

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рифампицин-Бинергия, 300 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Рифампицин-Бинергия, 450 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рифампицин.

Рифампицин-Бинергия, 300 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 300 мг рифампицина.

Рифампицин-Бинергия, 450 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 450 мг рифампицина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия сульфит, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Пористая масса или смесь пористой массы и порошка кирпичного или коричнево-красного цвета, допускается мраморность окраски.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Рифампицин-Бинергия показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 1 года.

- Туберкулез всех форм и локализаций в составе комбинированной терапии.
- Лепра (мультибациллярные типы заболевания) в комбинации с дапсоном и клофазимином.
- Инфекционные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами (в случаях резистентности к другим антибиотикам и в составе комбинированной противомикробной терапии; после исключения диагноза туберкулеза и лепры).
- Бруцеллез – в составе комбинированной терапии с антибиотиком группы тетрациклинов (доксидиклином).
- Менингококковый менингит (профилактика у лиц, находившихся в тесном контакте с заболевшими менингококковым менингитом; у бациллоносителей *Neisseria meningitidis*).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Общие рекомендации

Доза и продолжительность терапии устанавливаются в зависимости от типа и тяжести инфекции и состояния пациента. Если врачом не назначено иначе, суточная доза составляет 10 мг/кг; максимальная суточная доза – 600 мг.

Туберкулез

Для лечения туберкулеза рифампицин назначают в комбинации, как минимум, с одним противотуберкулезным средством (изониазид, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин).

Взрослым с массой тела менее 50 кг – 450 мг в сутки.

Взрослым с массой тела 50 кг и более – 600 мг в сутки.

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

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

Длительность внутривенного (в/в) введения зависит от переносимости и составляет 1 месяц и более (с последующим переходом на пероральный прием). Общая продолжительность применения при туберкулезе определяется эффективностью лечения и может достигать 1 года.

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

Лепра

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

Минимальная продолжительность лечения – 2 года.

Для лечения мультибациллярных типов лепры (туберкулоидного и пограничного туберкулоидного) – 600 мг 1 раз в месяц в комбинации с дапсоном (100 мг (1–2 мг/кг) 1 раз в сутки).

Продолжительность лечения – 6 месяцев.

Инфекционные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами

Для лечения инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными микроорганизмами, рифампицин назначают в комбинации с другими противомикробными средствами. Суточная доза – 300–900 мг (максимальная доза – 1200 мг). Суточную дозу делят на 2–3 введения.

Продолжительность лечения устанавливается индивидуально, зависит от эффективности и может составлять 7–10 дней.

Бруцеллез

Для лечения бруцеллеза – 900 мг в сутки однократно в комбинации с доксициклином; средняя продолжительность лечения – 45 дней.

Профилактика менингококкового менингита

Для профилактики менингококкового менингита – 600 мг 2 раза в сутки в течение 2 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты, прервавшие применение препарата

После прерывания терапии рифампицин назначается с постепенным повышением дозы.

При необходимости рекомендовано назначение глюкокортикостероидов.

Дети

Общие рекомендации

Дети от 1 года до 6 лет

15 мг/кг массы тела в сутки. Суточную дозу делят на 2–3 введения.

Дети от 6 лет до 12 лет

10–20 мг/кг массы тела в сутки. Суточную дозу делят на 2–3 введения.

Дети старше 12 лет

У детей старше 12 лет следует использовать дозы для взрослых.

Туберкулез

10–20 мг/кг в сутки; максимальная суточная доза – 600 мг.

Лепра

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

Для лечения мультибациллярных типов лепры (туберкулоидного и пограничного туберкулоидного) – 10 мг/кг 1 раз в месяц в комбинации с дапсоном (1–2 мг/кг в сутки). Продолжительность лечения – 6 месяцев.

Инфекционные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами

При инфекциях нетуберкулезной этиологии, вызванных чувствительными микроорганизмами, назначают в комбинации с другими противомикробными препаратами.

Суточная доза – 10–20 мг/кг. Суточную дозу делят на 2–3 введения.

Профилактика менингококкового менингита

Для профилактики менингококкового менингита – 10 мг/кг 2 раза в сутки (каждые 12 ч) в течение 2 суток.

Ступенчатая терапия

В/в введение препарата рекомендуется при остро прогрессирующих и распространенных формах деструктивного туберкулеза легких, тяжелых гнойно-септических процессах, при необходимости быстрого создания высоких концентраций препарата крови и в очаге инфекции, в случаях, когда прием препарата внутрь затруднен или плохо переносится пациентами.

В зависимости от состояния пациента, через несколько дней лечения в/в введение препарата Рифампицин можно заменить на пероральный прием препарата.

Способ применения

В/в капельно.

Скорость введения – 60–80 кап/мин.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к рифампицину и другим рифамицинам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- желтуха;
- недавно перенесенный (менее 1 года) инфекционный гепатит;
- беременность (только по «жизненным» показаниям);
- период грудного вскармливания;
- одновременный прием с саквинавиром/ритонавиром (см. раздел 4.5);
- одновременный прием с вориконазолом (см. раздел 4.5);
- одновременный прием с луразидоном (см. раздел 4.5);
- хроническая почечная недостаточность (ХПН);
- сердечно-легочная недостаточность II-III степени;
- детский возраст до 1 года.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Лечение рифампицином должно проводиться под тщательным врачебным наблюдением.

У пациентов с нарушением функции почек следует соблюдать осторожность при назначении препарата в дозе > 600 мг/сут.

Лечение препаратом следует начинать после исследования функции печени (определение концентрации билирубина, активности аминотрансфераз в плазме крови), а в процессе лечения проводить его ежемесячно. При нарастающем нарушении функции печени применение препарата следует прекратить.

При длительном применении (6 месяцев и более) рекомендуется систематический контроль картины периферической крови.

С осторожностью следует назначать рифампицин пациентам с нарушением функции печени. Таким пациентам рекомендуются более низкие дозы рифампицина; во время лечения следует проводить тщательный мониторинг функции печени, особенно показателей сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), первоначально до начала терапии, еженедельно в течение двух недель, затем каждые две недели в течение следующих шести недель. При появлении или нарастании признаков повреждения печени рифампицин следует отменить.

Рифампицин также следует отменить, если во время лечения выявляются клинически значимые изменения функции печени. Следует рассмотреть необходимость применения других противотуберкулезных препаратов и другого режима лечения. Если рифампицин назначается повторно после того, как функция печени нормализовалась, следует ежедневно контролировать функцию печени.

Пациентам с нарушением функции печени, пожилым пациентам, пациентам с недостаточным питанием и, возможно, детям в возрасте до двух лет особенно рекомендуется соблюдать

осторожность при назначении схем лечения туберкулеза, в которых изониазид должен применяться одновременно с рифампицином. Если у пациента нет признаков ранее существовавшего заболевания печени и функция печени до начала лечения была нормальной, исследование функции печени необходимо повторить только в случае повышения температуры тела, рвоты, желтухи или другого ухудшения состояния пациента.

Во время терапии пациентов следует осматривать не реже одного раза в месяц и специально расспрашивать о симптомах, связанных с нежелательными реакциями.

У некоторых пациентов в первые дни лечения может развиваться гипербилирубинемия. Это является результатом конкуренции между рифампицином и билирубином за печеночную экскрецию. Умеренное повышение уровня билирубина и/или трансаминаз само по себе не является показанием для прерывания лечения; решение следует принимать после повторных анализов, отмечая тенденции показателей и рассматривая их в сочетании с клиническим состоянием пациента.

Сообщалось о случаях медикаментозного повреждения печени, включая смертельные случаи (особенно при применении рифампицина в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами), которые развивались в течение нескольких дней или нескольких месяцев после начала лечения. Признаки и симптомы включают повышение уровня печеночных ферментов в сыворотке крови, холестатическую желтуху, гепатит, гепатотоксичность, гепатоцеллюлярное поражение и смешанное поражение печени. У большинства пациентов нежелательные реакции проходили после прекращения лечения рифампицином; тем не менее, может развиваться острая печеночная недостаточность, требующая пересадки печени. Механизм повреждения печени, вызванный рифампицином, точно не выяснен, но данные указывают либо на иммуноаллергический механизм, либо на прямую токсичность продуктов метаболизма. При появлении симптомов, указывающих на поражение печени, следует прекратить применение рифампицина и оценить функцию печени. Не следует повторно назначать рифампицин пациентам с эпизодом повреждения печени, развившимся на фоне применения рифампицина, если не была установлена другая причина повреждения печени.

Из-за возможности возникновения иммунологических реакций, включая анафилаксию (см. раздел 4.8), при прерывистой терапии (введение препарата реже, чем 2–3 раза в неделю) пациенты должны находиться под наблюдением.

Рифампицин усиливает метаболизм эндогенных субстратов, включая гормоны надпочечников, гормоны щитовидной железы и витамин D. В отдельных сообщениях сообщалось об обострении порфирии при применении рифампицина.

При инфузионном применении рифампицина сообщалось о случаях тромботической микроангиопатии (ТМА), проявляющихся тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) или гемолитико-уремическим синдромом (ГУС), включая смертельные случаи. При появлении лабораторных или клинических признаков, связанных с ТМА, у пациента, получающего инфузию рифампицина, введение препарата следует прекратить и провести тщательное обследование на наличие ТМА, включая определение уровня тромбоцитов, функции почек, уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови и анализ крови на наличие шистоцитов (рагментированных частей эритроцитов). Необходимо завершить определение активности ADAMTS13 и антител к ADAMTS13. Если уровень антител к ADAMTS13 повышен в сочетании с низкой активностью ADAMTS13, введение рифампицина возобновлять не следует, а пациентам назначают соответствующее лечение (рассмотреть возможность проведения плазмообмена).

При химиотерапии туберкулеза наблюдались тяжелые системные реакции гиперчувствительности, включая случаи с летальным исходом, такие как лекарственная реакция с эозинофилией и синдромом системных симптомов (DRESS) (см. раздел 4.8). Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности, такие как лихорадка,

лимфаденопатия или биологические отклонения (включая эозинофилию, нарушения функции печени), могут наблюдаться без кожных проявлений. При наличии таких признаков или симптомов пациенту следует немедленно обратиться к врачу. Введение рифампицина следует прекратить, если не удастся установить альтернативную этиологию выявленных признаков и симптомов.

При лечении туберкулеза рифампицином после первоначального улучшения может наблюдаться ухудшение состояния пациента. Могут отмечаться клиническая и/или рентгенологическая отрицательная динамика со стороны существующих, или развитие новых туберкулезных очагов. Такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев после начала терапии туберкулеза. Посевы обычно отрицательные, и такие реакции обычно не указывают на неэффективность терапии. Причина данной парадоксальной реакции до конца не выяснена, но в качестве возможной предполагается повышенная иммунная реакция. В случае подозрения на парадоксальную реакцию, при необходимости, следует начать симптоматическую терапию для подавления повышенной иммунной реакции. Кроме того, рекомендуется продолжить плановую комбинированную терапию против туберкулеза. При продолжающемся ухудшении состояния и прогрессировании симптомов заболевания (кашель, лихорадка, усталость, одышка, головная боль, потеря аппетита, потеря веса или слабость) пациентам следует немедленно обратиться к врачу (см. раздел 4.8).

С неизвестной частотой сообщалось о тяжелых кожных нежелательных реакциях, связанных с инфузиями рифампицина, включающих синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), острый генерализованный экзантематозный пустулез, которые могут быть опасными для жизни и привести к летальному исходу. Большинство из этих реакций развивались в промежутке от 2 дней до 2 месяцев после начала лечения; время их возникновения может отличаться в зависимости от состояния пациента. При появлении симптомов, указывающих на развитие тяжелых кожных нежелательных реакций, введение рифампицина следует немедленно прекратить и, при необходимости, рассмотреть альтернативное лечение.

Препарат Рифампицин предназначен только для внутривенного введения и не должен вводиться внутримышечно или подкожно. При попадании раствора препарата в мягкие ткани во время инфузии (экстравазация) возможны местное раздражение и развитие воспаления. В этом случае инфузию следует прекратить и возобновить в другом месте.

При нетуберкулезных заболеваниях назначают только при неэффективности других антибиотиков (быстрое развитие резистентности). Для предотвращения развития резистентности микроорганизмов необходимо применять в комбинации с другими противомикробными средствами.

На фоне лечения кожа, мокрота, пот, кал, слезная жидкость, моча приобретают оранжево-красный цвет. Может стойко окрашивать мягкие контактные линзы (см. раздел 4.8).

Рифампицин является хорошо изученным и мощным индуктором ферментов, участвующих в метаболизме других лекарственных средств, и, следовательно, может снижать или повышать показатели воздействия одновременно применяемых лекарственных препаратов, их безопасность и эффективность (см. раздел 4.5). Поэтому при назначении или отмене рифампицина следует учитывать возможные лекарственные взаимодействия.

Рифампицин может вызывать зависимость от витамина К коагулопатию и кровотечение (см. раздел 4.8). Пациентам с повышенным риском кровотечения рекомендуется контролировать показатели свертываемости крови. При необходимости следует рассмотреть возможность дополнительного введения витамина К.

Сообщалось об интерстициальных заболеваниях легких (ИЗЛ) или пневмоните у пациентов, получавших рифампицин внутривенно для лечения туберкулеза (см. раздел 4.8).

ИЗЛ/пневмонит – потенциально смертельное заболевание. Для подтверждения диагноза ИЗЛ/пневмонита следует провести тщательное обследование всех пациентов с острым началом и/или необъяснимым ухудшением легочных симптомов (например, одышка, сопровождающаяся сухим кашлем) и повышением температуры тела. В случае серьезных проявлений ИЗЛ/пневмонита (дыхательная недостаточность и острый респираторный дистресс-синдром) введение рифампицина следует прекратить и при необходимости начать соответствующую терапию.

Влияние на результаты лабораторных и других диагностических исследований

В период лечения нельзя применять микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и витамина В12 в сыворотке крови.

Рифампицин может приводить к кратковременному повышению уровня бромсульфалеина при проведении бромсульфалеиновой пробы и билирубина в сыворотке крови.

Рифампицин может ухудшать выведение с желчью контрастных веществ, используемых для визуализации желчного пузыря, из-за конкуренции за выведение с желчью. Поэтому эти тесты следует проводить перед введением рифампицина.

Вспомогательные вещества

Рифампицин-Бинергия содержит натрия сульфит, может изредка вызывать тяжелые реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, т.е., по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При одновременном применении рифампицина с комбинацией саквинавир/ритонавир повышается риск развития гепатотоксичности. Поэтому одновременное применение рифампицина с саквинавиром/ритонавиром противопоказано (см. раздел 4.3).

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

Пациенты, получающие как рифампицин, так и изониазид, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет лекарственного поражения печени.

Следует избегать одновременного применения рифампицина с другими антибиотиками, вызывающими витамин К-зависимую коагулопатию, такими как цефазолин (или другие цефалоспорины, имеющими в составе молекулы N-метилтиотетразольную боковую цепь), поскольку это может привести к серьезным нарушениям свертываемости крови и развитию кровотечения.

Рифампицин является мощным индуктором ферментов и белков-переносчиков лекарственных средств. Сообщалось, что рифампицин вызывает индукцию изоферментов цитохрома Р450 (СYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 3A4, UDP-глюкуронилтрансферазы (UGT), сульфотрансферазы, карбоксилэстеразы и транспортных белков, включая Р-гликопротеин (Р-рр) и белок 2, связанный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2). Большинство лекарственных препаратов являются субстратами для одного или нескольких из этих ферментных или транспортных путей. Рифампицин может ускорять метаболизм и снижать активность некоторых лекарственных средств, принимаемых одновременно, или повышать активность пролекарств, принимаемых одновременно (там, где требуется метаболическая активация), что может приводить к клинически значимым взаимодействиям в отношении многих лекарственных средств. Для поддержания оптимального терапевтического

уровня в крови может потребоваться коррекция доз лекарственных средств или прекращение введения рифампицина.

Рифампицин оказывает влияние на следующие лекарственные препараты:

- Антиаритмические препараты (например, дизопирамид, мексилетин, хинидин, пропафенон, токаирид);
- Противозепилептические средства (например, фенитоин);
- Антагонисты гормонов (антиэстрогены, например, тамоксифен, торемифен, гестинон);
- Нейролептики (например, галоперидол, арипипразол);
- Антикоагулянты (например, кумарины);
- Противовирусные препараты (например, саквинавир, индинавир, эфавиренц, ампренавир, нелфинавир, атазанавир, лопинавир, невирапин);
- Барбитураты;
- Бета-адреноблокаторы (например, бисопролол, пропранолол);
- Анксиолитики и снотворные (например, диазепам, бензодиазепины, зопиклон, золпидем);
- Блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, нифедипин, верапамил, нимодипин, исрадипин, никардипин, нисолдипин);
- Антибактериальные препараты (например, хлорамфеникол, кларитромицин, дапсон, доксициклин, фторхинолоны, телитромицин);
- Кортикостероиды;
- Сердечные гликозиды (дигитоксин);
- Клофибрат;
- Иммунодепрессанты (например, циклоспорин, сиролимус, такролимус);
- Иринотекан;
- Гормоны щитовидной железы (например, левотироксин);
- Лозартан;
- Анальгетики (например, метадон, другие наркотические анальгетики);
- Празиквантел;
- Хинин;
- Рилузол;
- Селективные антагонисты 5-HT₃ рецепторов (например, ондансетрон);
- Статины, метаболизируемые CYP3A4 (например, симвастатин);
- Теофиллин;
- Трициклические антидепрессанты (например, амитриптилин, нортриптилин);
- Цитостатики (например, иматиниб);
- Диуретики (например, эплеренон).

Было показано, что рифампицин в дозе 600 мг снижает значение площади под кривой «концентрация–время» (AUC) луразидона на 81 %. Таким образом, при одновременном

применении луразидона с индукторами CYP3A4, такими как рифампицин, можно ожидать заметного снижения экспозиции луразидона (см. раздел 4.3).

Рифампицин снижает экспозицию активного метаболита эналаприла. Следует скорректировать дозу в зависимости от клинического состояния пациента.

Следует избегать одновременного применения противовирусных препаратов, используемых для лечения гепатита С (например, даклатасвир, симепревир, софосбувир, телапревир), и рифампицина.

Рифампицин может снижать концентрацию морфина в плазме крови. Следует контролировать обезболивающий эффект морфина и корректировать дозы морфина во время и после применения рифампицина.

Рифампицин увеличивает концентрацию активного метаболита клопидогрела, что может повышать риск кровотечения. Следует избегать одновременного применения клопидогрела и рифампицина.

Рифампицин увеличивает клиренс дапсона и выработку гидроксиламинового метаболита дапсона, что может увеличить риск развития метгемоглобинемии, гемолитической анемии, агранулоцитоза и гемолиза.

При одновременном применении рифампицин снижает эффективность оральных контрацептивов. Пациенткам, принимающим оральные контрацептивы, следует рекомендовать использовать альтернативные, негормональные методы контроля рождаемости во время терапии рифампицином.

Рифампицин снижает AUC мифепристона в 6,3 раза, а его метаболитов 22-гидроксифифепристон и N-деметил мифепристон – в 20 и 5,9 раза соответственно. Таким образом, можно ожидать снижения эффективности при одновременном применении мифепристона с сильнодействующими индукторами CYP, такими как рифампицин.

Рифампицин может снижать эффективность противодиабетических средств (например, хлорпропамида, толбутамида, производных сульфонилмочевины, росиглитазона).

Одновременное применение рифампицина и некоторых противогрибковых препаратов (например, флуконазола, итраконазола, кетоконазола, вориконазола) приводило к снижению концентрации обоих препаратов в сыворотке крови. Одновременное применение рифампицина и вориконазола противопоказано. Одновременное применение рифампицина с итраконазолом или кетоконазолом не рекомендуется.

Если в схему лечения туберкулеза включены парааминосалициловая кислота и рифампицин, их следует вводить с интервалом не менее восьми часов, чтобы обеспечить терапевтические концентрации препаратов в крови.

Одновременное применение парацетамола с рифампицином может увеличить риск гепатотоксичности.

При одновременном применении рифампицина и атоваквона наблюдалось снижение концентрации атоваквона и повышение концентрации рифампицина.

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол/триметоприм) увеличивает концентрацию рифампицина в крови.

Рифампицин взаимодействует с контрастными препаратами, применяемыми при холецистографии. Под его влиянием могут искажаться результаты рентгенографических исследований.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Было показано, что в очень высоких дозах рифампицин оказывает тератогенное действие у животных.

Хорошо контролируемых исследований применения рифампицина у беременных женщин не проводилось. Сообщалось, что рифампицин проникает через плацентарный барьер и попадает в пуповинную кровь, однако влияние рифампицина, как отдельно, так и в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами, на плод человека не изучалось.

Терапия в период беременности (особенно в I триместре) возможна только по жизненным показаниям.

При применении рифампицина в последние недели беременности может наблюдаться послеродовое кровотечение у матери и кровотечение у новорожденного. В этом случае назначают витамин К.

Лактация

Рифампицин выделяется с грудным молоком. При применении препарата во время лактации следует прекратить грудное вскармливание.

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

Рифампицин-Бинергия оказывает слабое 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

Резюме профиля безопасности

Рифампицин, как правило, хорошо переносится пациентами, хотя были описаны реакции гиперчувствительности; иногда пациенты отмечали повышение температуры тела, кожную сыпь и тошноту/рвоту.

Сообщалось о редких случаях флебита и боли в месте инфузии.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря MedDRA. Для оценки частоты развития нежелательных реакций используют следующие критерии:

очень часто ($\geq 1/10$),

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$),

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$),

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$),

очень редко ($< 1/10000$),

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системный орган класс	Частота	Нежелательная реакция
-----------------------	---------	-----------------------

Инфекции и инвазии	Частота неизвестна	Псевдомембранозный колит
Нарушения со стороны органов крови и лимфатической системы	Часто	Гриппоподобный синдром Тромбоцитопения с пурпурой или без нее (данная нежелательная реакция обычно связана с прерывистой терапией и является обратимой, если прекратить прием препарата сразу же при появлении пурпуры)
	Нечасто	Лейкопения
	Частота неизвестна	Тромботическая микроангиопатия, включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру/гемолитико-уремический синдром Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови Эозинофилия Агранулоцитоз Гемолитическая анемия Нарушение свертываемости крови, связанное с витамином К
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Анафилактические реакции
Эндокринные нарушения	Частота неизвестна	Надпочечниковая недостаточность у пациентов с исходно нарушенной функцией надпочечников
Нарушения метаболизма и питания	Частота неизвестна	Снижение аппетита
Психические нарушения	Частота неизвестна	Психотические расстройства
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль Головокружение
	Частота неизвестна	Сообщалось о кровоизлияниях в мозг и летальных исходах при продолжении или возобновлении приема рифампицина после появления пурпуры
Нарушения со стороны органа зрения	Частота неизвестна	Изменение цвета слезной жидкости
Нарушения со стороны сосудов	Частота неизвестна	Шок Приливы Васкулит Кровотечение

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Частота неизвестна	Одышка Хрипы в легких Интерстициальные заболевания легких (включая пневмонит)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Тошнота Рвота
	Нечасто Частота неизвестна	Диарея Желудочно-кишечные нарушения Дискомфорт в животе Изменение цвета зубов (которое может быть постоянным)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Частота неизвестна	Лекарственное поражение печени (включая смертельные случаи, особенно при применении в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами) Гепатит Гипербилирубинемия (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Частота неизвестна	Многоформная эритема Синдром Стивенса-Джонсона Токсический эпидермальный некролиз Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) Острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. раздел 4.4) Кожные реакции Зуд Зудящая сыпь Крапивница Аллергический дерматит Пемфигиоид Изменение цвета пота
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Частота неизвестна	Мышечная слабость Миопатия Боли в костях
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Частота неизвестна	Острое повреждение почек, вызванное некрозом почечных канальцев или тубулоинтерстициальным нефритом

Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния	Частота неизвестна	Послеродовое кровотечение Фето-материнское кровотечение
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Частота неизвестна	Нарушения менструального цикла
Врожденные, семейные и генетические нарушения	Частота неизвестна	Порфирия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Повышение температура тела Озноб
	Часто	Парадоксальная лекарственная реакция (рецидив или появление новых симптомов туберкулеза, физикальных и рентгенологических признаков у пациента, у которого ранее наблюдалось улучшение при соответствующем противотуберкулезном лечении). Парадоксальная реакция диагностируется после исключения плохой приверженности пациента лечению, лекарственной устойчивости, нежелательных реакций противотуберкулезной терапии, вторичных бактериальных/грибковых инфекций
	Частота неизвестна	Отек
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение уровня билирубина в крови Повышение уровня аспаратаминотрансферазы Повышение уровня аланинаминотрансферазы
	Частота неизвестна	Снижение артериального давления Повышение уровня креатинина в крови Повышение активности «печеночных» ферментов

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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, строение 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Тошнота, рвота, боль в животе, зуд, головная боль и нарастающая слабость могут возникнуть в течение короткого времени после приема высоких доз рифампицина внутрь; при тяжелых заболеваниях печени может возникнуть потеря сознания. Возможно кратковременное повышение уровня печеночных ферментов и/или билирубина. Может наблюдаться коричневатая-красная или оранжевая окраска кожи, мочи, пота, слюны, слез и кала, интенсивность которой пропорциональна количеству принятого препарата. У детей также отмечались отеки лица или периорбитальной области. В случаях со смертельным исходом отмечались артериальная гипотензия, синусовая тахикардия, желудочковые аритмии, судороги и остановка сердца.

Минимальные острая смертельная или токсическая дозы точно не установлены. Однако сообщалось о случаях острой передозировки рифампицином у взрослых после приема препарата в дозах от 9 до 12 г без летального исхода. Также сообщалось о случаях острой передозировки рифампицином у взрослых после приема препарата в дозах от 14 до 60 г со смертельным исходом. В некоторых сообщениях о смертельных и несмертельных исходах сообщалось об употреблении алкоголя или злоупотреблении им в анамнезе.

Сообщалось о несмертельных случаях передозировки у детей в возрасте от 1 до 4 лет в дозе 100 мг/кг в течение одного-двух приемов.

Лечение

Поддерживающая и симптоматическая терапия. После приема препарата внутрь – промывание желудка, назначение активированного угля. Для купирования сильной тошноты и рвоты могут потребоваться противорвотные препараты. Форсированный диурез, в отдельных случаях – гемодиализ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J04AB02.

Фармакодинамические эффекты

Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, противотуберкулезное

лекарственное средство I ряда. В низких концентрациях оказывает бактерицидное действие на *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Rickettsia typhi*, *Mycobacterium leprae*; в высоких концентрациях – на некоторые грамотрицательные микроорганизмы. Характеризуется высокой активностью в отношении *Staphylococcus spp.* (в том числе пенициллиназообразующих и многих штаммов метициллин-устойчивых), *Streptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacillus anthracis*; грамотрицательных кокков: менингококков, гонококков. На грамположительные бактерии действует в высоких концентрациях. Активен в отношении внутриклеточно и внеклеточно расположенных микроорганизмов. Подавляет ДНК-зависимую РНК-полимеразу микроорганизмов. При монотерапии препаратом относительно быстро отмечается селекция резистентных к рифампицину бактерий. Перекрестная резистентность с другими антибиотиками (за исключением остальных рифамицинов) не развивается.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного внутривенного введения рифампицина в дозе 300 мг или 600 мг в течение 30 минут здоровым добровольцам мужского пола (n=12) средние пиковые концентрации в плазме крови составили 9,0 и 17,5 мкг/мл, соответственно. Концентрации в плазме крови оставались определяемыми в течение 8 и 12 часов, соответственно.

Распределение

Связь с белками плазмы – 84–91 %. Быстро распределяется по органам и тканям (наибольшая концентрация в печени и почках), проникает в костную ткань, концентрация в слюне – 20 % от плазменной. Кажущийся объем распределения – 1,6 л/кг у взрослых и 1,1 л/кг у детей.

Через гематоэнцефалический барьер проникает только в случае воспаления мозговых оболочек. Проникает через плаценту (концентрация в плазме плода – 33 % от концентрации в плазме матери) и выделяется с грудным молоком (вскармливаемые грудным молоком дети получают не более 1 % от терапевтической дозы препарата).

Биотрансформация

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

Элиминация

Выводится преимущественно с желчью, 80 % – в виде метаболита. До 30 % дозы выводится с мочой, при этом примерно половина препарата выводится в неизменном виде.

У здоровых добровольцев период полувыведения ($T_{1/2}$) рифампицина составляет в среднем около 3 часов после применения в дозе 600 мг и увеличивается до 5,1 часа после приема дозы 900 мг. При повторном применении $T_{1/2}$ уменьшается и достигает средних значений, составляющих приблизительно 2–3 часа.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушениями выделительной функции почек $T_{1/2}$ удлиняется только в тех случаях, когда доза рифампицина превышает 600 мг.

Выводится при перитонеальном диализе и при гемодиализе.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушениями функции печени отмечается увеличение концентрации рифампицина в плазме и удлинение $T_{1/2}$.

Дети

Фармакокинетика рифампицина у детей не отличается от фармакокинетики у взрослых.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Аскорбиновая кислота

Натрия сульфит

Натрия гидроксид раствор 2 М

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

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 упаковки

По 300 мг, 450 мг рифампицина во флаконы из прозрачного бесцветного стекла 1-го гидролитического класса или нейтрального стекла марки НС-3, герметично укупоренные пробками из резины, обжатые колпачками алюминиевыми, или колпачками алюминиевыми комбинированными, или комбинированными колпачками с пластиковыми дисками.

На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 5 флаконов помещают в контурную пластиковую упаковку (поддон) из пленки поливинилхлоридной или из пленки полиэтилентерефталатной.

По 5 флаконов помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или из пленки полиэтилентерефталатной и фольги алюминиевой.

По 1 или 2 контурные пластиковые упаковки (поддона) или контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку или коробку с вкладышем для фиксации флаконов из картона.

По 10, 25 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в коробку с разделительной вставкой, или перегородкой, или решеткой, или сепаратором из картона.

На коробку наклеивают этикетку.

Упаковка для стационаров

По 10, 20 контурных пластиковых упаковок (поддонов) или контурных ячейковых упаковок с флаконами вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона.

По 25, 50, 100 флаконов вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку с разделительной вставкой, или перегородкой, или решеткой, или сепаратором из картона.

На коробку наклеивают этикетку.

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

Приготовление раствора препарата

Содержимое 1 флакона с препаратом растворяют в воде для инъекций, энергично встряхивают до полного растворения; полученный раствор смешивают с 5 % инфузионным раствором декстрозы.

Во время растворения препарата в воде для инъекций образуется большое количество пузырьков, которые исчезают при полном растворении препарата. Содержимое флакона полностью растворяется в течение 5 мин.

Воду для инъекций и 5 % инфузионный раствор декстрозы используют в следующем разведении:

Доза препарата во флаконе	Объем воды для инъекций	Объем 5 % инфузионного раствора декстрозы
300 мг	5 мл	250 мл
450 мг	7,5 мл	375 мл

Скорость введения 60–80 капель в минуту.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Бинергия»

Адрес: 143930, Московская область, г.о. Балашиха, г. Балашиха, мкр. Салтыковка, ш. Разинское, д. 69, эт. /помещ. 1/41, офис 106А

Тел.: 8 (495) 580-55-02

Факс: 8 (495) 580-55-03

Электронная почта: info@binergia.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Бинергия»

Адрес: 143930, Московская область, г.о. Балашиха, г. Балашиха, мкр. Салтыковка,
ш. Разинское, д. 69, эт. /помещ. 1/41, офис 106А

Тел.: 8 (495) 580-55-02

Факс: 8 (495) 580-55-03

Электронная почта: info@binergia.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Рифампицин-Бинергия доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) ([https://lk.regmed.ru/Register/EAEU SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC)).