

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РИФАМПІЦИН
(RIFAMPICIN)

Склад:

діюча речовина: рифампіцин;

1 капсула містить 150 мг рифампіцину (у перерахунку на 100 % суху речовину);

допоміжні речовини: магнію карбонат легкий, лактози моногідрат, кальцію стеарат.

До складу кришечки і корпусу капсули входять барвники жовтий захід FCF (E 110), понсо 4R (E 124) і титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді капсули з кришечкою і корпусом оранжево-червоного кольору, які містять порошок або масу у формі частково або повністю сформованого стовпчика від блідо-червоного до коричнево-червоного кольору з білими вкрапленнями.

Фармакотерапевтична група. Протитуберкульозні засоби. Антибіотики. Код АТХ J04A B02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Рифампіцин є напівсинтетичним антибіотиком групи рифаміцину, протитуберкульозним препаратом I ряду. Чинить бактерицидну дію, механізм якої зумовлений інгібуванням активності ДНК-залежної РНК-полімерази шляхом утворення з нею комплексів, що призводить до зниження синтезу РНК мікроорганізмів.

Рифампіцин – антибіотик широкого спектра дії з найбільш вираженою активністю відносно мікобактерій туберкульозу.

Препарат активний відносно атипичних мікобактерій різних видів (за винятком *M. fortuitum*), грампозитивних коків (стафілококів, стрептококів), паличок сибірської виразки, клостридій. Грамнегативні коки – *N. meningitidis* і *N. gonorrhoeae* (у тому числі β-лактамазоутворюючі) чутливі, однак швидко набувають стійкості. Активний відносно *H. influenzae* (у тому

числі стійких до ампіциліну та хлорамфеніколу), *H. ducreyi*, *B. pertussis*, *B. anthracis*, *L. monocytogenes*, *F. tularensis*, *Legionella pneumophila*, *Rickettsia prowazekii*, *Mycobacterium leprae*. Рифампіцин має віруліцидну дію відносно вірусу сказу, пригнічує розвиток рабічного енцефаліту.

Представники сімейства *Enterobacteriaceae* та неферментуючі грамнегативні бактерії (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Stenothrophomonas spp.* і т.д.) – нечутливі. Не діє на анаеробні мікроорганізми та гриби.

Стійкість до рифампіцину розвивається швидко. Перехресної стійкості до інших протитуберкульозних засобів (за винятком інших рифаміцинів) не виявлено.

Фармакокінетика.

Рифампіцин добре всмоктується у шлунково-кишковому тракті, біодоступність при прийомі натще становить 95 %. При прийомі під час їжі біодоступність знижується. Створює ефективні концентрації в мокротинні, слині, назальному секреті, легенях, плевральному та перитонеальному ексудатах, нирках, печінці. Добре проникає всередину клітин. Проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, при туберкульозному менінгіті виявляється у спинномозковій рідині

в ефективних концентраціях. Проникає крізь плаценту та виявляється у грудному молоці. Зв'язується з білками плазми крові на 60-90 %, розчиняється у ліпідах. Максимальна концентрація в крові спостерігається через 2 години після прийому натще, через 4 години – після їжі. Терапевтична концентрація препарату в організмі підтримується 8-12 годин (для високочутливих мікроорганізмів – 24 години). Рифампіцин здатний накопичуватися в легеневій тканині та тривалий час зберігати концентрацію в кавернах. Метаболізується у печінці з утворенням активного метаболіту. Період напіввиведення – 3-5 години. З організму виводиться переважно з жовчю та сечею, у незначній кількості – з фекаліями.

Клінічні характеристики.

Показання.

У комплексній терапії:

- туберкульозу різної локалізації, туберкульозного менінгіту, а також атипових мікобактеріозів;
- інфекційно-запальних захворювань нетуберкульозної природи, що спричинені чутливими до препарату збудниками (у тому числі тяжких форм стафілококової інфекції, лепри, легіонельозу, бруцельозу);
- безсимптомного носійства *N. meningitidis* для елімінації менінгококів з носоглотки і профілактики менінгококового менінгіту.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до рифампіцину, інших рифаміцинів або до інших компонентів препарату;

- тяжкі порушення функцій печінки та нирок;
- жовтяниця;
- нещодавно перенесений (менше 1 року) інфекційний гепатит;
- тяжка легенево-серцева недостатність;
- одночасне застосування саквінавіру/ритонавіру.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Рифампіцин є потужним індуктором мікосомальних ферментів печінки (цитохрому P450) та може спричинити потенційно небезпечні лікарські взаємодії. Сумісне застосування рифампіцину з препаратами, які також метаболізуються цією ферментною системою, може прискорити метаболізм і зменшити активність цих препаратів, тому підтримка їх оптимальної терапевтичної концентрації в крові потребує зміни дозування цих лікарських засобів на початку застосування рифампіцину та після його відміни.

Рифампіцин пришвидшує метаболізм:

- антиаритмічних препаратів (наприклад, дизопірамід, мексилетин, хінідин, пропафенон, токаїнід);
- бета-блокаторів (наприклад, бісопролол, пропранолол);
- блокаторів кальцієвих каналів (наприклад, дилтіазем, ніфедипін, верапаміл, німодипін, ісрадипін, нікардипін, нисолпідин);
- серцевих глікозидів (дигітоксин, дигоксин);
- протиепілептичних, протисудомних препаратів (наприклад, фенітоїн, карбамазепін);
- психотропних препаратів – антипсихотичних засобів (наприклад, галоперидол, арипіпразол), трициклічних антидепресантів (наприклад, амітриптилін, нортриптилін), анксіолітиків і снодійних засобів (наприклад, діазепам, бензодіазепіни, зопіклон, золпідем), барбітуратів;
- антитромботичних засобів (антагоністів вітаміну К), непрямих антикоагулянтів: рекомендується контролювати протромбіновий час щодня або так часто, як це необхідно для визначення необхідної дози антикоагулянта;
- протигрибкових препаратів (наприклад, тербінафін, флуконазол, ітраконазол, кетоконазол, вориконазол);
- протівірусних препаратів (наприклад, саквінавір, індинавір, ефавіренц, ампренавір, нелфінавір, атазанавір, лопінавір, невірапін);

- антибактеріальних препаратів (наприклад, хлорамфенікол, кларитроміцин, дапсон, доксициклін, фторхінолони, телітроміцин);
- кортикостероїдів (для системного застосування);
- антиестрогенів (наприклад, тамоксифен, тореміфен, гестринон), системних гормональних контрацептивів, естрогенів, гестагенів; пацієнткам, які застосовують пероральні контрацептиви, слід рекомендувати альтернативні, негормональні методи контрацепції під час терапії рифампіцином;
- тиреоїдних гормонів (наприклад, левотироксин);
- клофібрату;
- пероральних протидіабетичних засобів (сульфонілсечовина та її похідні, наприклад, хлорпропамід, толбутамід, тіазолідиндіони);
- імуносупресивних препаратів (наприклад, циклоспорин, сиролімус, такролімус);
- цитостатиків (наприклад, іматиніб, ерлотиніб, іринотекан);
- лозартану;
- метадону, наркотичних анальгетиків;
- празиквантелу;
- хініну;
- рилузолу;
- селективних антагоністів 5-HT₃ рецепторів (наприклад, ондансетрон);
- статинів, що метаболізуються CYP 3A4 (наприклад, симвастатин);
- теофіліну;
- сечогінних засобів (наприклад, еплеренон).

Інші взаємодії.

При сумісному застосуванні рифампіцину з:

- атоваквоном – знижується концентрація атоваквону та підвищується концентрація рифампіцину в сироватці крові;
- кетоконазолом – знижуються концентрації в сироватці крові обох препаратів;
- еналаприлом – знижується концентрація в крові еналаприлату, активного метаболіту еналаприлу. Залежно від клінічного стану можлива корекція дози еналаприлу;
- антацидами – можливе зниження абсорбції рифампіцину. Рифампіцин слід приймати щонайменше за 1 годину до прийому антацидів;

- пробенецидом і ко-тримоксазолом – збільшення в крові рівня рифампіцину;
- саквінавіром/ритонавіром – збільшується ризик гепатотоксичності. Така комбінація протипоказана;
- сульфасалазином – знижується плазмова концентрація сульфапіридину, що може бути результатом порушення бактеріальної флори кишечника, відповідальної за перетворення сульфасалазину в сульфапіридин та мезаламін;
- галотаном, ізоніазидом – збільшується ризик гепатотоксичності. Одночасного застосування рифампіцину і галотану слід уникати. Пацієнтам, які отримують рифампіцин та ізоніазид, слід ретельно стежити за функцією печінки;
- піразинамідом – повідомлялося про тяжкі ушкодження печінки, в тому числі з летальним наслідком, у пацієнтів, які отримували протягом 2 місяців щоденно рифампіцин і піразинамід; така комбінація можлива тільки при ретельному моніторингу та якщо потенційна користь переважає ризик гепатотоксичності і летального наслідку;
- клозапіном, флекаїнідом – збільшується токсична дія на кістковий мозок;
- препаратами парааміносаліцилової кислоти, що містять бентоніт (алюмінію гідросилікат) – для забезпечення задовільних концентрацій цих препаратів у крові інтервал між їх прийомом має бути не менше 4 годин;
- ципрофлоксацином, кларитроміцином – можливе підвищення концентрації рифампіцину в крові; повідомлялося про випадки люпусподібного синдрому при одночасному прийомі з рифампіцином.

Лабораторні та діагностичні тести.

У період лікування рифампіцином не слід застосовувати бромсульфалеїновий тест, оскільки рифампіцин змінює параметри виведення бромсульфалеїну, що може призвести до помилкових уявлень про порушення цього показника. Не слід також застосовувати мікробіологічні методи визначення концентрації фолієвої кислоти і вітаміну B₁₂ у сироватці крові.

Можлива перехресна реактивність та хибно-позитивні результати при проведенні скринінг-тестів на опіати, які проводять з використанням KIMS-методу, методом кількісного імунологічного аналізу; рекомендується застосування контрольних тестів (наприклад, газова хроматографія/мас-спектрометрія).

Особливості застосування.

Застосування рифампіцину потребує ретельного контролю лікаря.

У випадку рецидиву не рекомендується призначати препарат без попередніх бактеріологічних тестів.

Монотерапія рифампіцином туберкульозу часто призводить до розвитку стійких форм мікобактерій. Тому рифампіцин слід приймати разом з ізоніазидом, етамбутолом, піразинамідом та іншими протитуберкульозними засобами.

Рифампіцин бажано застосовувати у щоденній, а не інтермітуючій схемі терапії для зменшення ризику розвитку тяжких побічних реакцій. При щоденному прийомі рифампіцину його переносимість краща, ніж при інтермітуючому лікуванні.

Перед початком терапії слід визначати рівень печінкових ферментів, білірубину, креатиніну в крові, загальну картину крові, включаючи кількість тромбоцитів; при тривалому прийомі необхідне періодичне (бажано щомісячне) дослідження складу крові та функції печінки, нирок.

У деяких пацієнтів у перші дні лікування може виникнути гіпербілірубінемія в результаті конкуренції рифампіцину та білірубину за печінкову екскрецію.

У разі розвитку грипоподібного синдрому, неускладненого тромбоцитопенією, гемолітичною анемією, бронхоспазмом, задишкою, шоком та нирковою недостатністю, у пацієнтів, які лікуються препаратом за інтермітуючою схемою, слід розглянути можливість переходу на щоденне застосування. У цих випадках дозу слід збільшувати поступово: у перший день призначати 150 мг, досягаючи потрібної терапевтичної дози за 3-4 дні.

З особливою обережністю, тільки в разі крайньої необхідності та під ретельним лікарським наглядом рифампіцин слід призначати пацієнтам із захворюваннями печінки. Повідомлялося про тяжкі прояви гепатотоксичності, іноді з летальним наслідком, у пацієнтів з порушеннями функції печінки або у пацієнтів з нормальною функцією печінки, які одночасно приймали інші гепатотоксичні препарати. Цим пацієнтам рекомендуються низькі дози рифампіцину і ретельний контроль функції печінки до початку лікування, щотижня протягом перших двох тижнів, в подальшому – кожні два тижні. При появі ознак гепатоцелюлярного ушкодження рифампіцин слід негайно відмінити. Терапію рифампіцином також слід припинити при появі клінічно значущих змін функції печінки.

При повторному застосуванні рифампіцину після нормалізації функції печінки її контроль необхідно здійснювати щоденно.

Помірні порушення функції печінки зазвичай минулі і не потребують відміни препарату. Можливе призначення алохолу, метіоніну, піридоксину, вітаміну B₁₂.

Особлива обережність рекомендується при сумісній терапії рифампіцином та ізоніазидом пацієнтів з порушеннями функції печінки, пацієнтів літнього віку, пацієнтів, які страждають від недоїдання.

При вживанні алкоголю у період лікування і при застосуванні пацієнтами з алкоголізмом в анамнезі зростає ризик гепатотоксичності.

При порушенні схеми лікування, навмисному або випадковому перериванні прийому препарату, при інтермітуючій схемі терапії (менше 2-3 разів на тиждень) зростає ризик розвитку серйозних реакцій гіперчутливості та інших побічних реакцій (анафілактичний шок, грипоподібний синдром, гемолітична анемія, гостра ниркова недостатність, тяжкі реакції з боку шкіри, травної системи). Пацієнтів слід попередити про наслідки переривання лікування.

При відновленні лікування слід розглянути можливість переходу на щоденне застосування препарату, починаючи з малої дози (150 мг/добу), поступово збільшуючи її до необхідної терапевтичної. Протягом цього перехідного періоду слід ретельно моніторувати функції ниркової та гемопоетичної систем. Прийом препарату слід негайно припинити при перших проявах ниркової недостатності, тромбоцитопенічної пурпури, гемолітичної анемії. У подальшому застосування препарату протипоказане.

Лікування антибактеріальними препаратами, особливо при тяжких захворюваннях у людей літнього віку, а також в ослаблених пацієнтів, дітей, може призвести до виникнення антибіотик-асоційованої діареї, колітів, у тому числі псевдомембранозного коліту. Тому при виникненні діареї під час або після лікування рифампіцином необхідно виключити ці діагнози, у тому числі псевдомембранозний коліт. При відсутності необхідного лікування може розвинутися токсичний мегаколон, перитоніт, шок.

Тривале застосування антибактеріальних препаратів може призводити до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів, грибків і розвитку суперінфекції, що потребує вжиття відповідних заходів.

Під час лікування рифампіцином жінкам репродуктивного віку слід застосовувати надійні методи контрацепції, оскільки прийом рифампіцину знижує надійність гормональних контрацептивів (рекомендується застосовувати додатково негормональні засоби контрацепції).

При гонореї рифампіцин, на відміну від пеніциліну, не маскує сифіліс у разі змішаної інфекції, сироваткові тести на сифіліс залишаються позитивними.

Рифампіцин має властивості індуктора ферментів (у тому числі синтетази дельта-амінолевулінової кислоти), що може призвести до посилення метаболізму ендогенних субстратів, у тому числі гормонів надниркових залоз, гормонів щитовидної залози, вітаміну D. Були окремі повідомлення про зв'язок загострень порфірії з терапією рифампіцином.

У деяких випадках відбувалося зниження рівня циркулюючих метаболітів вітаміну D, що супроводжувалося зниженням кальцію та фосфатів, а також підвищенням рівня паратиреоїдного гормону в сироватці крові.

Під час лікування рифампіцином шкіра, мокротиння, піт, кал, слізна рідина, сеча набувають оранжево-червоного кольору. Можливе стійке забарвлювання м'яких контактних лінз.

Під час лікування не слід застосовувати:

- пробу з навантаженням бромсульфалеїном, оскільки рифампіцин конкурентно порушує його виведення;

- мікробіологічні методи визначення концентрації фолієвої кислоти та вітаміну B₁₂ у сироватці крові;

- імунологічні методи, KIMS-метод при проведенні скринінг-тестів на опіати.

Препарат містить допоміжну речовину лактози моногідрат, тому пацієнтам з рідкісними

спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази, синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не можна застосовувати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування у період вагітності можливе у виняткових випадках за життєвими показаннями, якщо очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода. Прийом рифампіцину в останні тижні вагітності підвищує ризик розвитку кровотеч у новонароджених та матерів у післяпологовому періоді.

Рифампіцин проникає у грудне молоко. При необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Під час лікування рифампіцином слід утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами, враховуючи, що під час лікування можуть спостерігатися порушення координації рухів, зниження концентрації уваги, порушення зору.

Спосіб застосування та дози.

Рифампіцин застосовувати внутрішньо за 30 хвилин до або через 2 години після прийому їжі, запивати достатньою кількістю води.

Туберкульоз:

дорослим призначати у дозі 8-12 мг/кг маси тіла на добу. Пацієнтам з масою тіла менше 50 кг – 450 мг/добу, 50 кг та більше – 600 мг/добу;

дітям віком від 6 до 12 років – 10-20 мг/кг маси тіла на добу; максимальна добова доза не повинна перевищувати 600 мг.

Тривалість протитуберкульозної терапії індивідуальна, зумовлена терапевтичним ефектом та може становити 1 рік і більше. Щоб уникнути розвитку стійкості мікобактерій до рифампіцину, препарат слід призначати, як правило, разом з іншими протитуберкульозними препаратами I та II ряду у їх звичайних дозах.

Інфекційно-запальні захворювання нетуберкульозної природи, спричинені чутливими до препарату збудниками – бруцельоз, легіонельоз, тяжкі форми стафілококової інфекції (разом з іншим відповідним антибіотиком для запобігання появи резистентних штамів):

дорослим призначати 900-1200 мг на добу за 2-3 прийоми, максимальна добова доза – 1200 мг. Після зникнення симптомів захворювання препарат слід приймати ще протягом 2-3 днів.

Лепра: препарат (у комплексі з імуностимулюючими засобами) призначати внутрішньо по 600 мг на добу за 1-2 прийоми протягом 3-6 місяців (можливі повторні курси з інтервалом в 1 місяць). За іншою схемою (на тлі комбінованої протилепрозої терапії) препарат призначати у добовій дозі 450 мг, розподілений на 3 прийоми протягом 2-3 тижнів з інтервалом 2-3 місяці протягом 1-2 років.

Носійство *N. meningitidis*: Рифампіцин призначати протягом 4 діб. Добова доза дорослим – 600 мг; дітям – 10-12 мг/кг маси тіла.

Порушення функції печінки: добова доза не повинна перевищувати 8 мг/кг для пацієнтів з порушеннями функції печінки.

Застосування пацієнтам літнього віку: у пацієнтів літнього віку ниркова екскреція рифампіцину зменшується пропорційно до зменшення фізіологічної функції нирок, у зв'язку з чим компенсаторно збільшується печінкова екскреція препарату. Слід проявляти обережність при призначенні рифампіцину пацієнтам цього віку, особливо якщо є ознаки порушення функції печінки.

Діти.

Препарат у даній лікарській формі дітям віком до 6 років не застосовувати.

Передозування.

Симптоми: нудота, блювання, біль у ділянці живота, головний біль, підвищена втомлюваність, зростаюча сонливість, алергічні реакції, підвищення температури тіла, задишка, пропасниця, лейкопенія, тромбоцитопенія, гостра гемолітична анемія, ниркова недостатність, шкірні реакції, свербіж, що можуть виникнути протягом короткого часу після прийому препарату.

Можливі транзиторне підвищення рівня білірубіну, печінкових трансаміназ, збільшення печінки, жовтяниця, втрата свідомості при серйозних порушеннях функції печінки. Характерний червонуватий відтінок шкіри, сечі, поту, слізи і калу, інтенсивність якого пропорційна до кількості прийнятого препарату.

Були повідомлення про набряки обличчя або періорбітальної зони, зазвичай у дітей.

Артеріальна гіпотензія, синусова тахікардія, шлуночкова аритмія, судоми та зупинка серця були зареєстровані у деяких летальних випадках.

Лікування: відміна препарату, промивання шлунка протягом перших 2-3 годин, застосування активованого вугілля, симптоматична терапія. У тяжких випадках – форсований діурез, можливо – гемодіаліз, інтенсивна підтримуюча терапія та моніторинг гематологічної, ниркової, печінкової функцій до стабілізації стану пацієнта. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Травний тракт. Нудота, блювання, анорексія, діарея, печія, диспепсія, відчуття дискомфорту, спазми/біль у ділянці живота, метеоризм, езофагіт, псевдомембранозний ентероколіт, ерозивний гастрит, зниження апетиту; при тривалому застосуванні може розвинути дисбактеріоз.

Гепатобіліарна система. Транзиторне підвищення активності печінкових трансаміназ, лужної фосфатази, рівня білірубину у плазмі крові, жовтяниця з ознаками гепатоцелюлярного ушкодження, гепатит, потенційно летальні тяжкі прояви гепатотоксичності (наприклад, при шокоподібному синдромі), зазвичай у пацієнтів з порушеннями функції печінки або у пацієнтів з нормальною функцією печінки, які одночасно приймали інші гепатотоксичні препарати. Рекомендується базове та подальше періодичне тестування функції печінки для всіх пацієнтів, яким проводять довгострокову терапію рифампіцином.

Система кровотворення. Транзиторні лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія з/без пурпури (частіше при інтермітуючій терапії високими дозами або після відновлення перерваної терапії, при комбінованому лікуванні з етамбутолом), еозинофілія, зниження гемоглобіну, гемолітична анемія, агранулоцитоз, еритроцитарна аплазія, метгемоглобінемія, гемоліз, синдром внутрішньосудинної коагуляції, геморагії. При перших проявах пурпури терапію рифампіцином слід припинити, оскільки були повідомлення про церебральні крововиливи (у т.ч. крововиливи у мозок) та летальні наслідки при продовженні або поновленні терапії рифампіцином після розвитку пурпури.

Нервова система. Головний біль, запаморочення, парестезії, слабкість, астенія, сплутаність свідомості, сонливість, підвищена втомлюваність, атаксія, зміни у поведінці, зниження концентрації уваги, порушення координації рухів, дезорієнтація, міопатії, м'язова слабкість, біль у кінцівках, генералізоване оніміння.

Психічні порушення. Психози.

Імунна система. При порушенні схеми прийому препарату або при поновленні лікування після тимчасової перерви, при інтермітуючій схемі лікування можливий грипоподібний синдром (петехії, міалгії, артралгії, епізоди пропасниці, ознобу, нудоти, блювання, відчуття нездужання).

Повідомлялося про розвиток диспное, бронхоспазму, реакцій анафіласії, в тому числі анафілактичного шоку, інших реакцій гіперчутливості, в т. ч. свербіжу, кропив'янки, набряку Квінке, гіперемії шкіри, висипання (в т.ч. екзантема), пемфігоїдної реакції, ексфоліативного дерматиту, мультиформної еритеми, синдрому Стівенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу, васкуліту (в т. ч. лейкоцитокластичного), стоматиту, глоситу, кон'юнктивіту.

Сечовидільна система. Порушення функції нирок (транзиторні підвищення рівня азоту сечовини в крові, гіперурикемія). Гемоглобінурія, гематурія, інтерстиціальний нефрит, гломерулонефрит, гострий тубулярний некроз, ниркова недостатність, у тому числі гостра ниркова недостатність. Ці реакції можуть бути проявом реакцій гіперчутливості, зазвичай виникають при нерегулярному прийомі препарату або при поновленні лікування після перерви, при інтермітуючій схемі лікування та зазвичай мають оборотний характер при припиненні терапії рифампіцином і проведенні відповідного

лікування.

Інші. Зниження артеріального тиску (пов'язане з реакціям гіперчутливості), виникнення припливів, набряки обличчя та кінцівок, наднирниково-зало-зна недостатність у пацієнтів із порушенням функції наднирникових залоз, порушення менструального циклу (проривні кровотечі, кров'янисті виділення, аменорея, подовження менструального циклу), порушення зору, оранжево-червоне забарвлення шкіри, сечі, калу, слини, мокротиння, поту, слизу, індукція порфірії, загострення подагри, слъозотеча, герпес, свистяче дихання.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері, по 2 блістери у пачці; по 90 капсул у контейнері, по 1 контейнеру в пачці; по 1000 капсул у контейнері.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

РИФАМПИЦИН

(RIFAMPICIN)

Состав:

действующее вещество: рифампицин;

1 капсула содержит 150 мг рифампицина (в пересчете на 100 % сухое вещество);

вспомогательные вещества: магния карбонат легкий, лактозы моногидрат, кальция стеарат.

В состав крышечки и корпуса капсулы входят красители желтый закат FCF (E 110), понсо 4R (E 124) и титана диоксид (E 171).

Лекарственная форма. Капсулы.

Основные физико-химические свойства: твердые капсулы с крышечкой и корпусом оранжево-красного цвета, которые содержат порошок или массу в форме частично или полностью сформированного столбика от бледно-красного до коричнево-красного цвета с белыми вкраплениями.

Фармакотерапевтическая группа. Противотуберкулезные средства. Антибиотики.

Код АТХ J04A B02.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Рифампицин является полусинтетическим антибиотиком группы рифамицина, противотуберкулезным препаратом I ряда. Обладает бактерицидным действием, механизм которого обусловлен ингибированием активности ДНК-зависимой РНК-полимеразы путем образования с ней комплексов, что приводит к снижению синтеза РНК микроорганизмов.

Рифампицин – антибиотик широкого спектра действия с наиболее выраженной активностью в отношении микобактерий туберкулеза.

Препарат активен в отношении атипичных микобактерий различных видов (за исключением *M. fortuitum*), грамположительных кокков (стафилококков, стрептококков), палочек сибирской язвы, клостридий.

Грамотрицательные кокки – *N. meningitidis* и *N. gonorrhoeae* (в том числе β-лактамазообразующие) чувствительны, однако быстро приобретают устойчивость. Активен в отношении *H. influenzae* (в том числе устойчивых к ампициллину и хлорамфениколу), *H. ducreyi*, *B. pertussis*, *B. anthracis*, *L. monocytogenes*, *F. tularensis*, *Legionella pneumophila*, *Rickettsia prowazekii*, *Mycobacterium leprae*. Рифампицин обладает вирулицидным действием в отношении вируса бешенства, подавляет развитие рабического энцефалита.

Представители семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Stenothrophomonas spp.* и т.д.) – нечувствительны. Не действует на анаэробные микроорганизмы и грибы.

Устойчивость к рифампицину развивается быстро. Перекрестной устойчивости к другим противотуберкулезным средствам (за исключением остальных рифамицинов) не выявлено.

Фармакокинетика.

Рифампицин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, биодоступность при приеме натощак составляет 95 %. При приеме во время еды биодоступность снижается. Создает эффективные концентрации в мокроте, слюне, назальном секрете, легких, плевральном и перитонеальном экссудатах, почках, печени. Хорошо проникает внутрь клеток. Проникает сквозь гематоэнцефалический барьер, при туберкулезном менингите обнаруживается в спинномозговой жидкости в эффективных концентрациях. Проникает сквозь плаценту и обнаруживается в грудном молоке. Связывается с белками плазмы крови на 60-90 %, растворяется в липидах. Максимальная концентрация в крови наблюдается через 2 часа после приема натощак, через 4 часа – после еды. Терапевтическая концентрация препарата в организме поддерживается

8-12 часов (для высокочувствительных микроорганизмов – 24 часа). Рифампицин способен накапливаться в легочной ткани и длительное время сохранять концентрацию в кавернах. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита. Период полувыведения –

3-5 часов. Из организма выводится преимущественно с желчью и мочой, в незначительном количестве – с фекалиями.

Клинические характеристики.

Показания.

В комплексной терапии:

- туберкулеза разной локализации, туберкулезного менингита, а также атипичных микобактериозов;
- инфекционно-воспалительных заболеваний нетуберкулезной природы, вызванных чувствительными к препарату возбудителями (в том числе тяжелых форм стафилококковой инфекции, лепры, легионеллеза, бруцеллеза);
- бессимптомного носительства *N. meningitidis* для элиминации менингококков из носоглотки и профилактики менингококкового менингита.

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к рифампицину, другим рифамицинам или к другим компонентам препарата;
- тяжелые нарушения функций печени и почек;
- желтуха;
- недавно перенесенный (менее 1 года) инфекционный гепатит;
- тяжелая легочно-сердечная недостаточность;
- одновременное применение саквинавира/ритонавира.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Рифампицин является мощным индуктором микросомальных ферментов печени (цитохрома P450) и может повлечь потенциально опасные лекарственные взаимодействия. Совместное применение рифампицина с препаратами, которые также метаболизируются этой ферментной системой, может ускорить метаболизм и снизить активность этих препаратов, поэтому поддержка их оптимальной терапевтической концентрации в крови требует изменения дозирования этих лекарственных средств в начале применения рифампицина и после его отмены.

Рифампицин ускоряет метаболизм:

- антиаритмических препаратов (например, дизопирамид, мексилетин, хинидин, пропafenон, токаинид);
- бета-блокаторов (например, бисопролол, пропранолол);
- блокаторов кальциевых каналов (например, дилтиазем, нифедипин, верапамил, нимодипин, исрадипин, никардипин, нисолпидин);
- сердечных гликозидов (дигитоксин, дигоксин);
- противоэpileптических, противосудорожных препаратов (например, фенитоин, карбамазепин);
- психотропных препаратов – антипсихотических средств (например, галоперидол, арипипразол), трициклических антидепрессантов (например, амитриптилин, нортриптилин), анксиолитиков и снотворных средств (например, диазепам, бензодиазепины, зопиклон, золпидем), барбитуратов;
- антитромботических средств (антагонистов витамина K), непрямых антикоагулянтов: рекомендуется контролировать протромбиновое время ежедневно или так часто, как это необходимо для определения необходимой дозы антикоагулянта;

- противогрибковых препаратов (например, тербинафин, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол);
- противовирусных препаратов (например, саквинавир, индинавир, эфавиренц, ампренавир, нелфинавир, атазанавир, лопинавир, невирапин);
- антибактериальных препаратов (например, хлорамфеникол, кларитромицин, дапсон, доксициклин, фторхинолоны, телитромицин);
- кортикостероидов (для системного применения);
- антиэстрогенов (например, тамоксифен, торемифен, гестринон), системных гормональных контрацептивов, эстрогенов, гестагенов; пациенткам, применяющим пероральные контрацептивы, следует рекомендовать альтернативные, негормональные методы контрацепции во время терапии рифампицином;
- тиреоидных гормонов (например, левотироксин);
- клофибрата;
- пероральных противодиабетических средств (сульфонилмочевина и ее производные, например, хлорпропамид, толбутамид, тиазолидиндионы);
- иммуносупрессивных препаратов (например, циклоспорин, сиролимус, такролимус);
- цитостатиков (например, иматиниб, эрлотиниб, иринотекан);
- лозартана;
- метадона, наркотических анальгетиков;
- празиквантела;
- хинина;
- рилузола;
- селективных антагонистов 5-HT₃ рецепторов (например, ондансетрон);
- статинов, которые метаболизируются CYP 3A4 (например, симвастатин);
- теофиллина;
- мочегонных средств (например, эплеренон).

Другие взаимодействия.

При совместном применении рифампицина с:

- атоваквоном — снижается концентрация атоваквона и повышается концентрация рифампицина в сыворотке крови;
- кетоконазолом — снижаются концентрации в сыворотке крови обоих препаратов;

- эналаприлом – снижается концентрация в крови эналаприлата, активного метаболита эналаприла. В зависимости от клинического состояния возможна коррекция дозы эналаприла;
- антацидами – возможно снижение абсорбции рифампицина. Рифампицин следует принимать по меньшей мере за 1 час до приема антацидов;
- пробенецидом и ко-тримоксазолом – увеличение в крови уровня рифампицина;
- саквинавиром/ритонавиром – увеличивается риск гепатотоксичности. Такая комбинация противопоказана;
- сульфасалазином – снижается плазменная концентрация сульфапиридина, что может быть результатом нарушения бактериальной флоры кишечника, ответственной за превращение сульфасалазина в сульфапиридин и мезаламин;
- галотаном, изониазидом – увеличивается риск гепатотоксичности. Одновременного применения рифампицина и галотана следует избегать. Пациентам, получающим рифампицин и изониазид, следует тщательно следить за функцией печени;
- пиразинамидом – сообщалось о тяжелых повреждениях печени, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получавших в течение 2 месяцев ежедневно рифампицин и пиразинамид; такая комбинация возможна только при тщательном мониторинге и если потенциальная польза превышает риск гепатотоксичности и летального исхода;
- клозапином, флекаинидом – увеличивается токсичное действие на костный мозг;
- препаратами парааминосалициловой кислоты, содержащими бентонит (алюминия гидросиликат) – для обеспечения удовлетворительных концентраций этих препаратов в крови интервал между их приемом должен быть не менее 4 часов;
- ципрофлоксацином, кларитромицином – возможно повышение концентрации рифампицина в крови; сообщалось о случаях люпусподобного синдрома при одновременном приеме с рифампицином.

Лабораторные и диагностические тесты.

В период лечения рифампицином не следует использовать бромсульфалеиновый тест, поскольку рифампицин изменяет параметры выведения бромсульфалеина, что может привести к ошибочным представлениям о нарушении этого показателя. Не следует также применять микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в сыворотке крови.

Возможна перекрестная реактивность и ложно-положительные результаты при проведении скрининг-тестов на опиаты, которые проводятся с использованием KIMS-метода, методом количественного иммунологического анализа; рекомендуется применение контрольных тестов (например, газовая хроматография/масс-спектрометрия).

Особенности применения.

Применение рифампицина требует тщательного контроля врача.

В случае рецидива не рекомендуется назначать препарат без предварительных бактериологических тестов.

Монотерапия рифампицином туберкулеза часто приводит к развитию устойчивых форм микобактерий. Поэтому рифампицин следует принимать вместе с изониазидом, этамбутолом, пиразинамидом и другими противотуберкулезными средствами.

Рифампицин желательно применять в ежедневной, а не интермиттирующей схеме терапии для уменьшения риска развития тяжелых побочных реакций. При ежедневном приеме рифампицина его переносимость лучше, чем при интермиттирующем лечении.

Перед началом терапии следует определять уровень печеночных ферментов, билирубина, креатинина в крови, общую картину крови, включая количество тромбоцитов; при длительном приеме необходимо периодическое (желательно ежемесячное) исследование состава крови и функции печени, почек.

У некоторых пациентов в первые дни лечения может возникнуть гипербилирубинемия в результате конкуренции рифампицина и билирубина за печеночную экскрецию.

В случае развития гриппоподобного синдрома, неусложненного тромбоцитопенией, гемолитической анемией, бронхоспазмом, задышкой, шоком и почечной недостаточностью, у пациентов, которые лечатся препаратом по интермиттирующей схеме, следует рассмотреть возможность перехода на ежедневное применение. В этих случаях дозу следует увеличивать постепенно: в первый день назначать 150 мг, достигая нужной терапевтической дозы за 3-4 дня.

С особой осторожностью, только в случае крайней необходимости и под тщательным врачебным наблюдением рифампицин следует назначать пациентам с заболеваниями печени. Сообщалось о тяжелых проявлениях гепатотоксичности, иногда с летальным исходом, у пациентов с нарушениями функции печени или у пациентов с нормальной функцией печени, одновременно принимавших другие гепатотоксические препараты. Этим пациентам рекомендуются низкие дозы рифампицина и тщательный контроль функции печени до начала лечения, еженедельно в течение первых двух недель, в дальнейшем – каждые две недели. При появлении признаков гепатоцеллюлярного повреждения рифампицин следует немедленно отменить. Терапию рифампицином также следует прекратить при появлении клинически значимых изменений функции печени.

При повторном применении рифампицина после нормализации функции печени ее контроль необходимо осуществлять ежедневно.

Умеренные нарушения функции печени обычно преходящие и не требуют отмены препарата. Возможно назначение аллохола, метионина, пиридоксина, витамина B₁₂.

Особая осторожность рекомендуется при совместной терапии рифампицином и изониазидом пациентов с нарушениями функции печени, пожилых пациентов, пациентов, страдающих от недоедания.

При употреблении алкоголя в период лечения и при применении пациентами с алкоголизмом в анамнезе возрастает риск гепатотоксичности.

При нарушении схемы лечения, преднамеренном или случайном перерыве в приеме

препарата, при интермиттирующей схеме терапии (менее 2-3 раз в неделю) возрастает риск развития серьезных реакций гиперчувствительности и других побочных реакций (анафилактический шок, гриппоподобный синдром, гемолитическая анемия, острая почечная недостаточность, тяжелые реакции со стороны кожи, пищеварительной системы). Пациенты должны быть предупреждены о последствиях прерывания лечения.

При возобновлении лечения следует рассмотреть возможность перехода на ежедневное применение препарата, начиная с малой дозы (150 мг/сутки), постепенно увеличивая ее до необходимой терапевтической. В течение этого переходного периода следует тщательно мониторировать функции почечной и гемопоэтической систем. Прием препарата следует немедленно прекратить при первых проявлениях почечной недостаточности, тромбоцитопенической пурпury, гемолитической анемии. В дальнейшем применение препарата противопоказано.

Лечение антибактериальными препаратами, особенно при тяжелых заболеваниях у людей пожилого возраста, а также у ослабленных пациентов, детей, может привести к возникновению антибиотик-ассоциированной диареи, колитов, в том числе псевдомембранозного колита. Поэтому при возникновении диареи во время или после лечения рифампицином необходимо исключить эти диагнозы, в том числе псевдомембранозный колит. При отсутствии необходимого лечения может развиваться токсический мегаколон, перитонит, шок.

Длительное применение антибактериальных препаратов может приводить к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов, грибков и развитию суперинфекции, требующей принятия соответствующих мер.

Во время лечения рифампицином женщинам репродуктивного возраста следует применять надежные методы контрацепции, поскольку прием рифампицина снижает надежность гормональных контрацептивов (рекомендуется применять дополнительно негормональные средства контрацепции).

При гонорее рифампицин, в отличие от пенициллина, не маскирует сифилис при смешанной инфекции, сывороточные тесты на сифилис остаются позитивными.

Рифампицин имеет свойства индуктора ферментов (в том числе синтетазы дельта-аминолевулиновой кислоты), что может привести к усилению метаболизма эндогенных субстратов, в том числе гормонов надпочечников, гормонов щитовидной железы, витамина D. Были отдельные сообщения о связи обострений порфирии с терапией рифампицином.

В некоторых случаях происходило снижение уровня циркулирующих метаболитов витамина D, что сопровождалось снижением кальция и фосфатов, а также повышением уровня паратиреоидного гормона в сыворотке крови.

Во время лечения рифампицином кожа, мокрота, пот, кал, слезная жидкость, моча приобретают оранжево-красный цвет. Возможно устойчивое окрашивание мягких контактных линз.

Во время лечения не следует применять:

- пробу с нагрузкой бромсульфалеином, поскольку рифампицин конкурентно нарушает его выведение;

- микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и витамина B₁₂ в

сыворотке крови;

-иммунологические методы, KIMS-метод при проведении скрининг-тестов на опиаты.

Препарат содержит вспомогательное вещество лактозы моногидрат, поэтому пациентам с редкостными наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции нельзя применять этот препарат.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Применение в период беременности возможно в исключительных случаях по жизненным показаниям, если ожидаемая польза для женщины превышает потенциальный риск для плода. Прием рифампицина в последние недели беременности повышает риск развития кровотечений у новорожденных и матерей в послеродовом периоде.

Рифампицин проникает в грудное молоко. При необходимости применения препарата кормление грудью следует прекратить.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Во время лечения рифампицином следует воздерживаться от управления автотранспортом или другими механизмами, учитывая, что во время лечения могут наблюдаться нарушения координации движения, снижение концентрации внимания, нарушение зрения.

Способ применения и дозы.

Рифампицин применять внутрь за 30 минут до или через 2 часа после приема пищи, запивая достаточным количеством воды.

Туберкулез:

взрослым назначать в дозе 8-12 мг/кг массы тела в сутки. Пациентам с массой тела менее 50 кг – 450 мг/сутки, 50 кг и более – 600 мг/сутки;

детям с 6 до 12 лет – 10-20 мг/кг массы тела в сутки; максимальная суточная доза не должна превышать 600 мг.

Длительность противотуберкулезной терапии индивидуальна, обусловлена терапевтическим эффектом и может составлять 1 год и более. Во избежание развития устойчивости микобактерий к рифампицину, препарат следует назначать, как правило, вместе с другими противотуберкулезными препаратами I и II ряда в их обычных дозах.

Инфекционно-воспалительные заболевания нетуберкулезной природы, вызванные чувствительными к препарату возбудителями – бруцеллез, легионеллез, тяжелые формы стафилококковой инфекции (вместе с другим соответствующим антибиотиком для предотвращения появления резистентных штаммов):

взрослым назначать 900-1200 мг в сутки в 2-3 приема, максимальная суточная доза – 1200 мг. После исчезновения симптомов заболевания препарат следует принимать еще в течение 2-3 дней.

Лепра: препарат (в комплексе с иммуностимулирующими средствами) назначать внутрь по 600 мг в сутки в 1-2 приема в течение 3-6 месяцев (возможны повторные курсы с интервалом в 1 месяц). По другой схеме (на фоне комбинированной противолепрозной терапии) препарат назначать в суточной дозе 450 мг, разделенной на 3 приема в течение 2-3 недель с интервалом

2-3 месяца в течение 1-2 лет.

Носительство *N. meningitidis*: Рифампицин назначать в течение 4 суток. Суточная доза *взрослым* – 600 мг, *детям* – 10-12 мг/кг массы тела.

Нарушение функции печени: суточная доза не должна превышать 8 мг/кг для пациентов с нарушениями функции печени.

Применение пациентам пожилого возраста: у пожилых пациентов почечная экскреция рифампицина уменьшается пропорционально уменьшению физиологической функции почек, в связи с чем компенсаторно увеличивается печеночная экскреция препарата. Следует проявлять осторожность при назначении рифампицина пациентам этого возраста, особенно если есть признаки нарушения функции печени.

Дети.

Препарат в данной лекарственной форме детям до 6 лет не применять.

Передозировка.

Симптомы: тошнота, рвота, боль в области живота, головная боль, повышенная утомляемость, возрастающая сонливость, аллергические реакции, повышение температуры тела, одышка, лихорадка, лейкопения, тромбоцитопения, острая гемолитическая анемия, почечная недостаточность, кожные реакции, зуд, которые могут возникнуть в течение короткого времени после приема препарата.

Возможны транзиторное повышение уровня билирубина, печеночных трансаминаз, увеличение печени, желтуха, потеря сознания при серьезных нарушениях функции печени. Характерный красноватый оттенок кожи, мочи, пота, слюны, слез и кала, интенсивность которого пропорциональна количеству принятого препарата.

Были сообщения об отеках лица или периорбитальной зоны, обычно у детей.

Артериальная гипотензия, синусовая тахикардия, желудочковая аритмия, судороги и остановка сердца были зарегистрированы в некоторых летальных случаях.

Лечение: отмена препарата, промывание желудка в течение первых 2-3 часов, применение активированного угля, симптоматическая терапия. В тяжелых случаях –

форсированный диурез, возможно – гемодиализ, интенсивная поддерживающая терапия и мониторинг гематологической, почечной, печеночной функций до стабилизации состояния пациента. Специфического антидота нет.

Побочные реакции.

Пищеварительный тракт. Тошнота, рвота, анорексия, диарея, изжога, диспепсия, ощущение дискомфорта, спазмы/боль в области живота, метеоризм, эзофагит, псевдомембранозный энтероколит, эрозивный гастрит, снижение аппетита; при длительном применении может развиваться дисбактериоз.

Гепатобилиарная система. Транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, уровня билирубина в плазме крови, желтуха с признаками гепатоцеллюлярного повреждения, гепатит, потенциально летальные тяжелые проявления гепатотоксичности (например, при шокоподобном синдроме), обычно у пациентов с нарушениями функции печени или у пациентов с нормальной функцией печени, одновременно принимавших другие гепатотоксические препараты. Рекомендуется базовое и дальнейшее периодическое тестирование функции печени для всех пациентов, которым проводят долгосрочную терапию рифампицином.

Система кроветворения. Транзиторные лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения с/без пурпуры (чаще при интермиттирующей терапии высокими дозами или после восстановления прерванной терапии, при комбинированном применении с этамбутолом), эозинофилия, снижение гемоглобина, гемолитическая анемия, агранулоцитоз, эритроцитарная аплазия, метгемоглобинемия, гемолиз, синдром внутрисосудистой коагуляции, геморрагии. При первых проявлениях пурпуры терапию рифампицином следует прекратить, поскольку были сообщения о церебральных кровоизлияниях (в т.ч. кровоизлияния в мозг) и летальных исходах при продолжении или возобновлении терапии рифампицином после развития пурпуры.

Нервная система. Головная боль, головокружение, парестезии, слабость, астения, спутанность сознания, сонливость, повышенная утомляемость, атаксия, изменения в поведении, снижение концентрации внимания, нарушение координации движений, дезориентация, миопатии, мышечная слабость, боли в конечностях, генерализованное онемение.

Психические нарушения. Психозы.

Иммунная система. При нарушении схемы приема препарата или при возобновлении лечения после временного перерыва, при интермиттирующей схеме лечения возможен гриппоподобный синдром (петехии, миалгии, артралгии, эпизоды лихорадки, озноба, тошноты, рвоты, ощущение недомогания). Сообщалось о развитии диспноэ, бронхоспазма, реакций анафилазии, в том числе анафилактического шока, других реакций гиперчувствительности, в т. ч. зуда, крапивницы, отека Квинке, гиперемии кожи, сыпи (в т.ч. экзантема), пемфигоидной реакции, эксфолиативного дерматита, мультиформной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза, васкулита (в т.ч. лейкоцитокластического), стоматита, глоссита, конъюнктивита.

Мочевыделительная система. Нарушение функции почек (транзиторные повышения

уровня азота мочевины в крови, гиперурикемия). Гемоглобинурия, гематурия, интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, острый тубулярный некроз, почечная недостаточность, в том числе острая почечная недостаточность. Эти реакции могут быть проявлением реакций гиперчувствительности, обычно возникают при нерегулярном приеме препарата или при возобновлении лечения после перерыва, при интермиттирующей схеме лечения и обычно носят обратимый характер при прекращении терапии рифампицином и проведении соответствующего лечения.

Другие. Снижение артериального давления (связанное с реакциями гиперчувствительности), возникновение приливов, отеки лица и конечностей, надпочечниковая недостаточность у пациентов с нарушением функции надпочечников, нарушение менструального цикла (прорывные кровотечения, кровянистые выделения, аменорея, удлинение менструального цикла), нарушение зрения, оранжево-красная окраска кожи, мочи, кала, слюны, мокроты, пота, слизи, индукция порфирии, обострение подагры, слезотечение, герпес, свистящее дыхание.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения.

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 капсул в блистере, по 2 блистера в пачке; по 90 капсул в контейнере, по 1 контейнеру в пачке; по 1000 капсул в контейнере.

Категория отпуска. по рецепту.

Производитель.

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.