офтальмолога, временная отмена препарата.

Может придавать красновато-оранжевый цвет моче, коже и секретируемым жидкостям.

Пациентам, принимающим препарат, не следует носить контактные линзы из-за возможности их окраски в оранжевый цвет.

Применение рифабутина в качестве монотерапии для профилактики заболевания, вызываемого Mycobacterium avium, у больных туберкулезом может приводить к развитию перекрестной устойчивости к рифабутину и рифампицину.

Рифабутин целесообразно комбинировать с противотуберкулезными препаратами, не принадлежащими к группе рифамицина.

Пероральные контрацептивы могут быть неэффективны, следует использовать другие средства контрацепции.

При длительном применении препарата может развиваться псевдомембранозный колит.

Симптомы: водянистая диарея с неприятным запахом; редко — с примесью крови (в случае развития эрозивно - геморрагических изменений слизистой оболочки кишки); схваткообразные боли в нижних отделах живота, преимущественно в проекции толстого кишечника, после дефекации; лихорадка (с повышением температуры тела до 38 °С), дегидратация и электролитные расстройства — признак тяжёлого течения заболевания. Токсический мегаколон и перфорация толстой кишки — редкие, но серьёзные осложнения, требующие хирургического вмешательства.

Действия: отмена антибиотиков, обусловивших заболевание, за исключением случаев их назначения по жизненным показаниям, этиотропная терапия, направленная на элиминацию Clostridium difficile (ванкомицин, метронидазол). Коррекция метаболических нарушений и водно - электролитного баланса, бактериальная терапия, в случаях развития тяжёлых осложнений - хирургическое лечение.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Учитывая возможные побочные эффекты препарата, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и осуществлении потенциально опасных видов деятельности.

Форма выпуска

Капсулы 150 мг.

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги.

По 10, 20, 30, 50, 100 капсул в банки полимерные с навинчиваемыми крышками.

Банку, 1, 2, 3, 5 , 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров

По 50, 100, 200, 300, 500 контурных ячейковых упаковок вместе с равным количеством инструкций по применению в коробку из картона.

По 500, 1000 капсул в банки полимерные с крышками. По 4, 6, 10, 12 банок вместе с равным количеством инструкций по применению в коробку из картона.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 ^{0}C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Наименование, адрес производителя лекарственного препарата и адрес места производства лекарственного препарата

ЗАО «Брынцалов-А»

Юридический адрес:

Россия, 117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 1

тел.: 8(499)611-54-91, тел./факс: 8(499)611-13-55.

www.ferain.ru

e-mail: info@ferain.ru

Адрес производства:

Россия, 142530, Московская обл.,

г. Электрогорск, проезд Мечникова, д.1.

Генеральный директор
ЗАО «Брынцалов-А» З. И.Московская