

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	9900243
Разрешение №	06-03-2026
ВГ/МА/МР	71314
Одобрение №	

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тубоцин 300 mg твърди капсули  
Tubocin 300 mg hard capsules

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 300 mg рифампицин (rifampicin).  
Помощно вещество с известно действие: оцветител E122.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула  
Твърди желатинови капсули с червено тяло и кафяво капаче

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Всички форми на туберкулоза

Прилага се като част от комплексното лечение при:

- белодробна туберкулоза;
- извънбелодробна туберкулоза – туберкулозна инфекция на ЦНС и мозъчните обвивки, урогенитална туберкулоза, туберкулозна инфекция на храносмилателната система и перитонеума, туберкулоза на костите и ставите, кожата и др.

Прилага се за профилактика при:

- изолирани случаи с положителна туберкулинова кожна реакция;
- лица с отрицателна туберкулинова кожна реакция в контакт с *M. tuberculosis*;
- пациенти с имунен дефицит в контакт с *M. tuberculosis*.

Други инфекции, причинени от рифампицин-чувствителни микобактерии

Лепра (всички форми) – като част от комплексната терапия

Бруцелоза

Тежки нозокомиални инфекции, причинени от грам-положителни (Staphylococcus, Enterococcus) или грам-отрицателни бактерии, чувствителни към рифампицин

Профилактика на менингококов менингит



## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Туберкулоза

При лечение на клинично изявена туберкулоза, лекарственият продукт не трябва да се прилага като монотерапия. Терапевтичният курс трябва да бъде с достатъчна продължителност (съгласно утвърдените схеми) за да се предотврати евентуален рецидив.

Възрастни – препоръчителната дневна доза е 8-12 mg/kg, като еднократен прием. Обичайната дневна доза при възрастни над 50 kg е 600 mg.

Деца – на 3 месеца и повече:– препоръчителната доза е 15 mg/kg (10-20 mg/kg). Специално в случаите на недохранване се препоръчва доза от 10 mg/kg, тъй като 20 mg/kg е препоръчителната доза при по-тежки форми на туберкулоза, като например туберкулозен менингит.

Еднократната дневната доза рифампицин, изчислена на килограм телесно тегло, трябва да се приема най-малко 1 час преди или 2 часа след хранене с оглед осигуряване на бърза и пълна резорбция.

Обикновено продължителността на инициращото лечение (рифампицин, пиразинамид, изониазид/етамбутол) е два месеца, а тази на консолидиращото лечение - четири месеца.

Лекарственият продукт се прилага за химиопрофилактика на туберкулозна инфекция като би- или монотерапия в посочените дози в продължение на 6-12 месеца.

### Лепра (в комбинация с дапсон и хлофазимин)

Възрастни: 600 mg еднократно месечно.

Деца под 10 години - 10-20 mg/kg веднъж месечно.

Деца на 10 и повече години – 450 mg един път месечно.

Продължителността на лечението е 6 месеца за формите с кожни лезии, без наличие на лепрозни микобактерии в препарат от кожата (раucibacillary form) и 12 месеца за формите с кожни лезии, при които се открива *M. leprae* в кожен препарат (multibacillary form).

### Бруцелоза (в комбинация с доксициклин)

Еднократна дневна доза от 900 mg, приета сутрин преди хранене.

Продължителността на лечение при остра бруцелоза е 45 дни.

### Тежки нозокомнални инфекции

Възрастни и деца на възраст 6-12 години: 20-30 mg/kg дневно, разделени на два приема, преди хранене.

### Профилактика на менингококов менингит

Възрастни – по 600 mg на всеки 12 часа в продължение на 2 дни.

Деца, на възраст 6-12 години – 10 mg/kg т.м., на всеки 12 часа в продължение на 2 дни.

### Нарушена чернодробна функция

При пациенти с нарушена чернодробна функция дневната доза рифампицин не трябва да надвишава 8 mg/kg.

### Старческа възраст

Необходимо е повишено внимание при употреба на рифампицин при пациенти в старческа възраст, особено ако е налице нарушение на чернодробната и/или бъбречната функция.



### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, други рифамицини или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Предишен лекарствено-свързан хепатит и/или остро чернодробно заболяване и/или жълтеница.
- Порфирия
- Тежки нарушения на бъбречната функция (креатининов клирънс  $< 0,4 \text{ ml/sec}$  ( $25 \text{ ml/min}$ ) (вж. точка 4.4).
- Употребата на рифампицин е противопоказана с лекарства, които силно се повлияват от потенциала му да индуцира лекарство-метаболизиращи ензими и транспортери, като: луразидон, софосбувир, антиретровирусни лекарства: каботегравир, фостемсавир и ленакапавир, антимиотици (вориконазол, итраконазол) и протеазни инхибитори, особено ритонавир, прилаган в обичайната доза или  $600 \text{ mg}$  два пъти дневно (вж. точка 4.5).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението на туберкулоза с рифампицин трябва да се извършва под контрол на специалист по белодробни болести и фтизиатрия или друг подходящ специалист. Пациентите, които преминават на перорално лечение с рифампицин, трябва да бъдат уведомявани да не прекъсват лечението без консултация от лекар.

За лечение на инфекции рифампицин трябва да се прилага в комбинация с други антибиотици/химиотерапевтици, за да се избегне развитието на резистентни бактерии.

#### Реакции на свръхчувствителност

В изключително редки случаи могат да се наблюдават тежки остри реакции на свръхчувствителност, като тромбоцитопения, пурпура, хемолитична анемия, диспнея и астма-подобни пристъпи, шок и бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $< 0,4 \text{ ml/sec}$  ( $25 \text{ ml/min}$ )). При развитие на тежки остри реакции на свръхчувствителност, приемът на рифампицин трябва да се преустанови незабавно. При пациенти, при които се наблюдават такива реакции лечението с рифампицин не трябва да се подновява. Кортикостероидите могат да бъдат ефективни за купиране на алергичните реакции.

При поява на други симптоми на свръхчувствителност, като треска или кожни реакции, приемът на рифампицин трябва да се преустанови. От гледна точка на безопасността, лечението с рифампицин не трябва да продължава или да се възобновява.

#### Латентна туберкулозна инфекция (ЛТИ)

Терапевтична схема, включваща рифампицин и пиразинамид не трябва да се използва за лечение на латентна туберкулозна инфекция поради риск от тежки чернодробни увреждания. Клиницистите препоръчват да се използват алтернативни схеми за лечение в терапията на ЛТИ. Рифампицин и пиразинамид се препоръчват в комплексната схема на лечение при лица с активна туберкулоза.

#### Лица с нарушена чернодробна функция, недोхранване, алкохолизъм

Рифампицин се метаболизира в черния дроб. Повишаването на стойностите на аминотрансферазите не е необичайно. Чернодробна дисфункция може да се наблюдава в първите седмици от началото на лечението, като стойностите на чернодробните показатели се възстановяват спонтанно до нормални стойности без прекъсване на лечението, обикновено през третия месец от неговото начало.

Макар че слабо покачване на стойностите на чернодробните ензими се наблюдава често, клинично изяви жълтеница и хепатит се наблюдават рядко. При пациенти приемащи изониазид и



рифампицин появата на холестаза с покачване на алкалната фосфатаза е индикация, че рифампицин е инициращата субстанция, докато покачването на стойностите на аминотрансферазата може да бъде резултат от приема на изониазид или рифампицин или на комбинацията на двете лекарства.

Пациентите с увредена чернодробна функция трябва да се лекуват внимателно и да бъдат под строго медицинско наблюдение. Това се отнася особено в случаите при които изониазид и/или пиразинамид се прилагат в комбинация с рифампицин.

При тези пациенти, чернодробната функция трябва да бъде проследявана внимателно преди започване на лечението и в хода на лечението чрез контрол на стойностите на ASAT (аспартатаминотрансферазата) и ALAT (аланинаминотрансферазата) всяка седмица или на всяка втора седмица.

Умерено покачване на стойностите на билирубина и/или аминотрансферазите само по себе си не е индикация за прекратяване на лечението. Такова решение трябва да бъде взето след повторни изследвания на чернодробната функция, които са представителни за динамиката на тези показатели и да е налице установена връзка със състоянието на пациента. При данни за хепатоцелуларно увреждане, приемът на рифампицин трябва да се преустанови. При отсъствие на данни за нормализиране на чернодробната функция или при покачване на стойностите на аминотрансферазите 5 пъти над нормата се препоръчва прекратяване на употребата на рифампицин. При пациенти с хронични чернодробни заболявания, хроничен алкохолизъм и пациенти с недोхранване, предимствата от лечението с рифампицин трябва да бъдат оценени по отношение на възможния риск.

При пациенти с туберкулоза преди започване на лечението трябва да се оцени чернодробната функция.

В случай, че липсват данни от анамнезата за чернодробно заболяване и е налице нормална чернодробна функция при започване на лечението, повторно контролиране на чернодробната функция е необходимо само ако се развият треска, повръщане или жълтеница или ако настъпи някакво друго влошаване на състоянието на пациента.

При данни за значима промяна в чернодробната функция се препоръчва прекратяване на лечението с рифампицин. Трябва да се обсъди възможността за прилагане на други схеми на лечение и друг режим на приложение. Необходима е консултация с фтизиатър. Ако рифампицин се включи повторно в терапията след нормализиране на чернодробната функция е необходимо същата да бъде контролирана ежедневно до установяване на поддържащата доза. След това пациентът трябва да бъде контролиран еднократно седмично в продължение на две седмици и на всеки две седмици за следващите шест седмици на лечение. След този период чернодробната функция трябва да бъде проверявана периодично.

#### Парадоксална лекарствена реакция

След първоначалното подобрене на туберкулозата при терапия с лекарство за лечение на туберкулоза симптомите може отново да се влошат. При засегнатите пациенти е установено клинично или рентгенологично влошаване на съществуващите туберкулозни лезии или развитие на нови лезии. Такива реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеца от започването на терапията за туберкулоза. Резултатите от посевките обикновено са отрицателни, и такива резултати обичайно не показват неуспех на лечението.

Причината за тази парадоксална реакция все още не е ясна, но се подозира, че възможна причина е повишена имунна реакция. В случай че се подозира парадоксална реакция, при необходимост



трябва да се започне симптоматична терапия за потискане на повишената имунна реакция. Освен това се препоръчва продължаване на планираната комбинирана терапия за туберкулоза.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако симптомите им се влошат. Симптомите, които възникват, обикновено са специфични за засегнатите тъкани. Възможните общи симптоми включват кашлица, повишена температура, умора, задух, главоболие, загуба на апетит, загуба на тегло или слабост (вж. точка 4.8).

#### Нарушена бъбречна функция

Рифампицин трябва да се прилага с внимание при пациенти с умерено нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс 0,4-1 ml/sec (25-60 ml/min)). За пациенти със стойности на креатининовия клирънс < 0,4 ml/sec (25 ml/min) виж точка 4.3.

#### Хематологични показатели

Пълната кръвна картина трябва да бъде контролирана при продължително лечение и при пациентите с чернодробни заболявания. При тромбоцитопения или пурпура, приемът на рифампицин трябва да се преустанови незабавно.

#### Перорални контрацептиви

Допълнителни нехормонални методи за контрацепция трябва да се използват по време на лечение с рифампицин с оглед изключване на възможността от забременяване по време на лечението с рифампицин (вж. точки 4.5 и 4.6).

Рифампицин може да предизвика червеникаво оцветяване на урината, слюнката, потта, храчките и сълзите, за което пациентът трябва да бъде предупреден предварително. Меките контактни лещи могат да бъдат оцветени.

#### Педиатрична популация

##### *Недоносени и новородени*

Недоносените и новородените трябва да се лекуват с внимание, тъй като чернодробната им ензимна система не е напълно развита.

#### Помощни вещества

##### *Оцветител E122*

Може да причини алергични реакции.

#### *Натрий*

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Ефекти на други лекарства върху рифампицин

Антиацидите намаляват бионаличността на рифампицин. С оглед избягване на такива взаимодействия, рифампицин трябва да се приема най-малко един час преди приема на антиациди.

#### Ефекти на рифампицин спрямо други лекарствени продукти

Рифампицин е най-силният индуктор от индукторите на цитохром P-450, особено на подгрупите CYP3A и CYP2C, които представляват повече от 80% от изоензимите, включени в CYP 450.

Едновременното приложение с други лекарства, които също се метаболизират от тези ензими изцяло или частично, може да усилва техния метаболизъм. Рифампицин също така индуцира активността на UDP глюкуронил трансферазата, друг ензим, който участва в метаболизма на



редица лекарства. Това може да доведе до субтерапевтични плазмени концентрации на едновременно прилаганите лекарства с резултат намаляване или загуба на ефект.

Лекарства, които се елиминират чрез чернодробен метаболизъм трябва да се прилагат едновременно с рифампицин, ако плазмените концентрации или клиничният отговор/нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат мониторираны с оглед подходящо индивидуализиране на дозата. Лекарствен мониторинг трябва да бъде провеждан редовно в хода на лечебния курс с рифампицин и 2-3 седмици след прекратяване на лечението.

Максималният ефект на ензимна индукция се проявява след поне 10-дневен курс на лечение, като след това намалява постепенно между две и няколко седмици след прекратяване приема на продукта, което следва да се има предвид, в случай, че се е наложило повишаване на дозата на едновременно прилаганите лекарства в хода на лечението с рифампицин. По тази причина е необходимо внимание при назначаване на лечение с рифампицин едновременно с лекарствени продукти, метаболизиращи се от цитохром P-450. За поддържане на оптимални терапевтични концентрации в плазмата, дозата на лекарствата от тези групи трябва да бъде коригирана при започване или прекратяване на лечението с рифампицин.

Когато се извършва коригиране на дозата, във връзка с ефекта на рифампицин спрямо концентрациите на другите едновременно приемани лекарства, трябва да бъдат взети предвид следните мерки:

Употребата на рифампицин е противопоказана с лекарства, които силно се повлияват от потенциала му да индуцира лекарство-метаболизиращи ензими и транспортери, като: луразидон, софосбувир, антиретровирусни лекарства: каботегравир, фостемсавир и ленакапавир. Наблюдава се значително намаляване на плазмените им концентрации поради силната индукция на CYP 3A4, P-gp, UGT1A1 от рифампицин, което вероятно ще доведе до загуба на терапевтичната им ефективност.

Противопоказано е едновременно приложение със следните лекарства, както приети едновременно с рифампицин, така и в рамките на 2 седмици след прекратяване на лечението с рифампицин (вж. точка 4.3):

- антимикотици (вориконазол, итраконазол)
- протеазни инхибитори, особено ритонавир в препоръчителната доза или в доза 600 mg два пъти дневно.

Не се препоръчва едновременна употреба със следните лекарства:

- статини (симвастатин);
- перорални контрацептиви: рифампицин може да намали ефективността на пероралната контрацепция. При едновременно приложение на рифампицин и перорални контрацептиви е наблюдавана промяна в ефективността на последните под формата на отсъствие на контрацептивен ефект, както и на нежелани ефекти като зацапващо (пробивно) кървене или нередовна менструация. По време на лечение с рифампицин и в продължение на един месец след прекратяване на лечението с него е необходимо да се използват допълнителни нехормонални методи на контрацепция (вж. т. 4.4 и 4.6);
- антивирусни лекарства: ритонавир в малки дози, използван като бустер (усилващ действието) продукт, може да предизвика изразено намаление в плазмените концентрации (вж. точка 4.3);
- цитостатици (иматиниб).

Проследяване на специфични показатели и клинично наблюдение са необходими при едновременна употреба на рифампицин със следните лекарства:

- Гастроинтестинален тракт



- циметидин
  - антиеметици: 5-НТЗ антиеметици/рецепторни антагонисти (трописетрон, ондансетрон);
  - перорални противодиабетни средства: сулфанилурейни продукти, аналози на меглитинид (вкл. репаглинид и натеглинид), глитазони (розиглитазон, пиоглитазон).
- Сърдечно-съдова система
    - перорални антикоагуланти;
    - дигоксин;
    - антиаритмици клас Ia (хинидин, дизопирамид), пропafenон;
    - β-рецепторни антагонисти (с чернодробен метаболизъм като метопролол, пропранолол, бисопролол);
    - карведилол (поради неговото приложение при сърдечна недостатъчност и неговата тясна терапевтична ширина);
    - калциеви антагонисти (амлодипин);
    - ангиотензин II антагонисти (лозартан);
    - статини (флувастатин, аторвастатин).
- Хормони и антихормони
    - кортикостероиди;
    - естрогени и прогестоген, като хормонозаместителна терапия;
    - тиреоидни хормони;
    - тамоксифен.
- Антибиотици, противовирусни средства и антималярийни лекарства
    - антимиотици от азоловата група (с изключение на вориконазол), тербинафин, дапсон;
    - кларитромицин, телитромицин, еритромицин;
    - противовирусни лекарства (ефавиренц, зидовудин, невирапин);
    - атоваквон.
- Имуносупресанти
    - циклоспорин, такролимус, сиролимус;
    - лефлуномид, азатиоприн.
- Мускулно-скелетна система
    - COX инхибитори (еторикоксиб, рофекоксиб).
- Нервна система
    - опиоидни аналгетици (метадон, морфин, кодеин);
    - антиепилетици (тиагабин, карбамазепин, фенитоин);
    - антипсихотици (клозапин, халоперидол);
    - анксиолитици (буспирон, бензодиазепини);
    - хипнотици (золпидем, залеплон).
- Дихателна система и антихистамини
    - теофилин;
    - фексофенадин.

#### Други взаимодействия

Въпреки, че едновременно приложение на изониазид, пиразинамид и рифампицин е често и с терапевтична значимост то може да доведе до повишаване на хепатотоксичността.

Перорално прилаганата противотифусна ваксина може да бъде деактивирана при едновременно приложение с антибиотична терапия.



Рифампицин може да наруши билиарната екскреция на контрастните вещества, използвани за рентгенова визуализация на жлъчния мехур.

Микробиологичните методи за определяне плазмените концентрации на фолиева киселина и цианкобаламин (витамин В12) не могат да бъдат провеждани по време на лечение с рифампицин, тъй като рифампицин се свързва с билирубина и BSP. За да се избегнат фалшиво положителни резултати, тестовете за контрол на BSP трябва да се провеждат преди започване на лечението с рифампицин.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени във фертилна възраст/контрацепция

Рифампицин взаимодейства с едновременно приложените перорални контрацептиви. Други методи на контрацепция трябва да бъдат прилагани по време на лечение с рифампицин и месец след прекратяване на лечението (вж. точки 4.4 и 4.5).

##### Бременност

При лечение на бременни жени е необходимо да бъде направена индивидуална оценка. Рифампицин трябва да се прилага при бременни жени само в случаите, при които предимствата от лечението за майката значително надвишават възможния риск за плода.

На базата на ограничените налични клинични данни за употреба на рифампицин по време на бременност не е установена повишена честотата на феталните малформации. Рифампицин преминава през плацентата. Приложението на рифампицин в последните седмици на бременността може да доведе до постнатално кървене при майката и новороденото. В тези случаи е необходимо провеждане на лечение с витамин К.

При изследвания върху животни се наблюдава репродуктивна токсичност при дози  $\geq 150$  mg/kg.

##### Кърмене

Рифампицин не трябва да се използва по време на кърмене, освен в случаите, когато потенциалната полза за майката надвишава потенциалния риск за кърмачето. Рифампицин се екскретира в кърмата.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Поради възможни невротоксични нежелани лекарствени реакции – конфузия, сънливост, зрителни нарушения, лечението с рифампицин може да окаже влияние върху способността за шофиране и работата с машини (вж. точка 4.8).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила за безопасност

При повече от 10% от пациентите, лекувани с рифампицин могат да се наблюдават нежелани лекарствени реакции. Най-често нежеланите реакции се изразяват в асимптоматично покачване стойностите на чернодробните ензими.

Рифампицин може да доведе до червеникаво оцветяване на телесните течности и секрети като урина, храчки, слъзи, изпражнения, слюнка и пот. Може да доведе до постоянно трайно оцветяване на меките контактни лещи.



### Списък на нежеланите лекарствени реакции

Честотата на нежеланите събития се класифицира както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

#### *Инфекции и инфестации*

Много редки псевдомембранозен колит

#### *Нарушения на кръвта и лимфната система*

Редки транзиторна левкопения, еозинофилия, агранулоцитоза, тромбоцитопения и тромбоцитопенична пурпура<sup>1</sup> (по-често наблюдавани по време на нерегулярно лечение, отколкото на регулярното с ежедневен прием). Хемолиза и хемолитична анемия.

#### *Нарушения на ендокринната система*

Нечести предизвикване на кризи при пациенти с болест на Адисон

#### *Психични нарушения*

Нечести ментални смущения (обърканост)

#### *Нарушения на нервната система*

Чести сънливост, главоболие, обърканост, замаяност  
Нечести атаксия.

#### *Нарушения на очите*

Чести зачервяване на очите  
Редки зрителни нарушения, ексудативен конюнктивит

#### *Съдови нарушения*

Редки колапс, шок.

#### *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

Редки – много редки диспнея

#### *Стомашно-чревни нарушения*

Чести анорексия, гадене, болки в областта на корема  
Нечести повръщане, диария  
Редки ерозивен гастрит

#### *Хепатобилиарни нарушения*

Много чести безсимптомно повишение на чернодробните ензими (вж. точка 4.4)  
Нечести хепатит и жълтеница, включително тежки животозастрашаващи реакции от страна на черния дроб с чернодробна недостатъчност, както и тежък и остър хепатит<sup>3</sup>

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Чести сърбеж с или без обрив, уртикария, зачервяване на лицето;  
Редки тежки кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson и генерализирани реакции на свръхчувствителност, вкл. екسفолитивен дерматит, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и пемфигоидни реакции

#### *Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*

Редки мускулна слабост



#### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки повишени стойности на Р-карбамид и S-урати. Има съобщения за остра бъбречна недостатъчност в резултат на хемоглобинурия, хематурия, интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност, гломерулонефрит и тубуларна некроза.

#### Вродени, фамилни и генетични нарушения

Редки индуциране на порфирия

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести отпадналост, парадоксална лекарствена реакция (рецидив или поява на нови симптоми на туберкулоза, физически и рентгенологични признаци при пациент, който преди това е показал подобрене с подходящо антитуберкулозно лечение, се нарича парадоксална реакция, която се диагностицира след изключване на лошо придържане към лечението от страна на пациента, лекарствена резистентност, нежелани реакции, свързани с антитуберкулозна терапия, вторични бактериални/гъбични инфекции.)<sup>4</sup>

Редки оток

С неизвестна честота грипopodobен синдром<sup>2</sup>

<sup>1</sup> В хода на лечение с рифампицин освен развитието на пурпура, са описани случаи на мозъчно кървене и смърт, виж точка 4.4.

<sup>2</sup> Грипopodobен синдром, по-вероятно от имунологичен произход, може да се наблюдава при пациенти, които не приемат рифампицин ежедневно или при пациенти, които възстановяват неговия прием след временно прекратяване. Този синдром се характеризира с треска, тръпки и възможно главоболие, замаяност и мускулни болки. В редки случаи това може да бъде последвано от развитие на тромбоцитопения, пурпура, диспнея, астма-подобни пристъпи, хемолитична анемия, шок и остра бъбречна недостатъчност. Тези тежки усложнения могат обаче да се развият внезапно преди появата на този синдром, особено когато лечението се възобнови след временно прекратяване или когато рифампицин се прилага еднократно седмично във високи дози ( $\geq 25$  mg/kg). Грипopodobен синдром се наблюдава рядко, когато рифампицин се прилага в по-ниски дози (600 mg) 2-3 пъти седмично. Честотата обикновено кореспондира с честотата на дневните приеми (вж. точка 4.4).

<sup>3</sup> Наблюдавани са изолирани случаи на фатален изход. Необходимо е да се вземе под внимание, че токсичността може да бъде предизвикана от други химиотерапевтици, като например изониазид и пиразинамид, прилагани в комбинация с рифампицин.

<sup>4</sup> Честота на парадоксална лекарствена реакция: По-ниската честота се отчита като 9,2 % (53/573) (данни между октомври 2007 г. и март 2010 г.), а по-високата честота — като 25 % (19/76) (данни между 2000 г. и 2010 г.).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9 Предозиране

#### Токсичност

Симптомите на предозиране и техните ефекти са вариабилни. Въз основа на натрупания опит те могат да бъдат описани както следва: при възрастни доза от 15 g до 60 g като цяло води до фатална интоксикация, докато доза от 12 g води до тежка интоксикация; доза от 9 g, приета от млади пациенти води до особено тежка интоксикация.



### Симптоми

Гастроинтестинални нарушения, повръщане, изпотяване, диспнея, епилептични гърчове, бъбречна недостатъчност, чернодробни нарушения, нарушения в съзнанието, генерализиран пруритус. Червено до оранжево оцветяване на кожата и урината, оток на лицето. Възможно е развитие на белодробен оток.

### Лечение

Ако ситуацията позволява се извършва стомашен лаваж и се прилагат повторни дози активен въглен, както и се предприема съответно симптоматично лечение. При възникване на бъбречна недостатъчност може да е необходимо провеждане на хемодиализа.

В случай на тежки чернодробни увреждания, може да се наложи евентуална холецистектомия. Необходимо е да се вземе под внимание възможността от предозиране и на други лекарства, които са приети едновременно с рифампицин, което изисква предприемане на съответни мерки.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на туберкулоза, антибиотици, АТС код: J04AB02.

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Рифампицин е полусинтетичен антибиотик от групата на рафимпицините с макроциклична структура. Той упражнява бактерициден ефект само срещу пролифериращи микроорганизми чрез потискане на бактериалната ДНК-зависима РНК-полимераза. При микобактериите рифампицин потиска включването на фосфата в липидите, както и включването на сяра в протеините.

Рифампицин има ефект, както върху делящите се бактерии, така и върху бавно размножаващите се извънклетъчни и вътреклетъчни форми.

Не се установява кръстосана резистентност с други антибиотици (освен с останалите рифампицини).

Антибактериалният спектър включва:

#### Грам-положителни микроорганизми

*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium bovis*. Необходимо е да се вземе под внимание по-високата резистентност на *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*. Рифампицин има висока активност също така и спрямо *Staphylococcus aureus* (пеницилиназа-продуциращи и непродуциращи) и *Staphylococcus epidermidis*. Особено значение има активността на рифампицин спрямо methycillin-резистентни *Staphylococcus aureus* (MRSA), които обикновено не се повлияват от  $\beta$ -лактамни антибиотици, *Streptococcus  $\beta$ -hemolyticus*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*.

#### Грам-отрицателни микроорганизми

*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria catarrhalis*, *Brucella*, *Legionella pneumophila*, *Bacteroides fragilis*, *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Mycoplasma*.



## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Рифампицин притежава много добра стомашно-чревна резорбция. Храната може да окаже съществено влияние върху резорбцията му. Максимални плазмени концентрации се достигат 2-5 часа след приема.

### Биотрансформация

Плазменият полуживот е 3-5 часа и намалява на 2-3 часа след многократно приложение, поради активиране на лекарство метаболизиращите ензимни системи (цитохром P450) в черния дроб. Рифампицин се метаболизира в черния дроб чрез деацетилиране до активен метаболит. Той е ензимен индуктор и това има значение при едновременното му приложение с редица лекарства в клиничната практика.

### Разпределение

Рифампицин се свързва с плазмените протеини до 89%. Добре прониква в тъканите и течностите на организма. Той достига терапевтични концентрации в ликвора при възпалени менинги, в жлъчката и урината. Преминва през плацентарната бариера и се натрупва в плода в концентрации, равни на ¼ от плазмените концентрации на майката. Екскретира се с кърмата.

### Елиминиране

Приблизително 60-65% от приетата доза се екскретира чрез жлъчката, а останалата – с урината, като активен метаболит и непроменен антибиотик. Това позволява да се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

### Остра токсичност

LD<sub>50</sub> интраперитонеално приложение, мишки – 640 mg/kg

LD<sub>50</sub> интраперитонеално приложение, плъхове – 550 mg/kg

LD<sub>50</sub> интравенозно приложение, мишки – 260 mg/kg

LD<sub>50</sub> интравенозно приложение, плъхове – 330 mg/kg

LD<sub>50</sub> перорално приложение, мишки – 829,3 mg/kg

LD<sub>50</sub> перорално приложение, плъхове – 1303,3 mg/kg

LD<sub>50</sub> перорално приложение, зайци – 2120,0 mg/kg

Таргетните тъкани и органи са кръвта, черния дроб, сърцето, гастроинтестиналният тракт.

### Ембриотоксичност и тератогенност

Има данни, че при опитни животни рифампицин оказва тератогенно действие. Такъв ефект е установен при гризачи, третирани с високи дози от 100 до 150 mg/kg дневно, при които е установено, че води до незатваряне на небцето и spina bifida.

### Карциногенност и мутагенна активност

Има данни от изследвания при животни, че може да предизвика развитие на тумори и да окаже ефект върху генетичния материал, поради това, че е показал мутагенна активност при бактерии и дрожди.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат

#### Капсулна обвивка

Азорубин (E122)  
Титанов диоксид (E171)  
Червен железен оксид (E172)  
Черен железен оксид (E172)  
Желатин

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

По 100 капсули в пластмасова опаковка за таблетки. По една опаковка за таблетки в картонена кутия.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фарма ЕАД  
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София  
България

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. № 9900243

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 11.08.1999 г.



Дата на последно подновяване: 21.12.2009 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

20.01.2026

