

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Фарбутин, 150 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рифабутин.

Каждая капсула содержит 150 мг рифабутина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Капсулы желатиновые твердые коричневого цвета № 0.

Содержимое капсул – порошок красного-фиолетового цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Фарбутин показан к применению у взрослых:

- в составе комбинированной терапии для лечения инфекций, вызванных микобактериями *M. tuberculosis*, комплексом МАС, а также другими атипичными микобактериями, такими как *M. xenopi* (в том числе у пациентов с иммунодефицитом), в том числе:
 - лечения туберкулеза легких, как впервые выявленного, так и мультирезистентного;
 - лечения диссеминированной инфекции *M. avium* у пациентов с ВИЧ-инфекцией.
- для профилактики инфекций, вызванных комплексом МАС, у пациентов с иммунодепрессией с количеством CD4-клеток <200 в мкл.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

- Туберкулез легких: 150 мг/сут (1 капсула) в течение 6–9 месяцев или в течение 6 месяцев после получения отрицательных результатов культурального анализа. У пациентов с мультирезистентным туберкулезом доза составляет 300–450 мг/сут (2–3 капсулы) до 6 месяцев после получения отрицательных результатов культурального анализа.
- Нетуберкулезная микобактериальная инфекция: по 450–600 (3–4 капсулы) до 6 месяцев после получения отрицательных культур. Если рифабутин применяется в

комбинации с кларитромицином (например, при лечении МАС), то после первого месяца лечения его дозу следует снизить до 300 мг (2 капсулы).

- Профилактика МАС-инфекции у пациентов с иммунодепрессией: 300 мг (2 капсулы).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пожилых людей не требуется.

Уменьшение дозы также может быть необходимо для пациентов, получающих сопутствующее лечение некоторыми другими лекарственными средствами (см. раздел 4.5).

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) требуется снижение дозы рифабутина на 50%. Для пациентов с легкой и средней степенью тяжести почечной недостаточности коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться снижение дозы рифабутина до 150 мг 1 раз в сутки. Для пациентов с легкой и средней степенью тяжести печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется.

Дети

Препарат Фарбутин противопоказан у детей в возрасте до 18 лет (опыт клинического применения у детей отсутствует).

Способ применения

Рифабутин принимают внутрь 1 раз в сутки, независимо от приема пищи, каждый день примерно в одно и то же время, чтобы интервал между отдельными дозами составлял около 24 часов.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к рифабутину, другим рифамицинам (например, рифампицину) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- детский возраст до 18 лет (опыт клинического применения у детей отсутствует);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- тяжелые заболевания печени, такие как механическая желтуха, активный цирроз печени и острый гепатит;

- одновременное применение с эмтрицитабином/рилпивирином/тенофовиром, суспензией для инъекций рилпивирина, ритонавиром, софосбувиром/ледипасвиром, софосбувиром/велпатасвиром и софосбувиром/велпатасвиром/воксилапревиром.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

В соответствии с общепринятыми принципами лечения микобактериальных инфекций рифабутин всегда должен назначаться в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами, не принадлежащими к семейству рифамицина.

Перед тем, как начать профилактику МАС-инфекции рифабутином, пациенты должны быть обследованы, чтобы убедиться, что у них нет активного заболевания, вызванного туберкулезом легких или другими микобактериями.

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

Пациентам, принимающим рифабутин, не следует носить контактные линзы.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) дозу следует снизить на 50%. При легком или средней степени нарушении функции почек или печени снижение дозы не требуется.

Рифабутин следует применять с осторожностью при тяжелой печеночной и/или почечной недостаточности.

Во время лечения рекомендуется периодически контролировать число лейкоцитов и тромбоцитов и активность «печеночных» ферментов.

Если для лечения МАС-инфекции рифабутин применяется в комбинации с кларитромицином, то рекомендуется снижение дозы рифабутина до 300 мг, учитывая повышение его концентрации в плазме.

При применении рифабутина в комбинации с кларитромицином (или другими макролидами) и/или флуконазолом (и родственными веществами) пациенты должны находиться под тщательным наблюдением в связи с риском развития увеита. Если подозревается увеит, то следует направить пациента на консультацию к офтальмологу и при необходимости на время прекратить лечение рифабутином.

Ингибиторы протеазы являются субстратами или ингибиторами метаболизма, опосредованного CYP450 3A4. Учитывая наличие выраженного взаимодействия между ингибиторами протеазы и рифабутином, вопрос об их сочетанном применении следует решать с учетом характеристик пациента и спектра применяемых лекарственных препаратов (см. раздел 4.5).

Пероральные контрацептивы: в связи с недостаточностью данных применения пероральных контрацептивов рекомендуется применение других методов контрацепции.

На фоне применения практически всех антибактериальных препаратов, включая рифабутин, отмечали случаи развития диареи, связанной с *Clostridium difficile*. Тяжесть диареи варьирует от легкой до тяжелой степени вплоть до колита, в некоторых случаях с летальным исходом. Лечение антибактериальными препаратами нарушает нормальную микрофлору кишечника, что приводит к избыточному росту *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* вырабатывает токсины А и В, которые приводят к развитию диареи, связанной с *Clostridium difficile*. Избыточное количество токсинов, вырабатываемое штаммами *Clostridium difficile*, может вызвать повышение летальности среди пациентов, так как такие инфекции могут быть устойчивы к противомикробной терапии, а также может потребоваться колонэктомия.

Возможность развития диареи, связанной с *Clostridium difficile*, должна рассматриваться у всех больных с диареей, последовавшей за использованием антибиотиков. Тщательное медицинское наблюдение в течение 2 месяцев необходимо пациентам, перенесшим диарею, связанную с *Clostridium difficile* после введения антибактериальных препаратов.

Если у пациента развивается серьезная кожная реакция, за этим следует внимательно наблюдать, а в случае ухудшения состояния – отменить предположительно связанный препарат. Определить конкретный препарат сложно, поскольку одновременно возможно применение нескольких противотуберкулезных препаратов.

Мальабсорция

Изменение pH содержимого желудка при прогрессировании ВИЧ-инфекции приводило к нарушению всасывания лекарственных веществ у ВИЧ-инфицированных (например, рифампицина, изониазида). Результаты анализа содержания рифабутина в плазме крови больных СПИДом, разной степени тяжести (в зависимости от числа CD4+ клеток) свидетельствуют о том, что всасывание его не меняется при прогрессировании ВИЧ-инфекции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лечение рифабутином сопровождается индукцией печеночных ферментов, относящихся к подсемейству CYP3A цитохрома Р 450. Основной метаболит рифабутина (25-деацетилрифабутин; LM 565) также обладает этим эффектом. Индукция метаболизма под влиянием рифабутина может привести к снижению концентрации в плазме других лекарственных веществ, которые метаболизируются под влиянием изоферментов CYP450 3А. 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 СYP450 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.

Не рекомендуется одновременное назначение фторхинолонов.

Пероральные контрацептивы могут быть неэффективны при одновременном приеме с рифабутином. Рифабутин может вызвать 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 обобщены сведения о взаимодействии лекарственных средств с рифабутином.

Клиническое значение этих взаимодействий и необходимость в коррекции дозы следует оценивать с учетом характеристик больного, тяжести болезни, спектра применяемых препаратов и возможного влияния на соотношение риск/польза.

Таблица

Исследования взаимодействия рифабутина

Сопутствующая терапия	Эффект на фармакокинетику рифабутина	Эффект рифабутина на фармакокинетику одновременно назначаемого препарата	Комментарии
1	2	3	4
Противовирусные средства			
Атазанавир	2,1-кратное увеличение AUC; 1,2-кратное увеличение C _{max}	Отсутствие значимых изменений в фармакокинетики	Рекомендуется снизить дозу рифабутина до 150 мг в день. Пациенты должны тщательно контролироваться на предмет нежелательных реакций, связанных с рифабутином.
Атазанавир/ Ритонавир	1,5-кратное увеличение AUC;	Отсутствие значимых изменений	Рекомендуется снизить дозу рифабутина до 150 мг в день.

	2,5-кратное увеличение $C_{\max}$		Пациенты должны тщательно контролироваться на предмет нежелательных реакций, связанных с рифабутином.
Биктегривир/ Тенофовира алафенамид/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучено	Биктегривир: Снижение AUC на 38%; Снижение $C_{\min}$ на 56%; Снижение $C_{\max}$ на 20%. Тенофовир алафенамид: Взаимодействие не изучено. Ожидаемо снижение концентрации в плазме крови (индукция Р-gp). Эмтрицитабин: Взаимодействие не изучено	Хотя взаимодействие не изучено, одновременное применение рифабутина с биктегривиром/тенофовира алафенамидом/эмтрицитабином из-за ожидаемого снижения тенофовира алафенамида в дополнение к сообщениям о снижении биктегривира не рекомендуется.
Кобицистат	Отсутствие значимых изменений в фармакокинетике рифабутина. 25-О-дезацетил-рифабутин: 5,25-кратное увеличение AUC; 3,8-кратное увеличение $C_{\max}$	Отсутствие значимых изменений в AUC и $C_{\max}$; снижение $C_{\min}$ на 66%	Одновременное применение рифабутина и кобицистата не рекомендуется.
Дарунавир/ Ритонавир	Отсутствие значимых изменений в фармакокинетике рифабутина. 25-О-дезацетил-рифабутин: Увеличение AUC в 9,8 раз; увеличение $C_{\max}$ в 4,8 раза	Увеличение AUC на 57%; увеличение $C_{\max}$ на 42%	Рекомендуется снизить дозу рифабутина до 150 мг в день. Пациенты должны тщательно контролироваться на предмет нежелательных реакций. Может потребоваться дальнейшее снижение дозы рифабутина.
Диданозин	Отсутствие	Отсутствие значимых	Корректировка дозы не

	значимых изменений в фармакокинетике	изменений в равновесном состоянии	в требуется.
Долутегравир Долутегравир/ Рилпивирин	Отсутствие значимых изменений	Долутегравир: Отсутствие значимых изменений в AUC и C_{max} ; снижение C_{min} на 30%. Рилпивирин (25 мг): Снижение AUC на 42%; снижение C_{min} на 48%; снижение C_{max} на 31%. Рилпивирин (50 мг): Увеличение AUC на 16%; отсутствие значимых изменений C_{min} ; увеличение C_{max} на 43% по сравнению с 25 мг рилпивирин один раз в день	Корректировка дозы рифабутин не требуется. Одновременное применение с долутегравиром/рилпивирин может значительно снизить концентрацию рилпивирин в плазме. Может потребоваться корректировка дозы рилпивирин.
Доравирин	Взаимодействие не изучено	Отсутствие изменений C_{max} ; снижение AUC на 50%; снижение C_{min} на 68%	Если требуется одновременный прием, следует увеличить дозу доравирин, как указано в инструкции по медицинскому применению доравирин.
Эфавиренз	Снижение AUC на 38%; снижение C_{max} на 32%	Отсутствие значимых изменений в фармакокинетике	Увеличение суточной дозы рифабутин на 50%.
Элвитегравир/ Кобицистат	Отсутствие значимых изменений в фармакокинетике рифабутин. 25-О-деацетил-рифабутин: 5,25-кратное увеличение AUC; 3,8-кратное увеличение C_{max}	Элвитегравир: Отсутствие изменений C_{max} ; снижение AUC на 21%; снижение C_{min} на 67% Кобицистат: Отсутствие изменений в AUC и C_{max} ; снижение C_{min} на 66%	Одновременное применение Элвитегравир/Кобицистат и рифабутин не рекомендуется.

Эмтрицитабин/ Тенофовир	Взаимодействие не изучено	Эмтрицитабин: Взаимодействие не изучено. Тенофовир: Взаимодействие не изучалось. Ожидаемо снижение концентрации тенофовира в плазме (индукция Р-gr)	Одновременное применение эмтрицитабина/тенофовира и рифабутина не рекомендуется.
Эмтрицитабин/ Рилпивирин/ Тенофовир	Отсутствие значимых изменений в фармакокинетике	Эмтрицитабин: Взаимодействие не изучено. Рилпивирин (25 мг): Снижение AUC на 42%; снижение C_{min} на 48%; снижение C_{max} на 31%. Рилпивирин (50 мг): Увеличение AUC на 16%; C_{min} без существенного изменения; увеличение C_{max} на 43% по сравнению с 25 мг рилпивирин один раз в день. Тенофовир: Взаимодействие не изучено (индукция Р- gr)	Одновременное применение противопоказано.
Этравирин	Рифабутин: Снижение AUC на 17%; снижение C_{max} на 10%. 25-О-дезацетил- рифабутин: снижение AUC на 17%; снижение C_{max} на 15%	Снижение AUC на 37%; снижение C_{max} на 37%	Корректировка дозы рифабутин не требуется, если этравирин не используется одновременно с ритонавиром. Сочетание этравирин с ритонавиром и рифабутином следует использовать с осторожностью, поскольку существует риск снижения воздействия этравирин и увеличения воздействия 25-О-

			дезацетил-рифамбутина. Рекомендуется тщательный мониторинг нежелательных реакций, связанных с рифамбутином.
Фосампренавир / Ритонавир	Увеличение AUC на 64%**	Увеличение AUC на 35%; увеличение C_{max} на 36%, Ампренавир не оказывает влияния на C_{max}	Рекомендуется снизить дозу рифамбутина до 150 мг в день. Пациенты должны тщательно контролироваться на предмет нежелательных реакций, связанных с рифамбутином.
Индинавир	Увеличение AUC на 173%; увеличение C_{max} на 134%	Снижение AUC на 34%; снижение C_{max} на 25%	Рекомендуется снизить дозу рифамбутина до 150 мг в день и увеличить дозу индинавира до 1000 мг каждые 8 часов при одновременном применении рифамбутина и индинавира. Пациенты должны тщательно контролироваться на предмет нежелательных реакций, связанных с рифамбутином.
Лопинавир/ Ритонавир	5,7-кратное увеличение AUC; 3,4-кратное увеличение C_{max} **	Отсутствие значимых изменений в фармакокинетике лопинавира	Рекомендуется снизить дозу рифамбутина до 150 мг в день. Пациенты должны тщательно контролироваться на предмет нежелательных реакций, связанных с рифамбутином. Может потребоваться дальнейшее снижение дозы рифамбутина.
Маравирок	Взаимодействие не изучено	Снижение AUC на 17%; снижение C_{max} на 21%; снижение C_{min} на 30%	Корректировка дозы рифамбутина не требуется. Может потребоваться корректировка дозы маравирока согласно инструкции по медицинскому применению маравирока.
Невирапин	Рифамбутин: Увеличение AUC на 17%; увеличение C_{max} на 28%. 25-О-дезацетил-рифамбутин:	Отсутствие значимых изменений в фармакокинетике	Корректировка дозы не требуется. Существенного влияния на фармакокинетические параметры выявлено не было. Однако у некоторых пациентов может наблюдаться

	Увеличение AUC на 24%; увеличение $C_{\max}$ на 29%		значительное увеличение концентрации рифабутина и, как следствие, повышенный риск токсичности рифабутина. Пациенты должны тщательно контролироваться на предмет нежелательных реакций, связанных с рифабутином. Следует соблюдать осторожность при одновременном использовании.
Рилпивирин	Отсутствие значимых изменений в фармакокинетике рифабутин и 25-О-дезацетил-рифабутин	Снижение AUC на 42%; снижение $C_{\max}$ на 31%; снижение $C_{\min}$ на 48%	Может потребоваться корректировка дозы рилпивирин. Одновременное применение рифабутин и суспензии для инъекций рилпивирин противопоказано.
Ритонавир	4-кратное увеличение AUC; 2,5-кратное увеличение $C_{\max}$	Взаимодействие не изучено	Противопоказано одновременное применение ритонавира. В сочетании с ритонавиром может увеличиться риск развития нежелательных реакций, включая увеит. Если больной, получающий рифабутин, нуждается в ингибиторе протеазы, то следует выбрать препарат, отличный от ритонавира.
Ралтегравир	Взаимодействие не изучено	Увеличение AUC на 19%; увеличение $C_{\max}$ на 39%; снижение $C_{\min}$ на 20%	Корректировка дозы не требуется.
Саквинавир/ Ритонавир	Рифабутин: Увеличение $C_{\max}$ на 86%; увеличение AUC на 53%. Рифабутин + 25-О-дезацетил-рифабутин-метаболит: Увеличение $C_{\max}$	Снижение $C_{\max}$ на 15%; снижение AUC на 13%	Рекомендуется снизить дозу рифабутин до 150 мг в день. Пациенты должны тщательно контролироваться на предмет нежелательных реакций, связанных с рифабутином. Может потребоваться дальнейшее снижение дозы рифабутин.

	на 130%; увеличение AUC на 134%		
Типранавир/ Ритонавир	Рифабутин: Увеличение AUC на 190%; Увеличение C_{max} на 70%. 25-О-дезацетил- рифабутин: 21-кратное увеличение AUC; 3,2-кратное увеличение C_{max}	Отсутствие значимых изменений в фармакокинетике типранавира	Рекомендуется снизить дозу рифабутина до 150 мг в день. Пациенты должны тщательно контролироваться на предмет нежелательных реакций, связанных с рифабутином.
Зидовудин	Отсутствие значимых изменений в фармакокинетике	Снижение C_{max} и AUC примерно на 32%	Крупное контролируемое клиническое исследование показало, что эти изменения не имеют клинической значимости.
Противовирусные средства (при гепатите С)			
Софосбувир	Взаимодействие не изучено	Снижение C_{max} на 36%; снижение AUC на 24%	Корректировка дозы не требуется.
Софосбувир/ Ледипасвир	Взаимодействие не изучено	Софосбувир: Снижение C_{max} на 36%; снижение AUC на 24%. Ледипасвир: взаимодействие не изучалось. Ожидаемо снижение концентрации ледипасвира в плазме крови	Одновременное применение противопоказано.
Софосбувир/ Велпатасвир	Взаимодействие не изучено	Софосбувир: Снижение C_{max} на 36%; снижение AUC на 24%. Велпатасвир: взаимодействие не изучалось. Ожидаемо снижение	Одновременное применение противопоказано.

		концентрации велпатасвира	
Софосбувир/ Велпатасвир/ Воксилапревир	Взаимодействие не изучено	Софосбувир: Снижение C_{max} на 36%; снижение AUC на 24%. Велпатасвир и Воксилапревир: взаимодействие не изучалось. Ожидаемо снижение концентраций велпатасвира и воксилапревира	Одновременное применение противопоказано.
Противогрибковые средства			
Флуконазол	Увеличение C_{max} на 88%; увеличение AUC на 82%	Отсутствие значимых изменений концентраций в плазме в равновесном состоянии	Пациенты должны тщательно контролироваться на предмет нежелательных реакций, связанных с рифабутином. Рекомендуется уменьшить дозу рифабутин до 150 мг в день или прекратить использование рифабутин, если есть подозрение на токсичность.
Итраконазол	Взаимодействие не изучено	Снижение C_{max} и AUC на 70–75%	Одновременное применение не рекомендуется. Описание одного случая указывает на возможность фармакокинетического взаимодействия, которое сопровождается увеличением концентрации рифабутин в плазме крови и риска развития увеита.
Кетоконазол	Взаимодействие не изучено	Взаимодействие не изучено. Ожидаемо снижение биодоступности кетоконазола (индукция CYP3A4)	Одновременное применение не рекомендуется, если ожидаемая польза не превышает потенциальный риск. Если одновременное применение клинически оправдано, необходимо тщательно следить за повышением уровня рифабутин и связанными с рифабутином нежелательными

			реакциями, контролировать эффективности кетоконазола.
Позаконазол	Увеличение $C_{\max}$ на 31% увеличение AUC на 72%	Снижение $C_{\max}$ на 43% снижение AUC на 49%	Одновременное применение позаконазола и рифабутина не рекомендуется, если ожидаемая польза не превышает потенциальный риск. При одновременном применении следует контролировать уровни рифабутин и позаконазол в плазме крови, а также внимательно следить за пациентами на предмет нежелательных реакций, связанных с рифабутином, и снижения эффективности позаконазола.
Вориконазол	Увеличение $C_{\max}$ на 195%; увеличение AUC на 331%***	Рифабутин (300 мг один раз в день) уменьшал $C_{\max}$ и AUC вориконазола (200 мг два раза в день) на 69% и 78% соответственно. При одновременном введении рифабутин $C_{\max}$ и AUC вориконазола (350 мг два раза в день) достигали 96% и 68% соответственно от уровня, получаемого при введении 200 мг два раза в день. При дозе вориконазола 400 мг два раза в день $C_{\max}$ и AUC были на 104% и 87% выше соответственно, чем при введении 200 мг вориконазола два раза в день	При положительной оценке соотношения «польза-риск» рифабутин можно назначать вместе с вориконазолом, если поддерживающая доза вориконазола до 5 мг/кг/кг в/в каждые 12 часов или с 200 мг до 350 мг перорально каждые 12 часов (пациенты до 40 кг: увеличивается с 100 мг до 200 мг перорально каждые 12 часов). При одновременном назначении рифабутин вместе с вориконазолом рекомендуется тщательный контроль картины периферической крови, а также возможных нежелательных реакций рифабутин (например, увеит).
Антипневмоцистные средства (пневмония, вызванная <i>Pneumocystis carinii</i>)			

Дапсон	Взаимодействие не изучено	Снижение AUC примерно от 27% до 40%	Исследование проводилось у ВИЧ-инфицированных пациентов (быстрых и медленных ацетиляторов).
Сульфаметоксазол/ Триметоприм	Отсутствие значимых изменений C_{max} и AUC	Снижение AUC примерно на 15–20%	В другом исследовании выявлено только снижение AUC и C_{max} триметоприма (но не сульфаметоксазола) на 14 и 6%, соответственно; эти изменения расценены как клинически незначимые.
Антимикобактериальные средства (<i>Mycobacterium avium intracellular complex</i>)			
Азитромицин	Отсутствие фармакокинетических взаимодействий	Отсутствие фармакокинетических взаимодействий	
Кларитромицин	Увеличение AUC примерно на 77%	Снижение AUC примерно на 50%	Пациенты должны тщательно контролироваться на предмет нежелательных реакций, связанных с рифабутином. При подозрении на токсичность необходимо уменьшить дозу до 150 мг в день или приостановить применение рифабутина. При лечении пациентов, получающих рифабутин, следует рассматривать альтернативное лечение.
Противотуберкулезные средства			
Бедаквилин	Взаимодействие не изучено	Снижение C_{max} и AUC примерно на 10–20%	Следует избегать одновременного применения рифамицинов (например, рифампина, рифапентина и рифабутина) с бедаквилином.
Этамбутол	Взаимодействие не изучено	Отсутствие значимых изменений AUC и C_{max}	Корректировка дозы не требуется.
Изониазид	Взаимодействие не изучено	Отсутствие изменений фармакокинетики	Корректировка дозы не требуется.
Пиразинамид	Взаимодействие не изучено	Взаимодействие не изучено	Корректировка дозы не требуется.
Оральные контрацептивы			
Этинилэстра	Взаимодействие	Снижение C_{max} на	Пациентам следует

диол	не изучено	20%; снижение AUC на 35%	рекомендовать использовать дополнительные или другие негормональные методы контрацепции.
Норэтистерон	Взаимодействие не изучено	Снижение C_{max} на 32%; снижение AUC на 46%	Пациентам следует рекомендовать использовать дополнительные или другие негормональные методы контрацепции.
Другие			
Дабигатран	Взаимодействие не изучено	Снижение C_{max} на 14%; снижение AUC на 19% (индукция P-gp)	Одновременное применение не рекомендуется, если ожидаемая польза не превышает потенциальный риск.
Метадон	Взаимодействие не изучено	Отсутствие значимых изменений C_{max} и AUC	Рифабутин не оказывал существенного влияния на C_{max} или AUC метадона. Фармакокинетика рифабутин не оценивалась.
Такролимус	Взаимодействие не изучено	Взаимодействие не изучено. Ожидаемо снижение уровня такролимуса в плазме крови (индукция CYP450)	Рекомендуется мониторинг уровня такролимуса в плазме и соответствующая корректировка дозы такролимуса.
Теофиллин	Взаимодействие не изучено	Отсутствие значимых изменений AUC и C_{max}	

AUC – площадь под кривой зависимости концентрации от времени;

C_{max} – максимальное содержание в плазме крови;

C_{min} – минимальное содержание в плазме крови;

**: активный ингредиент плюс активный метаболит;

***: при приеме 400 мг вориконазола два раза в день.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат противопоказан к применению во время беременности.

Лактация

Препарат противопоказан к применению в период грудного вскармливания. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания следует прекратить грудное вскармливание.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции приведены в соответствии с классификацией органов и систем MedDRA и перечислены по частоте. В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Частота нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), 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 ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту исходя из доступных данных).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция
Категория частоты	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто	Лейкопения
Часто	Анемия
Нечасто	Панцитопения, агранулоцитоз, лимфопения, гранулоцитопения, нейтропения, тромбоцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Часто	Покраснение кожи
Нечасто	Гиперчувствительность, бронхоспазм, эозинофилия
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Частота неизвестна	Снижение аппетита
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Нечасто	Обратимый увеит, отложения на роговице
Частота неизвестна	Васкулит сетчатки, витрит (воспаление стекловидного тела глаза)

Системно-органный класс	Нежелательная реакция
Категория частоты	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Часто	Тошнота
Нечасто	Рвота
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Нечасто	Желтуха, повышение активности «печеночных» трансаминаз
Частота неизвестна	Гепатит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Нечасто	Изменение цвета кожи
Частота неизвестна	Сыпь
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Часто	Миалгия
Нечасто	Артралгия
Частота неизвестна	Артрит
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Частота неизвестна	Почечная недостаточность
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	Лихорадка
Частота неизвестна	Гриппоподобный синдром

Нежелательные реакции характерны для противотуберкулезных препаратов: анафилактический шок, колит *Clostridium difficile*, лекарственная реакция с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром) и другие серьезные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. раздел 4.4).

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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (499) 578-06-70 (доб.187), +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru, pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Усиление дозозависимых нежелательных реакций.

Лечение

Промывание желудка, назначение диуретиков. Показана поддерживающая и симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, активные в отношении микобактерий; противотуберкулезные средства; антибиотики.

Код АТХ: J04AB04

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Полусинтетический антибиотик группы рифамицина. Обладает широким спектром действия. Механизм действия связан с угнетением синтеза аминокислот за счет ингибирования ДНК-зависимой РНК-полимеразы.

Рифабутин активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis* (как чувствительных, так и резистентных к рифампицину штаммов). Его активность в отношении микроорганизмов, устойчивых к рифампицину, объясняется его способностью подавлять включение тимидина в ДНК *Mycobacterium tuberculosis*.

In vitro рифабутин проявляет высокую активность в отношении лабораторных штаммов и клинически изолированных *M. tuberculosis*. От одной трети до половины устойчивых к

рифампицину штаммов *M. tuberculosis* были чувствительны к рифабутину. Это говорит о неполной перекрестной резистентности между этими двумя антибиотиками.

Кроме того, рифабутин активен в отношении нетуберкулезных (атипичных) бактерий, включая *Mycobacterium avium intracellulare complex* (MAC).

Рифабутин активен также в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Площадь под кривой концентраций рифабутина зависит от приема и существенно выше в 1-й день лечения, чем на 28-й день, вследствие активации метаболизма. Прием препарата одновременно с пищей уменьшает скорость всасывания, но ее степень остается неизменной.

Распределение и биотрансформация

Видимый объем распределения составляет 8–9 л/кг, связь с белками крови колеблется от 70 до 94%. Концентрация рифабутина в тканях (через 5–12 ч после приема в дозе 150–3000 мг) в 8,5 раз выше, чем в сыворотке крови. Хорошо распределяется в органах и тканях, очень активно проникает в клетки. Отношение внутриклеточной концентрации антибиотика к внеклеточной для полинуклеаров составляет 9, для моноцитов – 15.

Высокие внутриклеточные концентрации, вероятно, имеют ключевое значение для сохранения активности рифабутина в отношении внутриклеточных возбудителей, таких как микобактерии.

Элиминация

Рифабутин и его метаболиты выводятся, в основном, почками. Среди 5 известных метаболитов рифабутина основными являются 25-деацетилрифабутин и 31-гидроксирифабутин. Первый по антибактериальной активности сопоставим с рифабутином. Период полувыведения ($T_{1/2}$) рифабутина составляет около 35–40 ч.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы:

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия лаурилсульфат

Карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят)

Кремния диоксид коллоидный (аэросил, марка А-300)

Магния стеарат

Капсулы твердые желатиновые

Корпус капсулы:

Краситель железа оксид черный

Краситель железа оксид красный

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый

Желатин

Крышечка капсулы:

Краситель железа оксид черный

Краситель железа оксид красный

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 100 капсул (для стационаров) в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

По 1, 3, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться

этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящаяся. Пачки помещают в групповую упаковку.

Банки вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в групповую упаковку (для стационаров).

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Фарбутин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.