

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рифабутин, 150 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рифабутин.

Каждая капсула содержит 150 мг рифабутина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель азорубин, краситель бриллиантовый черный, краситель солнечный закат желтый, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 0. Корпус ярко-красного цвета, крышечка ярко-красного цвета. Содержимое капсул – порошок красно-фиолетового цвета, с незначительными вкраплениями белого цвета.

Допускается уплотнение содержимого капсулы по форме капсулы, распадающееся при надавливании.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Рифабутин показан:

- в составе комбинированной терапии для лечения инфекций, вызванных микобактериями *M. tuberculosis*, комплексом *Mycobacterium avium intracellulare complex* (МАС), а также другими атипичными микобактериями, 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 вирусом иммунодефицита человека (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 применения

Режим 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 мг (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

Рифабутин 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 рифампицинам (например, рифампицину) и/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

Препарат следует применять с осторожностью при тяжелой почечной недостаточности и при тяжелой печеночной недостаточности.

Особые указания

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, посредованного СYP450 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 пациентов 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 ним следует внимательно наблюдать, а в случае ухудшения состояния – отменить предположительно связанный препарат. Определить конкретный препарат сложно, поскольку одновременно возможно применение нескольких противотуберкулезных препаратов.

Мальабсорбция

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.

Вспомогательные вещества

Препарат Рифабутин содержит краситель азорубин, краситель бриллиантовый черный и краситель солнечный закат желтый, которые могут вызывать аллергические реакции.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лечение рифабутином сопровождается индукцией печеночных ферментов, относящихся к подсемейству CYP3A цитохрома P450. Основной метаболит рифабутин (25-дезацетилрифабутин; LM 565) также обладает этим эффектом. Индукция метаболизма под влиянием рифабутин может привести к снижению концентрации в плазме других лекарственных веществ, которые метаболизируются под влиянием 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 рифабутин.

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 рифабутин уменьшают до 300 мг).

Рифабутин снижает концентрацию зидовудина в плазме.

Применение рифабутин 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 рифабутин 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 пациента, тяжести болезни, спектра применяемых препаратов и возможного влияния на соотношение риск/польза.

Таблица 1. Исследования взаимодействия рифабутин

Сопутствующая терапия	Эффект на фармакокинетику рифабутин	Эффект рифабутин на фармакокинетику	Комментарии
-----------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	-------------

		одновременно назначаемого препарата	
1	2	3	4
Противовирусные средства			
Атазанавир	2,1-кратное увеличение AUC; 1,2-кратное увеличение C _{max}	Отсутствие значимых изменений в фармакокинетике	Рекомендуется снизить дозу рифабутина до 150 мг в день. Пациенты должны тщательно контролироваться на предмет побочных эффектов, связанных с рифабутином.
Атазанавир/ Ритонавир	1,5-кратное увеличение AUC; 2,5-кратное увеличение C _{max}	Отсутствие значимых изменений	Рекомендуется снизить дозу рифабутина до 150 мг в день. Пациенты должны тщательно контролироваться на предмет побочных эффектов, связанных с рифабутином.
Биктегравир/ Тенофовира алафенамид/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучено	Биктегравир: 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 биктегравиром/ тенофовира алафенамидом/ эмтрицитабином из-за ожидаемого снижения тенофовира алафенамида в дополнение к сообщениям о снижении биктегравира 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 раза; 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 побочных эффектов. Может потребоваться дальнейшее снижение дозы рифабутина.
Диданозин	Отсутствие значимых изменений в фармакокинетике	Отсутствие значимых изменений в равновесном состоянии	Корректировка дозы не требуется
Долутегравир/ Долутегравир/ Рилпивириин	Отсутствие значимых изменений	Долутегравир: Отсутствие значимых изменений в AUC и C_{max} ; снижение C_{min} на 30 %. Рилпивириин (25 мг): Снижение AUC на 42%; снижение C_{min} на 48%; снижение C_{max} на 31 %. Рилпивириин (50 мг): Увеличение AUC на 16 %; отсутствие значимых изменений C_{min} ; увеличение C_{max} на 43 % по сравнению с 25 мг рилпивирина один раз в день	Корректировка дозы рифабутина не требуется. Одновременное применение с долутегравиром/ рилпивирином может значительно снизить концентрацию рилпивирина в плазме. Может потребоваться корректировка дозы рилпивирина.
Доравирин	Взаимодействие не изучено	Отсутствие изменений C_{max} ; снижение AUC на 50 %; снижение C_{min} на 68 %.	Если требуется одновременный прием, следует увеличить дозу доравирина, как указано в инструкции по медицинскому применению доравирина.
Эфавиренз	Снижение AUC на 38 %; снижение C_{max} на	Отсутствие значимых изменений в	Увеличение суточной дозы рифабутина на

	32 %	фармакокинетики	50 %
Элвитегравир/ Кобицистат	Отсутствие значимых изменений в фармакокинетики рифабутина. 25-О-дезацетил 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 значимых 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 P-gp).	Одновременное применение эмтрицитабина/тенофовира и рифабутин не рекомендуется.
Эмтрицитабин/ Рилпивирин/ Тенофовир	Отсутствие значимых изменений в фармакокинетики	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	Одновременное применение противопоказано

		изучено (индукция Р-gp).	
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 рифабутина не требуется, если этравирин не используется одновременно с ритонавиром. Сочетание этравирина с ритонавиром и рифабутином следует использовать с осторожностью, поскольку существует риск снижения воздействия этравирина и увеличения воздействия 25-О-дезацетил-рифабутина. Рекомендуется тщательный мониторинг побочных эффектов, связанных с рифабутином.
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 рифабутина до 150 мг в день. Пациенты должны тщательно контролироваться на предмет побочных эффектов, связанных с рифабутином.
Индинавир	Увеличение AUC на 173 %; увеличение C_{max} на 134 %	Снижение AUC на 34 %; снижение C_{max} на 25 %	Рекомендуется снизить дозу рифабутина до 150 мг в день и увеличить дозу индинавира до 1000 мг каждые 8 часов при одновременном применении рифабутина и индинавира. Пациенты должны

			тщательно контролироваться на предмет побочных эффектов, связанных с рифабутином
Лопинавир/ Ритонавир	5,7-кратное увеличение AUC; 3,4-кратное увеличение C_{max}^{**}	Отсутствие значимых изменений в фармакокинетике лопинавира	Рекомендуется снизить дозу рифабутина до 150 мг в день. Пациенты должны тщательно контролироваться на предмет побочных эффектов, связанных с рифабутином. Может потребоваться дальнейшее снижение дозы рифабутина.
Маравирок	Взаимодействие не изучено	Снижение AUC на 17 %; снижение C_{max} на 21 %; снижение C_{min} на 30 %	Корректировка дозы рифабутина не требуется. Может потребоваться корректировка дозы маравирока согласно инструкции по медицинскому применению маравирока
Невирапин	Рифабутин: Увеличение AUC на 17 %; увеличение C_{max} на 28 %. 25-О-деацетил-рифабутин: Увеличение AUC на 24 %; увеличение C_{max} на 29 %	Отсутствие значимых изменений в фармакокинетике	Корректировка дозы не требуется. Существенного влияния на фармакокинетические параметры выявлено не было. Однако у некоторых пациентов может наблюдаться значительное увеличение концентрации рифабутина и, как следствие, повышенный риск токсичности рифабутина. Пациенты должны тщательно контролироваться на предмет побочных эффектов, связанных с

			рифабутином. Следует соблюдать осторожность при одновременном использовании.
Рилпивириин	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 рилпивирина. Одновременное применение рифабутин и суспензии для инъекций рилпивирина 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 побочных эффектов, включая увеит. Если пациент, 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} на 130 %; увеличение AUC на 134 %	Снижение C_{max} на 15 %; снижение AUC на 13 %	Рекомендуется снизить дозу рифабутин до 150 мг в день. Пациенты должны тщательно контролироваться на предмет побочных эффектов, связанных с рифабутином. Может потребоваться дальнейшее снижение дозы рифабутин.
Типранавир/	Рифабутин:	Отсутствие	Рекомендуется снизить

Ритонавир	Увеличение AUC на 190 %; увеличение $C_{\max}$ на 70 %. 25-О-дезацетил-рифабутин: 21-кратное увеличение AUC; 3,2-кратное увеличение $C_{\max}$	значимых изменений в фармакокинетике типранавира	дозу рифабутина до 150 мг в день. Пациенты должны тщательно контролироваться на предмет побочных эффектов, 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 концентрации велпатасвира	Одновременное применение противопоказано
Софосбувир/ Велпатасвир/ Воксилапревир	Взаимодействие не изучено	Софосбувир: Снижение $C_{\max}$ на 36 %; снижение AUC на	Одновременное применение противопоказано

		24 %. Велпатасвир и Воксилапревир: взаимодействие не изучалось. Ожидаемо снижение концентраций велпатасвира и воксилапревира	
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 побочных эффектов, связанных с рифабутином. Рекомендуются уменьшить дозу рифабутина до 150 мг в день или прекратить использование рифабутина, 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 рифабутина 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 рифабутина и связанными с рифабутином побочными эффектами, 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 рифабутина и позаконазола в плазме крови, а также внимательно следить за пациентами на предмет побочных эффектов, 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 рифабутина $C_{\max}$ и AUC вориконазола (350 мг	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

		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.	перорально каждые 12 часов). При одновременном назначении рифабутина вместе с вориконазолом рекомендуется тщательный контроль картины периферической крови, а также возможных побочных эффектов рифабутина (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 фармако-кинетических взаимодействий	Отсутствие фармако-кинетических взаимодействий	
Кларитромицин	Увеличение AUC примерно на 77 %	Снижение AUC примерно на 50 %	Пациенты должны тщательно контролироваться на предмет побочных эффектов, связанных с

			рифабутин. 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			
Этинилэстрадиол	Взаимодействие не изучено	Снижение $C_{\max}$ на 20 %; снижение AUC на 35 %	Пациентам следует 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 рифабутина 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.
Теofilлин	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 побочных реакций приведена в виде следующей градации: *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* (не может быть оценена на основе имеющихся 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)
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Часто	Тошнота
Нечасто	Рвота
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Нечасто	Желтуха, повышение активности «печеночных» ферментов
Частота неизвестна	Гепатит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Нечасто	Изменение цвета кожи
Частота неизвестна	Сыпь
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной 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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://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 дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)-зависимой рибонуклеиновой кислоты (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 МАС.

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 около 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-дезацетилрифабутин 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

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-200)

Кремния диоксид коллоидный

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Состав корпуса капсулы:

Краситель азорубин

Краситель бриллиантовый черный

Краситель солнечный закат желтый

Титана диоксид

Желатин

Состав крышечки капсулы:

Краситель азорубин

Краситель бриллиантовый черный

Краситель солнечный закат желтый

Титана диоксид

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в картонной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание упаковки

По 5, 10, 15 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной либо пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Или по 5, 10, 15 капсул в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (трехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную упаковку (пачку).

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

Россия

ООО «Озон»

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, зд. 11.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Рифабутин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <https://eec.eaeunion.org/>.