

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника (Магура О.І.), інструкції про застосування лікарського засобу

До Реєстраційного посвідчення № UA/17302/01/02 р.

від 16.04.2019

Рифампін для ін'єкцій, Ф.США

Виключно за рецептом лікаря

Щоб зменшити розвиток стійких до лікарських засобів бактерій і зберегти ефективність рифампіну для ін'єкцій та інших антибактеріальних лікарських засобів, рифампін слід застосовувати тільки для лікування або профілактики інфекцій, які доведено або з високою мірою вірогідності спричинені бактеріями.

ОПИС

Рифампін для ін'єкцій, Ф.США, є ліофілізованим порошком, що містить рифампіну 600 мг, натрію формальдегід-сульфоксилату 10 мг, а також натрію гідроксид для коригування рН.

Рифампін є напівсинтетичним похідним антибіотика рифаміцину SV. Рифампін є червоно-коричневим кристалічним порошком, що дуже мало розчиняється у воді при нейтральному значенні рН, легко розчиняється у хлороформі, розчиняється в етилацетаті та метанолі. Він має молекулярну масу 822,95 і хімічну формулу $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$.

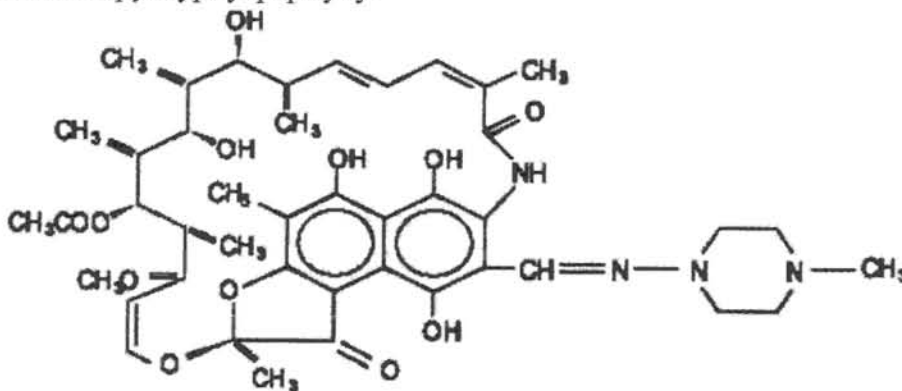
Хімічна назва рифампіну або

3-[[[4-Метил-1-піперазиніл)іміно]метил]рифаміцин,

або

5,6,9,17,19,21-гексагідрокси-23-метокси-2,4,12,16,18,20,22-гептаметил-8-[N-(4-метил-1-піперазиніл)формімідоіл]-2,7-(епоксипентадека[1,11,13]трієніміно)нафто[2,1-b]фуран-1,11(2H)-діон 21-ацетат.

Він має структурну формулу:



КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Пероральне застосування

Рифампін легко абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Пікові концентрації в сироватці крові у здорових дорослих добровольців і дітей значно варіюють у різних індивідуумів. Після однієї пероральної дози рифампіну 600 мг у здорових дорослих добровольців пікова концентрація в сироватці крові в середньому становить 7 мкг/мл, але може варіювати від 4 до 32 мкг/мл. Абсорбція рифампіну знижується приблизно на 30% при вживанні препарату з їжею.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 16.02.2019 Магура О.І.



Рифампін широко розподіляється по всьому організму. Він присутній в ефективних концентраціях в багатьох органах і рідинах організму, включаючи спинномозкову рідину. Рифампін приблизно на 80 % зв'язується з протеїнами. Більша частина незв'язаної фракції не іонізується і, отже, вільно дифундує в тканини.

У здорових дорослих добровольців середній біологічний період напіввиведення рифампіну із сироватки крові становить у середньому $3,35 \pm 0,66$ години після пероральної дози 600 мг і збільшується до $5,08 \pm 2,45$ години після дози 900 мг. При повторному введенні період напіввиведення зменшується і досягає середніх значень приблизно 2-3 години. Період напіввиведення не відрізняється у пацієнтів з нирковою недостатністю у дозах, що не перевищують 600 мг на добу, і, отже, немає потреби коригувати дозу. Період напіввиведення рифампіну в дозі 720 мг на добу у пацієнтів з нирковою недостатністю не був встановлений. Після однієї пероральної дози рифампіну 900 мг у пацієнтів з різним ступенем ниркової недостатності середній період напіввиведення збільшувався з 3,6 години у здорових дорослих добровольців до 5, 7,3 і 11 годин у пацієнтів зі швидкістю клубочкової фільтрації від 30 до 50 мл/хв, менше 30 мл/хв і у пацієнтів з анурією відповідно. Інформація щодо пацієнтів з печінковою недостатністю наведена в розділі «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ».

Після абсорбції рифампін швидко виводиться в жовч з наступною ентерогепатичною циркуляцією. Під час цього процесу рифампін проходить прогресивне деацетилювання, і тому приблизно через 6 годин майже весь препарат знаходиться в жовчі в цій формі. Цей метаболіт має антибактеріальну активність. Кишкова реабсорбція знижується через деацетилювання, а елімінація полегшується. До 30 % дози виділяється із сечею, причому приблизно половина цієї кількості є незмінним лікарським засобом.

Внутрішньовенне застосування

Після внутрішньовенного введення дози рифампіну 300 або 600 мг у вигляді інфузії протягом 30 хвилин здоровим чоловікам-добровольцям (n=12), середні пікові концентрації у плазмі крові дорівнювали 9 ± 3 і $17,5 \pm 5$ мкг/мл відповідно. Загальний кліренс після внутрішньовенного введення доз 300 і 600 мг становив $0,19 \pm 0,06$ і $0,14 \pm 0,03$ л/год/кг відповідно. Обсяги розподілу в рівноважному стані становили $0,66 \pm 0,14$ і $0,64 \pm 0,11$ л/кг для внутрішньовенних доз 300 і 600 мг відповідно. Після внутрішньовенного введення доз 300 або 600 мг, концентрації рифампіну в плазмі крові у цих добровольців залишалися вимірюваними протягом 8 і 12 годин відповідно (див. таблицю).

Концентрації в плазмі крові (середнє значення \pm стандартне відхилення, мкг/мл)						
В/в доза рифампіну	30 хвилин	1 година	2 години	4 години	8 годин	12 годин
300 мг	$8,9 \pm 2,9$	$4,9 \pm 1,3$	$4 \pm 1,3$	$2,5 \pm 1$	$1,1 \pm 0,6$	<0,4
600 мг	$17,4 \pm 5,1$	$11,7 \pm 2,8$	$9,4 \pm 2,3$	$6,4 \pm 1,7$	$3,5 \pm 1,4$	$1,2 \pm 0,6$

Концентрації в плазмі крові після введення дози 600 мг, що були непропорційно вищими (з перевищенням очікуваних рівнів до 30 %), порівняно з концентраціями після введення дози 300 мг, свідчать про те, що елімінація більших доз не є такою швидкою.

Після повторного інфузійного введення один раз на добу (тривалістю 3 години) пацієнтам (n = 5) дози 600 мг протягом 7 днів, концентрації введеного внутрішньовенно рифампіну зменшилися з $5,81 \pm 3,38$ мкг/мл, що спостерігалось через 8 годин після інфузії в день 1, до $2,6 \pm 1,88$ мкг/мл, що спостерігалось через 8 годин після інфузії в день 7.

Рифампін широко розподіляється по всьому організму. Він присутній в ефективних концентраціях в багатьох органах і рідинах організму, включаючи спинномозкову рідину. Рифампін приблизно на 80 % зв'язується з протеїнами. Більша частина незв'язаної фракції не іонізується і, отже, вільно дифундує в тканини.

Рифампін швидко виводиться в жовч і піддається прогресуючій ентерогепатичній циркуляції та деацетилюванню до первинного метаболіту, 25-дезацетил-рифампіну.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 16.02.2019 Магура О.І.



метаболіт є мікробіологічно активним. Менше 30% дози виділяється із сечею у вигляді рифампіну або метаболітів. Концентрації в сироватці крові у пацієнтів з нирковою недостатністю після введення досліджуваної дози 300 мг не відрізняються, і, отже, немає потреби коригувати дозу.

Діти

Пероральне застосування

В одному дослідженні дітям віком від 6 до 58 місяців застосовували рифампін у вигляді суспензії у простому сиропі або у вигляді сухого порошку, змішаного з яблучним пюре, в дозі 10 мг/кг маси тіла. Пікові концентрації в сироватці крові $10,7 \pm 3,7$ і $11,5 \pm 5,1$ мкг/мл спостерігалися через 1 годину після прийому натще суспензії лікарського засобу та суміші з яблучним пюре відповідно. Після введення лікарського засобу у будь-якій із цих форм, показник $t_{1/2}$ рифампіну в середньому становив 2,9 години. Слід зазначити, що в інших дослідженнях за участю дітей, яким вводили дози 10 мг/кг маси тіла, повідомлялося про середні пікові концентрації в сироватці крові від 3,5 мкг/мл до 15 мкг/мл.

Внутрішньовенне застосування

У пацієнтів дитячого віку, а саме віком від 0,25 до 12,8 року ($n = 12$), середня пікова концентрація рифампіну в сироватці крові наприкінці 30-хвилинної інфузії приблизно 300 мкг/м^2 становила $25,9 \pm 1,3$ мкг/мл; індивідуальні пікові концентрації через 1-4 дні після початку терапії варіювали від 11,7 до 41,5 мкг/мл; індивідуальні пікові концентрації через 5-14 днів після початку терапії становили 13,6-37,4 мкг/мл. Індивідуальний час напіввиведення рифампіну із сироватки крові змінювався від 1,04-3,81 години на початку терапії до 1,17-3,19 години через 5-14 днів після початку терапії.

Мікробіологія

Механізм дії

Рифампін інгібує ДНК-залежну РНК-полімеразну активність у чутливих мікроорганізмів *Mycobacterium tuberculosis*. Зокрема, він взаємодіє з бактеріальною РНК-полімеразою, але не інгібує цей фермент у ссавців.

Резистентність

Мікроорганізми, резистентні до рифампіну, вірогідно можуть бути резистентними до інших рифаміцинів. Крім того, було визначено, що резистентність до рифампіну виникає як одностадійні мутації ДНК-залежної РНК-полімерази. Оскільки резистентність може розвиватися швидко, необхідно виконувати відповідний тест на чутливість у випадку стійких позитивних культур.

Активність *in vitro* та *in vivo*

Рифампін має бактерицидну активність *in vitro* проти мікроорганізмів *M. tuberculosis* з повільним і переміжним зростанням.

Було продемонстровано, що рифампін є активним щодо більшості штамів наступних мікроорганізмів, як *in vitro*, так і при клінічних інфекціях, як описано в розділі «**ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ**».

Аеробні грамнегативні мікроорганізми:

Neisseria meningitidis

«Інші» мікроорганізми:

Mycobacterium tuberculosis

Наступні дані отримані *in vitro*, але їх клінічне значення невідомо.

Рифампін проявляє *in vitro* активність проти більшості штамів наступних мікроорганізмів, проте безпечність і ефективність рифампіну при лікуванні клінічних інфекцій.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 11.02.2019 Магура О.І.



спричинених цими мікроорганізмами, не були встановлені у відповідних і добре контрольованих дослідженнях.

Аеробні грампозитивні мікроорганізми:

Staphylococcus aureus (включаючи метицилін-резистентний *S. aureus*/MRSA)

Staphylococcus epidermidis

Аеробні грамнегативні мікроорганізми:

Haemophilus influenza

«Інші» мікроорганізми:

Mycobacterium leprae

Продукція β-лактамази не впливає на активність рифампіну.

Тестування на чутливість

Детальніша інформація щодо критеріїв тестування на чутливість та пов'язаних методів тестування, а також стандартів контролю якості, визнаних агентством FDA для рифампіну, наведена на веб-сторінці www.fda.gov/STIC.

ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

При лікуванні як пацієнтів з туберкульозом, так і носіїв менінгококової інфекції, невелика кількість резистентних клітин, наявних у великих популяціях чутливих клітин, може швидко стати переважним типом. Бактеріологічні культури слід отримати до початку терапії для підтвердження чутливості мікроорганізму до рифампіну, і це слід повторювати протягом усієї терапії для моніторингу відповіді на лікування. Оскільки резистентність може розвиватися швидко, необхідно виконувати тести на чутливість у випадку наявності стійких позитивних культур протягом курсу лікування. Якщо результати тестів свідчать про резистентність до рифампіну і пацієнт не відповідає на терапію, то схему медикаментозного лікування слід модифікувати.

Туберкульоз

Рифампін показаний при лікуванні всіх форм туберкульозу.

У початковій фазі короткострокової терапії, яка зазвичай триває протягом 2 місяців, рекомендується застосовувати схему, що складається з трьох лікарських засобів, рифампін, ізоніазид і піразинамід (наприклад, препарат RIFATER®). Консультативна рада з ліквідації туберкульозу, Американське торакальне товариство і Система центрів контролю та профілактики захворювань рекомендують додавати стрептоміцин або етамбутол як четвертий препарат до схеми, що містить ізоніазид, рифампін і піразинамід, при проведенні початкового лікування туберкульозу, за виключенням випадків, коли ймовірність резистентності до ізоніазиду є дуже низькою. Потребу в четвертому препараті слід оцінити знову, коли стануть відомими результати тестування на чутливість. Якщо показники резистентності до ізоніазиду в місцевій популяції на даний час менше 4 %, може бути розглянута схема початкового лікування, що містить менше чотирьох препаратів.

Після початкової фази, лікування слід продовжувати із застосуванням рифампіну й ізоніазиду (наприклад, препарату RIFAMATE®) протягом принаймні 4 місяців. Лікування слід продовжувати довше, якщо пацієнт ще залишається позитивним за тестами мокротиння або культур, якщо наявні резистентні мікроорганізми або якщо пацієнт є ВІЛ-позитивним.

Рифампін для ін'єкцій, Ф.США, показаний для початкового і повторного лікування туберкульозу, коли лікарський засіб не можна застосовувати перорально.

Носії менінгококової інфекції

Рифампін показаний для лікування безсимптомних носіїв *Neisseria meningitidis* з метою елімінації менінгококів з носоглотки. **Рифампін не показаний для лікування**

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 11.02.2019 Магура О.І.



менінгококової інфекції через можливість швидкого виникнення резистентних організмів (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ»).

Рифампін не слід застосовувати без урахування всіх факторів, тому для визначення стану носія та правильного лікування слід проводити діагностичні лабораторні процедури, включаючи тестування з метою встановлення серотипів і чутливості. Для того, щоб ефективність рифампіну при лікуванні безсимптомних носіїв менінгококів зберігалася, цей лікарський засіб слід застосовувати тільки тоді, коли ризик менінгококової інфекції є високим.

Щоб зменшити розвиток стійких до лікарських засобів бактерій і зберегти ефективність рифампіну та інших антибактеріальних лікарських засобів, рифампін слід застосовувати тільки для лікування або профілактики інфекцій, які доведено або з високою мірою вірогідності спричинені чутливими бактеріями. Коли доступна інформація про культуру і чутливість, її слід враховувати при виборі або модифікації антибактеріальної терапії. За відсутності таких даних, можна використовувати місцеві епідеміологічні моделі та схеми чутливості для емпіричного вибору лікування.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Рифампін протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до рифампіну, або будь-якого з компонентів, або будь-якого з рифаміцинів в анамнезі (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ»).

Рифампін протипоказаний пацієнтам, які також отримують саквінавір, підсилений ритонавіром, через підвищений ризик тяжкої гепатоцелюлярної токсичності (див. «ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

Рифампін протипоказаний пацієнтам, які також отримують атазанавір, дарунавір, фосампренавір, саквінавір або типранавір, враховуючи здатність рифампіну значно знижувати концентрації цих противірусних препаратів у плазмі крові, що може призвести до втрати антивірусної ефективності та/або розвитку вірусної резистентності.

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

Було продемонстровано, що рифампін спричиняє дисфункцію печінки. Летальні випадки, пов'язані з жовтяницею, спостерігалися у пацієнтів із захворюваннями печінки та у пацієнтів, які приймали рифампін з іншими гепатотоксичними лікарськими засобами. Пацієнтам з порушенням функції печінки слід призначати рифампін тільки у разі необхідності, дотримуючись обережності і здійснюючи ретельне медичне спостереження. У цих пацієнтів слід проводити ретельний моніторинг функції печінки, особливо визначення показників СГПТ/АЛТ і СГОТ/АСТ, до початку терапії, а потім кожні 2-4 тижні під час терапії. У разі розвитку ознак гепатоцелюлярного ураження, рифампін слід відмінити.

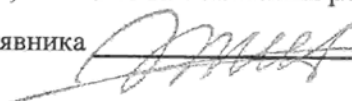
Іноді у перші дні лікування може спостерігатися гіпербілірубінемія, що виникає внаслідок конкуренції між рифампіном і білірубіном за екскреторні шляхи у печінці на рівні клітин. Окреме повідомлення про помірне підвищення рівня білірубіну та/або трансамінази не є показанням для переривання лікування; скоріше, рішення слід прийняти після повторення тестів, відзначення тенденцій у рівнях і розгляду цього у поєднанні з клінічним станом пацієнта.

Рифампін має фермент-індукуючі властивості, включаючи індукцію синтази дельта-амінолевулінової кислоти. В окремих повідомленнях відзначався зв'язок загострення порфірії із застосуванням рифампіну.

Можливість швидкої появи резистентних менінгококів обмежує застосування рифампіну короткостроковим лікуванням безсимптомних носіїв інфекції. **Рифампін не можна застосовувати для лікування менінгококової інфекції.**

Системні реакції гіперчутливості, включаючи синдром медикаментозного висипання з еозинofilією і системними проявами (DRESS), можуть виникати у пацієнтів, які отримують рифампін (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»). Ознаки та симптоми реакції

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника
Дата 16.02.2019 Магура О.І.




гіперчутливості можуть включати лихоманку, висипання, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, гіпотензію, гострий бронхоспазм, кон'юнктивіт, тромбоцитопенію, нейтропенію, підвищення печінкових трансаміназ або грипоподібний синдром (слабкість, стомлюваність, м'язовий біль, нудота, блювання, головний біль, озноб, тупий біль, свербіж, посилене потовиділення, запаморочення, задишка, біль у грудній клітці, кашель, непритомність, посилене серцебиття). Ці реакції можуть бути тяжкими, а синдром DRESS може призвести до летального випадку. Прояви гіперчутливості, такі як лихоманка, лімфаденопатія або лабораторні відхилення (включаючи еозинофілію, відхилення печінкових проб), можуть спостерігатися навіть за відсутності висипання. Слід проводити моніторинг пацієнтів, які отримують рифампін, щодо ознак та/або симптомів реакцій гіперчутливості. У разі виникнення цих ознак або симптомів необхідно припинити застосування рифампіну і призначити підтримуюче лікування.

ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

Загальні

Рифампін слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з цукровим діабетом в анамнезі, оскільки лікування діабету може бути більш складним.

Призначення рифампіну за відсутності встановленої або у високій мірі вірогідної бактеріальної інфекції або профілактичного показання навряд чи буде мати користь для пацієнта і підвищує ризик розвитку стійких до лікарських засобів бактерій.

Для лікування туберкульозу рифампін зазвичай призначають щодня. Дози рифампіну вище 600 мг один раз або два рази на тиждень призводили до вищої частоти побічних реакцій, включаючи грипозний синдром (лихоманку, озноб і нездужання), гемопоетичні реакції (лейкопенію, тромбоцитопенію або гостру гемолітичну анемію), шкірні, шлунково-кишкові та печінкові реакції, задишку, шок, анафілаксію, ниркову недостатність. Недавні дослідження демонструють, що схеми з використанням дози рифампіну 600 мг плюс ізоніазид 15 мг/кг двічі на тиждень переносяться краще. Рифампін не рекомендується для переривчастої терапії; пацієнт повинен бути попереджений про заборону навмисного або випадкового переривання схеми щоденного дозування, оскільки у таких випадках після відновлення терапії повідомлялося про рідкі реакції гіперчутливості з боку нирок.

Рифампін здатний індукувати ферменти, що може підвищувати метаболізм ендогенних субстратів, включаючи гормони надниркових залоз, тиреоїдні гормони і вітамін D.

Рифампін і ізоніазид змінюють метаболізм вітаміну D. У деяких випадках знижені рівні циркулюючого 25-гідрокси-вітаміну D і 1,25-дигідрокси-вітаміну D супроводжувалися зниженням рівнів кальцію і фосфату в сироватці крові, а також підвищенням паратиреоїдного гормону.

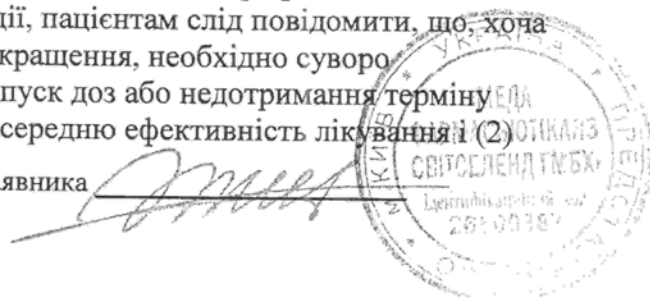
Рифампін для ін'єкцій

Тільки для внутрішньовенної інфузії. Не можна вводити внутрішньом'язово або підшкірно. Необхідно уникати екстравазації під час ін'єкції: спостерігалось місцеве подразнення та запалення внаслідок екстравакулярної інфільтрації під час інфузії. Якщо це виникає, інфузію слід припинити і почати процедуру знову в іншому місці.

Інформація для пацієнтів

Пацієнтам слід повідомити, що антибактеріальні препарати, включаючи рифампін, слід використовувати тільки для лікування бактеріальних інфекцій. Вони не призначені для лікування вірусних інфекцій (наприклад, звичайної застуди). Коли рифампін призначається для лікування бактеріальної інфекції, пацієнтам слід повідомити, що, хоча на початку курсу терапії часто спостерігається покращення, необхідно суворо дотримуватись призначеної схеми лікування. Пропуск доз або недотримання терміну повного курсу терапії можуть (1) зменшити безпосередню ефективність лікування і (2) збільшити ризик рецидиву інфекції.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника
Дата 16.02.2019 Магура О.І.



підвищити ймовірність того, що у бактерій виникне резистентність із несприйнятливістю до лікування рифампіном або іншими антибактеріальними препаратами в майбутньому.

Пацієнту слід повідомити, що рифампін може викликати забарвлення (жовтий, оранжевий, червоний, коричневий колір) зубів, сечі, поту, мокротиння та сліз, і про це слід попередити завчасно. Може відбутися постійне забарвлення м'яких контактних лінз.

Пацієнту слід повідомити, що надійність пероральних або інших системних гормональних контрацептивів може бути порушена; слід розглянути можливість застосування альтернативних засобів контрацепції.

Пацієнтам слід надати інструкції приймати рифампін за 1 годину до або через 2 години після їжі з повною склянкою води.

Пацієнтам слід надати інструкції негайно повідомляти своєму лікарю про розвиток у них будь-якого з наступних явищ: висипання, лихоманка, набряк лімфатичних вузлів, втрата апетиту, нездужання, нудота і блювання, потемніла сеча, жовтувате забарвлення шкіри й очей, кашель, задишка, свистяче дихання, а також біль або набряк суглобів.

Необхідно підкреслити вимогу дотримуватись терміну повного курсу терапії, а також важливо підкреслити вимогу не пропускати вчасного прийому доз.

Лабораторні тести

У дорослих пацієнтів, які отримують лікування рифампіном з приводу туберкульозу, необхідно на вихідному етапі провести вимірювання рівнів печінкових ферментів, білірубину, креатиніну сироватки, зробити розгорнутий аналіз крові з визначенням (або розрахуванням) кількості тромбоцитів. Вихідні тести є непотрібними у пацієнтів дитячого віку, за винятком випадків встановленого ускладненого стану або з клінічною підозрою на такий стан.

Пацієнтів слід оглядати принаймні щомісяця під час терапії, і слід цілеспрямовано запитувати їх про наявність симптомів, пов'язаних з побічними реакціями. Усі пацієнти з певними порушеннями повинні піддаватись подальшому спостереженню, за необхідності включаючи лабораторні тести. Регулярний лабораторний моніторинг щодо токсичності у пацієнтів з нормальними показниками на вихідному етапі зазвичай не є необхідним.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

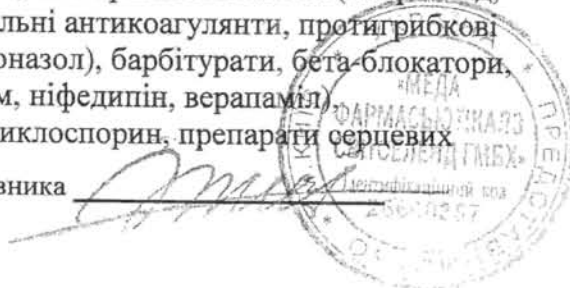
У здорових добровольців, які отримували рифампін 600 мг один раз на добу одночасно з саквінавіром 1000 мг/ритонавіром 100 мг двічі на добу (саквінавір, підсилений ритонавіром), розвивалась тяжка гепатоцелюлярна токсичність. Тому одночасне застосування цих препаратів протипоказане (див. «**ПРОТИПОКАЗАННЯ**»).

Індукція ферментів: встановлено, що рифампін індукує певні ферменти цитохрому Р-450. Застосування рифампіну з лікарськими засобами, що піддаються біотрансформації цими метаболічними шляхами, може прискорити елімінацію одночасно застосовуваних лікарських засобів. Для підтримання оптимальних терапевтичних рівнів у крові, дози лікарських засобів, що метаболізуються цими ферментами, можуть потребувати коригування під час початку або припинення одночасного застосування рифампіну. Повідомлялося, що рифампін істотно знижує концентрацію наступних противірусних лікарських засобів у плазмі крові: атазанавір, дарунавір, фосампренавір, саквінавір і типранавір. Не можна застосовувати ці противірусні лікарські засоби одночасно з рифампіном (див. «**ПРОТИПОКАЗАННЯ**»).

Як повідомлялося, рифампін прискорює метаболізм наступних лікарських засобів: антиконвульсанти (наприклад, фенітоїн), дигітоксин, антиаритмічні засоби (наприклад, дизопірамід, мексилетин, хінідин, токаїнід), пероральні антикоагулянти, протигрибкові засоби (наприклад, флуконазол, ітраконазол, кетоконазол), барбітурати, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів (наприклад, дилтіазем, ніфедипін, верапаміл), хлорамфенікол, кларитроміцин, кортикостероїди, циклоспорин, препарати серцевих

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 11.02.2019 Марура О.І.



глікозидів, клофібрат, пероральні або інші системні гормональні контрацептиви, дапсон, діазепам, доксициклін, фторхінолони (наприклад, ципрофлоксацин), галоперидол, пероральні гіпоглікемічні засоби (препарати сульфонілсечовини), левотироксин, метадон, наркотичні анальгетики, прогестини, хінін, такролімус, теофілін, трициклічні антидепресанти (наприклад, амітриптилін, нортриптилін) і зидовудин. Може знадобитися коригувати дозування цих препаратів, якщо вони застосовуються одночасно з рифампіном.

Пацієнтам, які застосовують пероральні або інші системні гормональні контрацептиви, слід рекомендувати перейти на негормональні методи контролю народжуваності під час лікування рифампіном.

При застосуванні рифампіну спостерігалось підвищення потреби в антикоагулянтних препаратах типу кумарину. У пацієнтів, які отримують одночасно антикоагулянти і рифампін, рекомендується визначати протромбіновий час щодня або так часто, як це необхідно, щоб встановити і підтримувати необхідну дозу антикоагулянту.

Інші види взаємодії: при одночасному прийомі двох лікарських засобів спостерігалось зниження концентрації атоваквону та підвищення концентрації рифампіну.

Одночасне застосування кетоконазолу та рифампіну призводило до зниження концентрації обох лікарських засобів у сироватці крові. Одночасне застосування рифампіну та еналаприлу призводило до зниження концентрації еналаприлату, активного метаболіту еналаприлу. Необхідно проводити коригування дозування, якщо цього вимагає клінічний стан пацієнта.

Одночасне застосування антациду може зменшити всмоктування рифампіну. Рифампін слід приймати принаймні за 1 годину до прийому антацидів.

Повідомлялося, що пробенецид і котримоксазол підвищують рівень рифампіну в крові.

При одночасному застосуванні рифампіну з галотаном або ізоніазидом підвищується потенціальна можливість розвитку гепатотоксичності. Слід уникати одночасного застосування рифампіну та галотану. Пацієнтів, які отримують як рифампін, так і ізоніазид, слід спостерігати щодо розвитку гепатотоксичності.

Концентрації сульфапіридину в плазмі крові можуть знижуватися після одночасного застосування сульфасалазину та рифампіну. Це спостереження може бути результатом змін у бактеріях товстої кишки, відповідальних за редукцію сульфасалазину до сульфапіридину і месаламіну.

Взаємодії лікарського засобу та результатів лабораторних досліджень

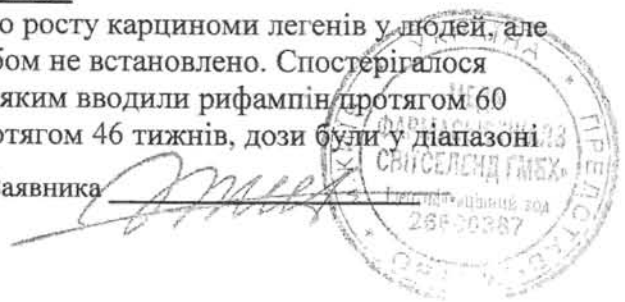
Спостерігалась перехресна реактивність і хибнопозитивні результати скринінгових тестів сечі на опіати у пацієнтів, які отримували рифампін, у разі використанні методу KIMS (кінетична взаємодія мікрочастинок у розчині) (наприклад, тест на опіати Abuscreen OnLine; Roche Diagnostic Systems). Підтверджуючі тести, такі як газова хроматографія/мас-спектрометрія, допоможуть розрізнити ефекти рифампіну від опіатів. Було продемонстровано, що терапевтичні рівні рифампіну інгібують стандартні мікробіологічні аналізи сироватки крові на фолати і вітамін B12. Таким чином, слід розглянути проведення альтернативних методів аналізу. Також спостерігалися перехідні відхилення функціональних тестів печінки (наприклад, підвищення рівня білірубину, лужної фосфатази і трансаміназ сироватки крові) та зменшення виділення у жовч контрастних речовин, що використовуються для візуалізації жовчного міхура. Тому ці тести слід проводити до введення рифампіну вранці.

Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

Було зареєстровано кілька випадків прискороного росту карциноми легенів у людей, але причинно-наслідковий зв'язок з лікарським засобом не встановлено. Спостерігалось збільшення гепатом у самиць мишей (C3Hf/DP), яким вводили рифампін протягом 60 тижнів, після чого проводили спостереження протягом 46 тижнів, дози були у діапазоні

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 11.02.2019 Магура О.І.



20-120 мг/кг (еквівалентно 0,1-0,5-кратної максимальної дози, застосовуваної клінічно, при використанні розрахунку на основі площі поверхні тіла для порівняння). Не було жодних ознак туморогенності у самців мишей C3Hf/DP, або в аналогічних дослідженнях на мишах BALB/c, або в дворічних дослідженнях на щурах Wistar.

Не було жодних ознак мутагенності як у прокаріотів (*Salmonella typhi*, *Escherichia coli*), так і у еукаріотів (*Saccharomyces cerevisiae*), *Drosophila melanogaster* або мишей ICR/Na Swiss. Після додавання рифампіну до культури клітин цільної крові відзначалося збільшення кількості хроматидних розривів. Підвищена частота хромосомних аберацій спостерігалася в умовах *in vitro* в лімфоцитах, отриманих від пацієнтів, яких лікували комбінацією рифампіну, ізоніазиду, піразинаміду та комбінацією стрептоміцину, рифампіну, ізоніазиду, піразинаміду.

Вагітність - тератогенні ефекти

Категорія С. Була продемонстрована тератогенність рифампіну на гризунах. Частота вроджених вад розвитку, в першу чергу розщеплення хребетних дуг, підвищувалась у потомства самиць шурів, яким вводили рифампін під час органогенезу у пероральних дозах від 150 до 250 мг/кг/добу (приблизно 1-2-кратної максимальної рекомендованої дози для людини при використанні розрахунку на основі площі поверхні тіла для порівняння). Частота розщелини піднебіння підвищувалась залежно від дози у плодів мишей при введенні самицям пероральних доз від 50 до 200 мг/кг (приблизно 0,2-0,8-кратної максимальної рекомендованої дози для людини при використанні розрахунку на основі площі поверхні тіла для порівняння). Про недосконалий остеогенез і ембріотоксичність також повідомлялося у дослідженнях на вагітних самицях кролів, яким вводили рифампін у пероральних дозах до 200 мг/кг/добу (приблизно 3-кратної максимальної рекомендованої дози для людини при використанні розрахунку на основі площі поверхні тіла для порівняння). Адекватних і добре контрольованих досліджень рифампіну за участю вагітних жінок не проводилося. Повідомлялося, що рифампін проникає через плацентарний бар'єр і потрапляє до пуповинної крові. Рифампін слід застосовувати під час вагітності лише у разі, якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плода.

Вагітність - нетератогенні ефекти

При застосуванні протягом останніх кількох тижнів вагітності рифампін може викликати післяпологові кровотечі у матері та немовляти, що може потребувати лікування вітаміном К.

Грудне вигодовування

Враховуючи, що в дослідженнях рифампіну на тваринах визначалась потенційна можливість туморогенності, необхідно прийняти рішення, чи припинити грудне вигодовування, чи припинити застосування лікарського засобу, беручи до уваги важливість цього лікарського засобу для матері.

Застосування дітям

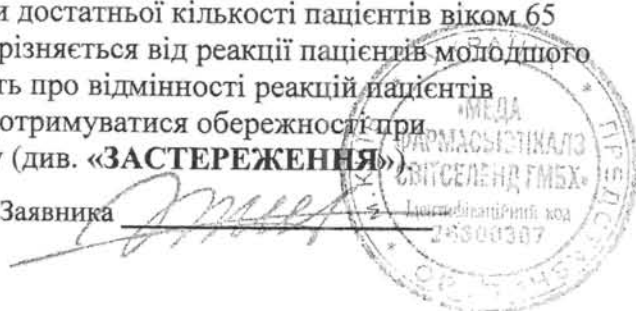
Див. «КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ» - «Діти»; також див. «ДОЗУВАННЯ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ».

Застосування пацієнтам літнього віку

Клінічні дослідження рифампіну не охоплювали достатньої кількості пацієнтів віком 65 років і старше, щоб визначити, чи їх реакція відрізняється від реакції пацієнтів молодшого віку. Інший наявний клінічний досвід не свідчить про відмінності реакцій пацієнтів літнього віку і молодших пацієнтів. Тому слід дотримуватися обережності при застосуванні рифампіну пацієнтам літнього віку (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ»).

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 16.02.2019 Магура О.І.



ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Порушення з боку травної системи

У деяких пацієнтів спостерігалися печія, епігастральний дистрес, анорексія, нудота, блювання, жовтяниця, метеоризм, м'язові спазми і діарея. Хоча було продемонстровано, що в умовах *in vitro* збудник *Clostridium difficile* є чутливим до рифампіну, під час застосування рифампіну (та інших антибіотиків широкого спектру дії) повідомлялося про розвиток псевдомембранозного коліту. Тому важливо враховувати можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких розвивається пов'язана із застосуванням антибіотиків діарея. Може виникнути забарвлення зубів (що може бути постійним).

Порушення з боку печінки

Спостерігалися перехідні відхилення функціональних тестів печінки (наприклад, підвищення рівня білірубину, лужної фосфатази і трансаміназ сироватки крові). Рідко повідомлялося про гепатит або шокоподібний синдром з ураженням печінки та відхиленнями функціональних тестів печінки.

Порушення з боку крові

Тромбоцитопенія спостерігалася насамперед під час переривчастого лікування у високих дозах, але також спостерігалася після відновлення перерваного лікування. Це рідко спостерігається під час добре контрольованої щоденної терапії. Цей ефект є оборотним, якщо застосування лікарського засобу припиняється відразу після появи пурпури. Повідомлялося про крововилив у мозок і летальні випадки, коли застосування рифампіну було продовжено або відновлено після появи пурпури. Рідко повідомлялося про дисеміновану внутрішньосудинну коагуляцію. Спостерігалися лейкопенія, гемолітична анемія і зниження рівня гемоглобіну. Дуже рідко повідомлялося про агранулоцитоз.

Порушення з боку центральної нервової системи

Спостерігалися головний біль, лихоманка, сонливість, стомлюваність, атаксія, запаморочення, нездатність до концентрації, сплутаність свідомості, зміни в поведінці, м'язова слабкість, болі в кінцівках та генералізоване оніміння. Рідко повідомлялося про психози. Також рідко спостерігалися випадки міопатії.

Порушення з боку очей

Спостерігалися порушення зору.

Порушення з боку ендокринної системи

Спостерігалися порушення менструального циклу. Рідко спостерігалися випадки недостатності наднирників у пацієнтів зі скомпрометованою функцією наднирників.

Порушення з боку нирок

Повідомлялося про підвищення рівнів азоту сечовини крові і сечової кислоти в сироватці крові. Рідко спостерігалися гемоліз, гемоглобінурія, гематурія, інтерстиціальний нефрит, гострий тубулярний некроз, ниркова недостатність, гостра ниркова недостатність. Зазвичай це вважається реакціями гіперчутливості. Вони зазвичай виникають під час переривчастої терапії або коли лікування відновлено після навмисного або випадкового переривання щоденного застосування і є оборотними, коли застосування рифампіну припиняється та призначається відповідне лікування.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 11.02.2019 Магура О.І.



Порушення з боку шкіри

Шкірні реакції є легкими та обмеженими і, скоріш за все, не є реакціями гіперчутливості. Як правило, вони проявляються у вигляді гіперемії та свербіжу з висипаннями або без них. Більш серйозні шкірні реакції, які можуть бути спричинені гіперчутливістю, також виникають, але є нечастими.

Реакції гіперчутливості

Іноді спостерігалися свербіж, кропив'янка, висипання, пемфігоїдна реакція, мультиформна еритема, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, синдром медикаментозного висипання з еозинофілією і системними проявами (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ»), васкуліт, еозинофілія, біль у роті, біль у язиці та кон'юнктивіт. Рідко повідомлялося про анафілаксію.

Різні порушення

Повідомлялося про набряк обличчя та кінцівок. Інші реакції, що розвивалися під час переривчастого застосування, включають грипозний синдром (тобто епізоди лихоманки, ознобу, головного болю, запаморочення та болю у кістках), задишку, свистяче дихання, зниження артеріального тиску та шок. Грипозний синдром також може розвиватися, якщо пацієнт приймає рифампін нерегулярно або якщо щоденне застосування відновлюється після інтервалу, коли лікарський засіб не застосовувався.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ**Ознаки та симптоми**

Нудота, блювання, біль у животі, свербіж, головний біль і зростаюча млявість можуть розвинути протягом короткого часу після прийому; пацієнт може втратити свідомість, якщо має тяжке захворювання печінки. Може спостерігатися перехідне підвищення рівнів печінкових ферментів та/або білірубіну. Буде спостерігатися коричнювато-червоне або оранжеве забарвлення шкіри, сечі, поту, слини, сліз і кала; інтенсивність забарвлення пропорційна кількості введеного лікарського засобу.

Збільшення розміру печінки з можливою болючістю може розвинути протягом декількох годин після тяжкого передозування; можуть підвищитися рівні білірубіну, жовтяниця може розвинути швидко. Ураження печінки може бути більш вираженим у пацієнтів з попереднім порушенням функції печінки. Інші фізикальні дані залишаються загалом нормальними. Прямий вплив на гематопоестичну систему, рівні електролітів або кислотно-лужний баланс є малоімовірним.

У дітей також повідомлялося про набряк обличчя або періорбітальний набряк. У деяких летальних випадках повідомлялося про гіпотензію, синусову тахікардію, шлуночкові аритмії, судоми і зупинку серця.

Гостра токсичність

Мінімальна гостра смертельна або токсична доза наразі не встановлена. Тим не менш, повідомлялося про нелетальні гострі передозування у дорослих осіб після введення доз від 9 до 12 г рифампіну. Повідомлялося про летальні гострі передозування у дорослих осіб після введення доз від 14 до 60 г. У деяких повідомленнях про летальні та нелетальні випадки відмічалася одночасне вживання алкоголю або зловживання алкоголем в анамнезі. Повідомлялося про нелетальні передозування у дітей віком від 1 до 4 років після введення 100 мг/кг як однієї або двох доз.

Лікування

Слід забезпечити проведення заходів інтенсивного лікування, спрямованого на окремі симптоми по мірі їх виникнення. Слід забезпечити прохідність дихальних шляхів і наявність адекватного рівня дихального газообміну. Враховуючи імовірність нудоти і

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 16.02.2019 Магура О.І.



блювання, скоріш за все краще застосувати промивання шлунка протягом перших 2-3 годин після вживання лікарського засобу, ніж індукувати блювання. Після евакуації вмісту шлунка, введення в шлунок суспензії активованого вугілля може допомогти абсорбувати залишки лікарського засобу в шлунково-кишковому тракті. Протиблювотні препарати можуть знадобитися для контролю тяжкої нудоти і блювання.

Активний діурез (з контрольованою кількістю введеної та виведеної рідини) сприятиме виведенню лікарського засобу.

У тяжких випадках може знадобитися екстракорпоральний гемодіаліз. Якщо немає можливості його провести, можна застосувати перитонеальний діаліз разом з форсованим діурезом.

ДОЗУВАННЯ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

Рифампін можна вводити внутрішньовенно інфузійно (див. «**ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ**»).

Див. розділ «**КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ**» для отримання інформації з дозування у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Туберкульоз

Дорослі пацієнти: 10 мг/кг, один раз на добу, не перевищувати дозу 600 мг/добу, внутрішньовенно

Діти: від 10 до 20 мг/кг, не перевищувати дозу 600 мг/добу, внутрішньовенно
Рифампін показаний при лікуванні всіх форм туберкульозу. У початковій фазі короткострокової терапії, яка зазвичай триває протягом 2 місяців, рекомендується застосовувати схему, що складається з трьох лікарських засобів, рифампін, ізоніазид і піразинамід (наприклад, препарат RIFATER®). Консультаційна рада з ліквідації туберкульозу, Американське торакальне товариство і Система центрів контролю та профілактики захворювань рекомендують додавати стрептоміцин або етамбутол як четвертий препарат до схеми, що містить ізоніазид, рифампін і піразинамід, при проведенні початкового лікування туберкульозу, за виключенням випадків, коли ймовірність резистентності до ізоніазиду є дуже низькою. Потребу в четвертому препараті слід оцінити знову, коли стануть відомими результати тестування на чутливість. Якщо показники резистентності до ізоніазиду в місцевій популяції на даний час менше 4 %, може бути розглянута схема початкового лікування, що містить менше чотирьох препаратів.

Після початкової фази, лікування слід продовжувати із застосуванням рифампіну й ізоніазиду (наприклад, препарату RIFAMATE®) протягом принаймні 4 місяців. Лікування слід продовжувати довше, якщо пацієнт ще залишається позитивним за тестами мокротиння або культур, якщо наявні резистентні мікроорганізми або якщо пацієнт є ВІЛ-позитивним.

Приготування розчину для внутрішньовенної інфузії

Відновіть ліофілізований порошок шляхом переносу 10 мл стерильної води для ін'єкцій до флакона, що містить 600 мг рифампіну для ін'єкцій. Обережно обертайте флакон до повного розчинення антибіотика. Відновлений розчин містить 60 мг рифампіну в 1 мл і є стабільним при кімнатній температурі протягом 24 годин. Перед введенням пацієнту отримайте з відновленого розчину об'єм, що є еквівалентним розрахованій для введення кількості рифампіну, і додайте до 500 мл інфузійної рідини. Добре перемішайте і введіть інфузійно зі швидкістю, що дозволяє провести інфузію протягом 3 годин. Як альтернативний варіант, розрахована для введення кількість рифампіну може бути додана до 100 мл інфузійної рідини і введена у вигляді інфузії протягом 30 хвилин. Розчини в 5 % декстрозі для ін'єкцій є стабільними при кімнатній температурі протягом періоду тривалістю до 4 годин і мають бути підготовленими та використаними протягом

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 16.02.2019 Магура О.І.



цього часу. За межами цього часового інтервалу рифампін може утворити преципітати в інфузійному розчині. Розчини препарату у фізіологічному розчині є стабільними при кімнатній температурі протягом періоду тривалістю до 24 годин і мають бути підготовленими та використаними протягом цього часу. Інші інфузійні розчини не рекомендуються.

Несумісність

Фізична несумісність (утворення преципітатів) спостерігалася між нерозведеним (5 мг/мл) і розведеним (1 мг/мл у фізіологічному розчині) дилтіазему гідрохлоридом і рифампіном (6 мг/мл у фізіологічному розчині) під час моделювання введення через Y-подібну інфузійну систему.

Носії менінгококової інфекції

Дорослі пацієнти: дорослим пацієнтам рекомендується призначати 600 мг рифампіну двічі на добу протягом двох днів.

Діти: діти віком 1 місяць і старше: 10 мг/кг (не більше 600 мг на дозу) кожні 12 годин протягом двох днів.

Діти віком до 1 місяця: 5 мг/кг кожні 12 годин протягом двох днів.

ФОРМА ВИПУСКУ

Рифампін для ін'єкцій, Ф.США, випускається в скляних флаконах, що містять 600 мг рифампіну (NDC 67457-445-60).

Зберігання: зберігати при температурі 25 °С; дозволені коливання від 15 °С до 30 °С. (Див. розділ Ф.США «Контрольована кімнатна температура»). Уникати надмірного нагрівання (температури вище 40 °С). Зберігати в захищеному від світла місці.

Вироблено для:

Майлан Лабораторіз ЛЛС
Рокфорд, ІЛ 61103 США

Виробник:

Майлан Лабораторіз Лімітед
Бангалор, Індія

1030363

Липень 2018

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника
Дата 11.07.2019 Магура О.І.



Rifampin for Injection, USP

Rx only

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of rifampin for injection and other antibacterial drugs, rifampin should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by bacteria.

DESCRIPTION

Rifampin for Injection, USP is a lyophilized powder that contains rifampin 600 mg, sodium formaldehyde sulfoxylate 10 mg, and sodium hydroxide to adjust pH.

Rifampin is a semisynthetic antibiotic derivative of rifamycin SV. Rifampin is a red-brown crystalline powder very slightly soluble in water at neutral pH, freely soluble in chloroform, soluble in ethyl acetate and in methanol. Its molecular weight is 822.95 and its chemical formula is $C_{43}H_{58}N_2O_{12}$.

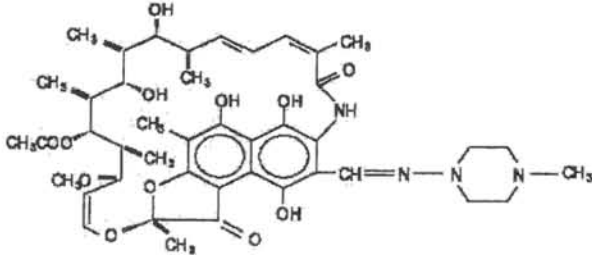
The chemical name for rifampin is either:

3-[[[4-Methyl-1-piperazinyl]imino]methyl]rifamycin

or

5,6,9,17,19,21-hexahydroxy-23-methoxy-2,4,12,16,18,20,22-heptamethyl-8-[N-(4-methyl-1-piperazinyl)formimidoyl]-2,7-(epoxypentadeca[1,11,13]trienimino)naphtho[2,1-b]furan-1,11(2H)-dione 21-acetate.

Its structural formula is:



CLINICAL PHARMACOLOGY

Oral Administration

Rifampin is readily absorbed from the gastrointestinal tract. Peak serum concentrations in healthy adults and pediatric populations vary widely from individual to individual. Following a single 600 mg oral dose of rifampin in healthy adults, the peak serum concentration averages 7 mcg/mL but may vary from 4 to 32 mcg/mL. Absorption of rifampin is reduced by about 30% when the drug is ingested with food.

Rifampin is widely distributed throughout the body. It is present in effective concentrations in many organs and body fluids, including cerebrospinal fluid. Rifampin is about 80% protein bound. Most of the unbound fraction is not ionized and, therefore, diffuses freely into tissues.

In healthy adults, the mean biological half-life of rifampin in serum averages 3.35±0.66 hours after a 600 mg oral dose, with increases up to 5.08±2.45 hours reported after a 900 mg dose. With repeated administration, the half-life decreases and reaches average values of approximately 2 to 3 hours. The half-life does not differ in patients with renal failure at doses not exceeding 600 mg daily, and consequently, no dosage adjustment is required. The half-life of rifampin at a dose of 720 mg daily has not been established in patients with renal failure. Following a single 900 mg oral dose of rifampin in patients with varying degrees of renal insufficiency, the mean half-life increased from 3.6 hours in healthy adults to 5, 7.3, and 11 hours in patients with glomerular filtration rates of 30 to 50 mL/min, less than 30 mL/min, and in anuric patients, respectively. Refer to the **WARNINGS** section for information regarding patients with hepatic insufficiency.

After absorption, rifampin is rapidly eliminated in the bile, and an enterohepatic circulation ensues. During this process, rifampin undergoes progressive deacetylation so that nearly all the drug in the bile is in this form in about 6 hours. This metabolite has antibacterial activity. Intestinal reabsorption is reduced by deacetylation, and elimination is facilitated. Up to 30% of a dose is excreted in the urine, with about half of this being unchanged drug.

Intravenous Administration

After intravenous administration of a 300 or 600 mg dose of rifampin infused over 30 minutes to healthy male volunteers (n=12), mean peak plasma concentrations were 9±3 and 17.5±5 mcg/mL, respectively. Total body clearances after the 300 and 600 mg IV doses were 0.19±0.06 and 0.14±0.03 L/hr/kg, respectively. Volumes of distribution at steady-state were 0.66±0.14 and 0.64±0.11 L/kg for the 300 and 600 mg IV doses, respectively. After intravenous administration of 300 or 600 mg doses, rifampin plasma concentrations in these volunteers remained detectable for 8 and 12 hours, respectively (see Table).

Plasma Concentrations (mean ± standard deviation, mcg/mL)						
Rifampin Dosage IV	30 min	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	12 hr
300 mg	8.9±2.9	4.9±1.3	4±1.3	2.5±1	1.1±0.6	<0.4
600 mg	17.4±5.1	11.7±2.8	9.4±2.3	6.4±1.7	3.5±1.4	1.2±0.6

Plasma concentrations after the 600 mg dose, which were disproportionately higher (up to 30% greater than expected) than those found after the 300 mg dose, indicated that the elimination of larger doses was not as rapid.

After repeated once-a-day infusions (3 hr duration) of 600 mg in patients (n=5) for 7 days, concentrations of IV rifampin decreased from 5.81±3.38 mcg/mL 8 hours after the infusion on day 1 to 2.6±1.88 mcg/mL 8 hours after the infusion on day 7.

Rifampin is widely distributed throughout the body. It is present in effective concentrations in many organs and body fluids, including cerebrospinal fluid. Rifampin is about 80% protein bound. Most of the unbound fraction is not ionized and therefore diffuses freely into tissues.

Rifampin is rapidly eliminated in the bile and undergoes progressive enterohepatic circulation and deacetylation to the primary metabolite, 25-desacetyl-rifampin. This metabolite is microbiologically active. Less than 30% of the dose is excreted in the urine as rifampin or metabolites. Serum concentrations do not differ in patients with renal failure at a studied dose of 300 mg and consequently, no dosage adjustment is required.

Pediatrics

Oral Administration

In one study, pediatric patients 6 to 58 months old were given rifampin suspended in simple syrup or as dry powder mixed with applesauce at a dose of 10 mg/kg body weight. Peak serum concentrations of 10.7±3.7 and 11.5±5.1 mcg/mL were obtained 1 hour after preprandial ingestion of the drug suspension and the applesauce mixture, respectively. After the administration of either preparation, the $t_{1/2}$ of rifampin averaged 2.9 hours. It should be noted that in other studies in pediatric populations, at doses of 10 mg/kg body weight, mean peak serum concentrations of 3.5 mcg/mL to 15 mcg/mL have been reported.

Intravenous Administration

In pediatric patients 0.25 to 12.8 years old (n=12), the mean peak serum concentration of rifampin at the end of a 30 minute infusion of approximately 300 mg/m² was 25.9±1.3 mcg/mL; individual peak concentrations 1 to 4 days after initiation of therapy ranged from 11.7 to 41.5 mcg/mL; individual peak concentrations 5 to 14 days after initiation of therapy were 13.6 to 37.4 mcg/mL. The individual serum half-life of rifampin changed from 1.04 to 3.81 hours early in therapy to 1.17 to 3.19 hours 5 to 14 days after therapy was initiated.

Microbiology

Mechanism of Action

Rifampin inhibits DNA-dependent RNA polymerase activity in susceptible *Mycobacterium tuberculosis* organisms. Specifically, it interacts with bacterial RNA polymerase but does not inhibit the mammalian enzyme.

Resistance

Organisms resistant to rifampin are likely to be resistant to other rifamycins. In addition, resistance to rifampin has been determined to occur as single-step mutations of the DNA-dependent RNA polymerase. Since resistance can emerge rapidly, appropriate susceptibility test should be performed in the event of persistent positive cultures.

Activity in vitro and in vivo

Rifampin has bactericidal activity *in vitro* against slow and intermittently growing *M. tuberculosis* organisms.

Rifampin has been shown to be active against most strains of the following microorganisms, both *in vitro* and in clinical infections as described in the **INDICATIONS AND USAGE** section.

Aerobic Gram-negative Microorganisms:

Neisseria meningitidis

"Other" Microorganisms:

Mycobacterium tuberculosis

The following *in vitro* data are available, but their clinical significance is unknown.

Rifampin exhibits *in vitro* activity against most strains of the following microorganisms; however, the safety and effectiveness of rifampin in treating clinical infections due to these microorganisms have not been established in adequate and well-controlled trials.

Aerobic Gram-positive Microorganisms:

Staphylococcus aureus (including Methicillin-Resistant *S. aureus*/MRSA)

Staphylococcus epidermidis

Aerobic Gram-negative Microorganisms:

Haemophilus influenzae

"Other" Microorganisms:

Mycobacterium leprae

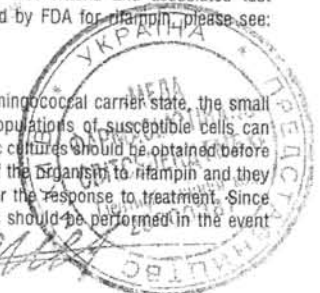
β -lactamase production should have no effect on rifampin activity.

Susceptibility Testing

For specific information regarding susceptibility test criteria and associated test methods and quality control standards recognized by FDA for rifampin, please see: www.fda.gov/STIC

INDICATIONS AND USAGE

In the treatment of both tuberculosis and the meningococcal carrier state, the small number of resistant cells present within large populations of susceptible cells can rapidly become the predominant type. Bacteriologic cultures should be obtained before the start of therapy to confirm the susceptibility of the organisms to rifampin and they should be repeated throughout therapy to monitor the response to treatment. Since resistance can emerge rapidly, susceptibility tests should be performed in the event



of persistent positive cultures during the course of treatment. If test results show resistance to rifampin and the patient is not responding to therapy, the drug regimen should be modified.

Tuberculosis

Rifampin is indicated in the treatment of all forms of tuberculosis. A three-drug regimen consisting of rifampin, isoniazid, and pyrazinamide (e.g., RIFATER®) is recommended in the initial phase of short-course therapy which is usually continued for 2 months. The Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis, the American Thoracic Society, and Centers for Disease Control and Prevention recommend that either streptomycin or ethambutol be added as a fourth drug in a regimen containing isoniazid (INH), rifampin, and pyrazinamide for initial treatment of tuberculosis unless the likelihood of INH resistance is very low. The need for a fourth drug should be reassessed when the results of susceptibility testing are known. If community rates of INH resistance are currently less than 4%, an initial treatment regimen with less than four drugs may be considered.

Following the initial phase, treatment should be continued with rifampin and isoniazid (e.g., RIFAMATE®) for at least 4 months. Treatment should be continued for longer if the patient is still sputum or culture positive, if resistant organisms are present, or if the patient is HIV positive.

Rifampin for Injection, USP is indicated for the initial treatment and retreatment of tuberculosis when the drug cannot be taken by mouth.

Meningococcal Carriers

Rifampin is indicated for the treatment of asymptomatic carriers of *Neisseria meningitidis* to eliminate meningococci from the nasopharynx. **Rifampin is not indicated for the treatment of meningococcal infection because of the possibility of the rapid emergence of resistant organisms.** (See **WARNINGS**.)

Rifampin should not be used indiscriminately, and therefore, diagnostic laboratory procedures, including serotyping and susceptibility testing, should be performed for establishment of the carrier state and the correct treatment. So that the usefulness of rifampin in the treatment of asymptomatic meningococcal carriers is preserved, the drug should be used only when the risk of meningococcal disease is high.

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of rifampin and other antibacterial drugs, rifampin should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria. When culture and susceptibility information are available, they should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy. In the absence of such data, local epidemiology and susceptibility patterns may contribute to the empiric selection of therapy.

CONTRAINDICATIONS

Rifampin is contraindicated in patients with a history of hypersensitivity to rifampin or any of the components, or to any of the rifamycins. (See **WARNINGS**.)

Rifampin is contraindicated in patients who are also receiving ritonavir-boosted saquinavir due to an increased risk of severe hepatocellular toxicity. (See **PRECAUTIONS, Drug Interactions**.)

Rifampin is contraindicated in patients who are also receiving atazanavir, darunavir, fosamprenavir, saquinavir, or tipranavir due to the potential of rifampin to substantially decrease plasma concentrations of these antiviral drugs, which may result in loss of antiviral efficacy and/or development of viral resistance.

WARNINGS

Rifampin has been shown to produce liver dysfunction. Fatalities associated with jaundice have occurred in patients with liver disease and in patients taking rifampin with other hepatotoxic agents. Patients with impaired liver function should be given rifampin only in cases of necessity and then with caution and under strict medical supervision. In these patients, careful monitoring of liver function, especially SGPT/ALT and SGOT/AST should be carried out prior to therapy and then every 2 to 4 weeks during therapy. If signs of hepatocellular damage occur, rifampin should be withdrawn.

In some cases, hyperbilirubinemia resulting from competition between rifampin and bilirubin for excretory pathways of the liver at the cell level can occur in the early days of treatment. An isolated report showing a moderate rise in bilirubin and/or transaminase level is not in itself an indication for interrupting treatment; rather, the decision should be made after repeating the tests, noting trends in the levels, and considering them in conjunction with the patient's clinical condition.

Rifampin has enzyme-inducing properties, including induction of delta amino levulinic acid synthetase. Isolated reports have associated porphyria exacerbation with rifampin administration.

The possibility of rapid emergence of resistant meningococci restricts the use of rifampin to short-term treatment of the asymptomatic carrier state. **Rifampin is not to be used for the treatment of meningococcal disease.**

Systemic hypersensitivity reactions, including Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome, may occur in patients receiving rifampin (see **ADVERSE REACTIONS**). Signs and symptoms of hypersensitivity reactions may include fever, rash, urticaria, angioedema, hypotension, acute bronchospasm, conjunctivitis, thrombocytopenia, neutropenia, elevated liver transaminases or flu-like syndrome (weakness, fatigue, muscle pain, nausea, vomiting, headache, chills, aches, itching, sweats, dizziness, shortness of breath, chest pain, cough, syncope, palpitations). These reactions may be severe and DRESS may be fatal. Manifestations of hypersensitivity, such as fever, lymphadenopathy or laboratory abnormalities (including eosinophilia, liver abnormalities) may be present even though rash is not evident. Monitor patients

receiving rifampin for signs and/or symptoms of hypersensitivity reactions. If these signs or symptoms occur, discontinue rifampin and administer supportive measures.

PRECAUTIONS

General

Rifampin should be used with caution in patients with a history of diabetes mellitus, as diabetes management may be more difficult.

Prescribing rifampin in the absence of a proven or strongly suspected bacterial infection or a prophylactic indication is unlikely to provide benefit to the patient and increases the risk of the development of drug-resistant bacteria.

For the treatment of tuberculosis, rifampin is usually administered on a daily basis. Doses of rifampin greater than 600 mg given once or twice weekly have resulted in a higher incidence of adverse reactions, including the "flu syndrome" (fever, chills and malaise), hematopoietic reactions (leukopenia, thrombocytopenia, or acute hemolytic anemia), cutaneous, gastrointestinal, and hepatic reactions, shortness of breath, shock, anaphylaxis, and renal failure. Recent studies indicate that regimens using twice-weekly doses of rifampin 600 mg plus isoniazid 15 mg/kg are much better tolerated.

Rifampin is not recommended for intermittent therapy; the patient should be cautioned against intentional or accidental interruption of the daily dosage regimen since rare renal hypersensitivity reactions have been reported when therapy was resumed in such cases.

Rifampin has enzyme induction properties that can enhance the metabolism of endogenous substrates including adrenal hormones, thyroid hormones, and vitamin D. Rifampin and isoniazid have been reported to alter vitamin D metabolism. In some cases, reduced levels of circulating 25-hydroxy vitamin D and 1,25-dihydroxy vitamin D have been accompanied by reduced serum calcium and phosphate, and elevated parathyroid hormone.

Rifampin for Injection

For intravenous infusion only. Must not be administered by intramuscular or subcutaneous route. Avoid extravasation during injection: local irritation and inflammation due to extravascular infiltration of the infusion have been observed. If these occur, the infusion should be discontinued and restarted at another site.

Information for Patients

Patients should be counseled that antibacterial drugs including rifampin should only be used to treat bacterial infections. They do not treat viral infections (e.g., the common cold). When rifampin is prescribed to treat a bacterial infection, patients should be told that although it is common to feel better early in the course of therapy, the medication should be taken exactly as directed. Skipping doses or not completing the full course of therapy may (1) decrease the effectiveness of the immediate treatment and (2) increase the likelihood that bacteria will develop resistance and will not be treatable by rifampin or other antibacterial drugs in the future.

The patient should be told that rifampin may produce a discoloration (yellow, orange, red, brown) of the teeth, urine, sweat, sputum, and tears, and the patient should be forewarned of this. Soft contact lenses may be permanently stained.

The patient should be advised that the reliability of oral or other systemic hormonal contraceptives may be affected; consideration should be given to using alternative contraceptive measures.

Patients should be instructed to take rifampin either 1 hour before or 2 hours after a meal with a full glass of water.

Patients should be instructed to notify their physician immediately if they experience any of the following: rash, fever, or swollen lymph nodes, loss of appetite, malaise, nausea and vomiting, darkened urine, yellowish discoloration of the skin and eyes, cough, shortness of breath, wheezing and pain or swelling of the joints.

Compliance with the full course of therapy must be emphasized, and the importance of not missing any doses must be stressed.

Laboratory Tests

Adults treated for tuberculosis with rifampin should have baseline measurements of hepatic enzymes, bilirubin, serum creatinine, a complete blood count, and a platelet count (or estimate). Baseline tests are unnecessary in pediatric patients unless a complicating condition is known or clinically suspected.

Patients should be seen at least monthly during therapy and should be specifically questioned concerning symptoms associated with adverse reactions. All patients with abnormalities should have follow-up, including laboratory testing, if necessary. Routine laboratory monitoring for toxicity in people with normal baseline measurements is generally not necessary.

Drug Interactions

Healthy subjects who received rifampin 600 mg once daily concomitantly with saquinavir 1,000 mg/ritonavir 100 mg twice daily (ritonavir-boosted saquinavir) developed severe hepatocellular toxicity. Therefore, concomitant use of these medications is contraindicated. (See **CONTRAINDICATIONS**.)

Enzyme Induction: Rifampin is known to induce certain cytochrome P-450 enzymes. Administration of rifampin with drugs that undergo biotransformation through these metabolic pathways may accelerate elimination of co-administered drugs. To maintain optimum therapeutic blood levels, dosages of drugs metabolized by these enzymes may require adjustment when starting or stopping concomitantly administered rifampin.

Rifampin has been reported to substantially decrease the plasma concentrations of the following antiviral drugs: atazanavir, darunavir, fosamprenavir, saquinavir, and tipranavir. These antiviral drugs must not be co-administered with rifampin. (See **CONTRAINDICATIONS**.)



УНІА ДЕРНА

Rifampin has been reported to accelerate the metabolism of the following drugs: anticonvulsants (e.g., phenytoin), digitoxin, antiarrhythmics (e.g., disopyramide, mexiletine, quinidine, tocainide), oral anticoagulants, antifungals (e.g., fluconazole, itraconazole, ketoconazole), barbiturates, beta-blockers, calcium channel blockers (e.g., diltiazem, nifedipine, verapamil), chloramphenicol, clarithromycin, corticosteroids, cyclosporine, cardiac glycoside preparations, clofibrate, oral or other systemic hormonal contraceptives, dapsone, diazepam, doxycycline, fluoroquinolones (e.g., ciprofloxacin), haloperidol, oral hypoglycemic agents (sulfonylureas), levothyroxine, methadone, narcotic analgesics, progestins, quinine, tacrolimus, theophylline, tricyclic antidepressants (e.g., amitriptyline, nortriptyline) and zidovudine. It may be necessary to adjust the dosages of these drugs if they are given concurrently with rifampin.

Patients using oral or other systemic hormonal contraceptives should be advised to change to nonhormonal methods of birth control during rifampin therapy.

Rifampin has been observed to increase the requirements for anticoagulant drugs of the coumarin type. In patients receiving anticoagulants and rifampin concurrently, it is recommended that the prothrombin time be performed daily or as frequently as necessary to establish and maintain the required dose of anticoagulant.

Other Interactions: When the two drugs were taken concomitantly, decreased concentrations of atovaquone and increased concentrations of rifampin were observed. Concurrent use of ketoconazole and rifampin has resulted in decreased serum concentrations of both drugs. Concurrent use of rifampin and enalapril has resulted in decreased concentrations of enalaprilat, the active metabolite of enalapril. Dosage adjustments should be made if indicated by the patient's clinical condition.

Concomitant acid administration may reduce the absorption of rifampin. Daily doses of rifampin should be given at least 1 hour before the ingestion of antacids.

Probenecid and cotrimoxazole have been reported to increase the blood level of rifampin.

When rifampin is given concomitantly with either halothane or isoniazid, the potential for hepatotoxicity is increased. The concomitant use of rifampin and halothane should be avoided. Patients receiving both rifampin and isoniazid should be monitored close for hepatotoxicity.

Plasma concentrations of sulfapyridine may be reduced following the concomitant administration of sulfasalazine and rifampin. This finding may be the result of alteration in the colonic bacteria responsible for the reduction of sulfasalazine to sulfapyridine and mesalamine.

Drug/Laboratory Interactions

Cross-reactivity and false-positive urine screening tests for opiates have been reported in patients receiving rifampin when using the KIMS (Kinetic Interaction of Microparticles in Solution) method (e.g., Abuscreen OnLine opiates assay; Roche Diagnostic Systems). Confirmatory tests, such as gas chromatography/mass spectrometry, will distinguish rifampin from opiates.

Therapeutic levels of rifampin have been shown to inhibit standard microbiological assays for serum folate and vitamin B₁₂. Thus, alternate assay methods should be considered. Transient abnormalities in liver function tests (e.g., elevation in serum bilirubin, alkaline phosphatase, and serum transaminases) and reduced biliary excretion of contrast media used for visualization of the gallbladder have also been observed. Therefore, these tests should be performed before the morning dose of rifampin.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

A few cases of accelerated growth of lung carcinoma have been reported in man, but a causal relationship with the drug has not been established. Hepatomas were increased in female (C3H/DP) mice dosed for 60 weeks with rifampicin followed by an observation period of 46 weeks, at 20 to 120 mg/kg (equivalent to 0.1 to 0.5 times the maximum dosage used clinically, based on body surface area comparisons). There was no evidence of tumorigenicity in male C3H/DP mice or in similar studies in BALB/c mice, or in two year studies in Wistar rats.

There was no evidence of mutagenicity in both prokaryotic (*Salmonella typhi*, *Escherichia coli*) and eukaryotic (*Saccharomyces cerevisiae*) bacteria, *Drosophila melanogaster*, or ICR/Ha Swiss mice. An increase in chromatid breaks was noted when whole blood cell cultures were treated with rifampin. Increased frequency of chromosomal aberrations was observed *in vitro* in lymphocytes obtained from patients treated with combinations of rifampin, isoniazid, and pyrazinamide and combinations of streptomycin, rifampin, isoniazid, and pyrazinamide.

Pregnancy-Teratogenic Effects

Category C. Rifampin has been shown to be teratogenic in rodents. Congenital malformations, primarily spina bifida were increased in the offspring of pregnant rats given rifampin during organogenesis at oral doses of 150 to 250 mg/kg/day (about 1 to 2 times the maximum recommended human dose based on body surface area comparisons). Cleft palate was increased in a dose-dependent fashion in fetuses of pregnant mice treated at oral doses of 50 to 200 mg/kg (about 0.2 to 0.8 times the maximum recommended human dose based on body surface area comparisons). Imperfect osteogenesis and embryotoxicity were also reported in pregnant rabbits given rifampin at oral doses up to 200 mg/kg/day (about 3 times the maximum recommended human dose based on body surface area comparisons). There are no adequate and well-controlled studies of rifampin in pregnant women. Rifampin has been reported to cross the placental barrier and appear in cord blood. Rifampin should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Pregnancy-Non-Teratogenic Effects

When administered during the last few weeks of pregnancy, rifampin can cause post-natal hemorrhages in the mother and infant for which treatment with vitamin K may be indicated.

Nursing Mothers

Because of the potential for tumorigenicity shown for rifampin in animal studies, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Pediatric Use

See **CLINICAL PHARMACOLOGY-Pediatrics**; see also **DOSAGE AND ADMINISTRATION**.

Geriatric Use

Clinical studies of rifampin did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. Caution should therefore be observed in using rifampin in elderly patients. (See **WARNINGS**.)

ADVERSE REACTIONS

Gastrointestinal

Heartburn, epigastric distress, anorexia, nausea, vomiting, jaundice, flatulence, cramps, and diarrhea have been noted in some patients. Although *Clostridium difficile* has been shown *in vitro* to be sensitive to rifampin, pseudomembranous colitis has been reported with the use of rifampin (and other broad spectrum antibiotics). Therefore, it is important to consider this diagnosis in patients who develop diarrhea in association with antibiotic use. Tooth discoloration (which may be permanent) may occur.

Hepatic

Transient abnormalities in liver function tests (e.g., elevations in serum bilirubin, alkaline phosphatase, serum transaminases) have been observed. Rarely, hepatitis or a shock-like syndrome with hepatic involvement and abnormal liver function tests has been reported.

Hematologic

Thrombocytopenia has occurred primarily with high dose intermittent therapy, but has also been noted after resumption of interrupted treatment. It rarely occurs during well supervised daily therapy. This effect is reversible if the drug is discontinued as soon as purpura occurs. Cerebral hemorrhage and fatalities have been reported when rifampin administration has been continued or resumed after the appearance of purpura.

Rare reports of disseminated intravascular coagulation have been observed.

Leukopenia, hemolytic anemia, and decreased hemoglobin have been observed.

Agranulocytosis has been reported very rarely.

Central Nervous System

Headache, fever, drowsiness, fatigue, ataxia, dizziness, inability to concentrate, mental confusion, behavioral changes, muscular weakness, pains in extremities, and generalized numbness have been observed.

Psychoses have been rarely reported.

Rare reports of myopathy have also been observed.

Ocular

Visual disturbances have been observed.

Endocrine

Menstrual disturbances have been observed.

Rare reports of adrenal insufficiency in patients with compromised adrenal function have been observed.

Renal

Elevations in BUN and serum uric acid have been reported. Rarely, hemolysis, hemoglobinuria, hematuria, interstitial nephritis, acute tubular necrosis, renal insufficiency, and acute renal failure have been noted. These are generally considered to be hypersensitivity reactions. They usually occur during intermittent therapy or when treatment is resumed following intentional or accidental interruption of a daily dosage regimen, and are reversible when rifampin is discontinued and appropriate therapy instituted.

Dermatologic

Cutaneous reactions are mild and self-limiting and do not appear to be hypersensitivity reactions. Typically, they consist of flushing and itching with or without a rash. More serious cutaneous reactions which may be due to hypersensitivity occur but are uncommon.

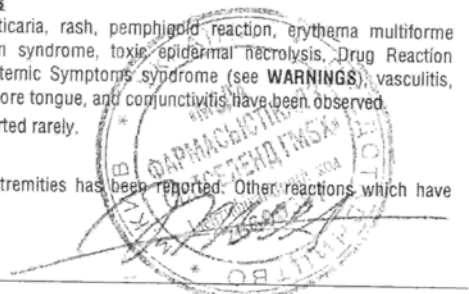
Hypersensitivity Reactions

Occasionally, pruritus, urticaria, rash, pemphigoid reaction, erythema multiforme including Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndrome (see **WARNINGS**), vasculitis, eosinophilia, sore mouth, sore tongue, and conjunctivitis have been observed.

Anaphylaxis has been reported rarely.

Miscellaneous

Edema of the face and extremities has been reported. Other reactions which have



occurred with intermittent dosage regimens include "flu syndrome" (such as episodes of fever, chills, headache, dizziness, and bone pain), shortness of breath, wheezing, decrease in blood pressure and shock. The "flu syndrome" may also appear if rifampin is taken irregularly by the patient or if daily administration is resumed after a drug free interval.

OVERDOSAGE

Signs and Symptoms

Nausea, vomiting, abdominal pain, pruritus, headache, and increasing lethargy will probably occur within a short time after ingestion; unconsciousness may occur when there is severe hepatic disease. Transient increases in liver enzymes and/or bilirubin may occur. Brownish-red or orange discoloration of the skin, urine, sweat, saliva, tears, and feces will occur, and its intensity is proportional to the amount ingested.

Liver enlargement, possibly with tenderness, can develop within a few hours after severe overdosage; bilirubin levels may increase and jaundice may develop rapidly. Hepatic involvement may be more marked in patients with prior impairment of hepatic function. Other physical findings remain essentially normal. A direct effect upon the hematopoietic system, electrolyte levels, or acid-base balance is unlikely.

Facial or periorbital edema has also been reported in pediatric patients. Hypotension, sinus tachycardia, ventricular arrhythmias, seizures and cardiac arrest were reported in some fatal cases.

Acute Toxicity

The minimum acute lethal or toxic dose is not well established. However, nonfatal acute overdoses in adults have been reported with doses ranging from 9 to 12 gm rifampin. Fatal acute overdoses in adults have been reported with doses ranging from 14 to 60 gm. Alcohol or a history of alcohol abuse was involved in some of the fatal and nonfatal reports. Nonfatal overdoses in pediatric patients ages 1 to 4 years old of 1 g/kg for one to two doses has been reported.

Treatment

Intensive support measures should be instituted and individual symptoms treated as they arise. The airway should be secured and adequate respiratory exchange established. Since nausea and vomiting are likely to be present, gastric lavage within the first 2 to 3 hours after ingestion is probably preferable to induction of emesis. Following evacuation of the gastric contents, the instillation of activated charcoal slurry into the stomach may help absorb any remaining drug from the gastrointestinal tract. Antiemetic medication may be required to control severe nausea and vomiting.

Active diuresis (with measured intake and output) will help promote excretion of the drug.

For severe cases, extracorporeal hemodialysis may be required. If this is not available, peritoneal dialysis can be used along with forced diuresis.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Rifampin can be administered by IV infusion (see **INDICATIONS AND USAGE**).

See **CLINICAL PHARMACOLOGY** for dosing information in patients with renal failure.

Tuberculosis

Adults: 10 mg/kg, in a single daily administration, not to exceed 600 mg/day, IV

Pediatric Patients: 10 to 20 mg/kg, not to exceed 600 mg/day, IV

Rifampin is indicated in the treatment of all forms of tuberculosis. A three-drug regimen consisting of rifampin, isoniazid, and pyrazinamide (e.g., RIFATER®) is recommended in the initial phase of short-course therapy which is usually continued for 2 months. The Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis, the American Thoracic Society, and the Centers for Disease Control and Prevention recommend that either streptomycin or ethambutol be added as a fourth drug in a regimen containing isoniazid (INH), rifampin and pyrazinamide for initial treatment of tuberculosis unless the likelihood of INH resistance is very low. The need for a fourth drug should be reassessed when the results of susceptibility testing are known. If community rates of INH resistance are currently less than 4%, an initial treatment regimen with less than four drugs may be considered.

Following the initial phase, treatment should be continued with rifampin and isoniazid (e.g., RIFAMATE®) for at least 4 months. Treatment should be continued for longer if the patient is still sputum or culture positive, if resistant organisms are present, or if the patient is HIV positive.

Preparation of Solution for IV Infusion

Reconstitute the lyophilized powder by transferring 10 mL of sterile water for injection to a vial containing 600 mg of rifampin for injection. Swirl vial gently to completely dissolve the antibiotic. The reconstituted solution contains 60 mg rifampin per mL and is stable at room temperature for 24 hours. Prior to administration, withdraw from the reconstituted solution a volume equivalent to the amount of rifampin calculated to be administered and add to 500 mL of infusion medium. Mix well and infuse at a rate allowing for complete infusion within 3 hours. Alternatively, the amount of rifampin calculated to be administered may be added to 100 mL of infusion medium and infused in 30 minutes.

Dilutions in dextrose 5% for injection (D5W) are stable at room temperature for up to 4 hours and should be prepared and used within this time. Precipitation of rifampin from the infusion solution may occur beyond this time. Dilutions in normal saline are stable at room temperature for up to 24 hours and should be prepared and used within this time. Other infusion solutions are not recommended.

Incompatibilities

Physical incompatibility (precipitate) was observed with undiluted (5 mg/mL) and diluted (1 mg/mL in normal saline) diltiazem hydrochloride and rifampin (6 mg/mL in normal saline) during simulated Y-site administration.

Meningococcal Carriers

Adults: For adults, it is recommended that 600 mg rifampin be administered twice daily for two days.

Pediatric Patients: Pediatric patients 1 month of age or older: 10 mg/kg (not to exceed 600 mg per dose) every 12 hours for two days.

Pediatric patients under 1 month of age: 5 mg/kg every 12 hours for two days.

HOW SUPPLIED

Rifampin for Injection, USP is available in glass vials containing 600 mg rifampin (NDC 67457-445-60).

Storage: Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F). [See USP Controlled Room Temperature.] Avoid excessive heat (temperatures above 40°C or 104°F). Protect from light.



Manufactured for:
Mylan Institutional LLC
Rockford, IL 61103 U.S.A.

Manufactured by:
Mylan Laboratories Limited
Bangalore, India

1030363

JULY 2018

КОМІСІЯ ВЕРНА

