

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

АЛЬФА НОРМИКС®

Регистрационные номера:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: ЛС-001993

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь: ЛС-001994

Торговое название препарата: Альфа Нормикс®

Международное непатентованное название (МНН): рифаксимин.

Лекарственные формы:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь.

Состав:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 200 мг.

Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия 15 мг, глицерил пальмитостеарат 18 мг, кремния диоксид коллоидный 1 мг, тальк 1 мг, целлюлоза микрокристаллическая 115 мг. *Пленочная оболочка:* гипромеллоза 5,15 мг, титана диоксид (E171) 1,5 мг, динатрия эдетат 0,02 мг, пропиленгликоль 0,5 мг, оксид железа красный (E172) 0,15 мг.

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь в 1 флаконе (60 мл) содержат:

Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 1,2 г

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 70 мг, кармеллоза натрия 710 мг, пектин 780 мг, каолин 4,002 г, натрия сахаринат 60 мг, натрия бензоат 36 мг, сахараза 17,280 г, ароматизатор вишневый (дикой черешни) 240 мг.

Описание:

Круглые, двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые пленочной оболочкой.

Гранулы оранжевого цвета с запахом и вкусом вишни (дикой черешни).

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, рифаксимин.

Код АТХ: [A07AA11].

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Рифаксимин - антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицина. Как и другие представители этой группы, необратимо связывает бета субъединицы фермента бактерий ДНК-зависимой РНК полимеразы и, следовательно, ингибирует синтез РНК и белков бактерий.

В результате необратимого связывания с ферментом, рифаксимин проявляет бактерицидные свойства в отношении чувствительных бактерий. Препарат обладает широким спектром противомикробной активности, включающим большинство грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий.

Широкий антибактериальный спектр рифаксимицина способствует снижению патогенной кишечной бактериальной нагрузки, которая обуславливает некоторые патологические состояния.

Препарат снижает:

- образование бактериями аммиака и других токсических соединений, которые в случае тяжёлого заболевания печени, сопровождающегося нарушением процесса детоксикации, играют роль в патогенезе и клинических проявлениях печёночной энцефалопатии;
- повышенную пролиферацию бактерий при синдроме избыточного роста микроорганизмов в кишечнике;
- присутствие в дивертикуле ободочной кишки бактерий, которые могут вызывать воспаление внутри и вокруг дивертикулярного мешка и, возможно, играют ключевую роль в развитии симптомов и осложнений дивертикулярной болезни;
- антигенный стимул, который при наличии генетически обусловленных дефектов в иммунорегуляции слизистой и/или в защитной функции, может инициировать или постоянно поддерживать хроническое воспаление кишечника;

- риск инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах.

Механизм резистентности

Развитие резистентности к рифаксими́ну обусловлено обратимым повреждением гена *groB*, который кодирует бактериальную РНК полимеразу. Встречаемость резистентных субпопуляций среди бактерий, выделенных у пациентов с диареей путешественника, была низкой.

По данным клинических исследований, трехдневный курс терапии рифаксими́ном у пациентов с диареей путешественника не сопровождался появлением резистентных грамположительных (энтерококков) и грамотрицательных (кишечная палочка) бактерий. При повторном применении рифаксими́на в высоких дозах у здоровых добровольцев и у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника резистентные к рифаксими́ну штаммы появлялись, однако, они не колонизировали желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и не вытесняли рифаксими́н-чувствительные штаммы.

При прекращении терапии резистентные штаммы быстро исчезали. Экспериментальные и клинические данные позволяют предполагать, что применение рифаксими́на у пациентов с диареей путешественника и скрытой инфекцией *Mycobacterium tuberculosis* и *Neisseria meningitidis* не будет сопровождаться отбором рифампицин-резистентных штаммов.

Чувствительность

Тестирование чувствительности *in vitro* не может использоваться для определения чувствительности или резистентности бактерий к рифаксими́ну. В настоящее время клинических данных недостаточно, чтобы установить предельные значения для оценки тестов на чувствительность. Рифаксими́н оценивали *in vitro* в отношении возбудителей диареи путешественника из четырех регионов мира: энтеротоксигенных и энтероагрегативных штаммов *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, нехолерных вибрионов, *Plesiomonas spp.*, *Aeromonas spp.* и *Campylobacter spp.* МПК90 (минимальная подавляющая концентрация) для выделенных штаммов составила 32 мкг/мл, и этот уровень легко достижим в просвете

кишечника в результате высокой концентрации рифаксими́на в фекалиях. Поскольку рифаксимин в полиморфной форме альфа обладает низкой всасываемостью из ЖКТ и действует местно в просвете кишечника, то он может быть клинически неэффективен в отношении инвазивных бактерий, даже если эти бактерии чувствительны к нему *in vitro*.

Фармакокинетика

Всасывание

Рифаксимин в полиморфной форме альфа практически не всасывается при приеме внутрь (менее 1%). При повторном применении у здоровых добровольцев и у пациентов с поврежденной слизистой оболочкой кишечника, при воспалительных заболеваниях кишечника концентрация в плазме очень низкая (менее 10 нг/мл). При применении препарата через 30 минут после приема жирной пищи отмечали не имеющее клинической значимости повышение системного всасывания рифаксими́на.

Распределение

Рифаксимин умеренно связывается с белками плазмы. Связь с белками у здоровых добровольцев составляет 67.5%, а у пациентов с печеночной недостаточностью 62%.

Выведение

Выводится из организма в неизменном виде кишечником (96.9% от принятой дозы), так как не подвергается деградации и метаболизму при прохождении через ЖКТ. Обнаруживаемый с помощью меченых изотопов в моче, рифаксимин составляет не более 0,025% от принятой внутрь дозы. Менее 0,01% от дозы выводится почками в виде 25-дезацетилрифаксими́на, единственного метаболита рифаксими́на, идентифицированного у человека. Выведение почками ¹⁴C рифаксими́на не превышает 0.4%. Системная экспозиция нелинейная, дозозависимая, что сопоставимо с всасыванием рифаксими́на, возможно, ограниченной скоростью растворения.

Особые группы пациентов

С почечной недостаточностью

Нет клинических данных о применении рифаксими́на при почечной недостаточности.

С печеночной недостаточностью

Системная экспозиция у пациентов с печеночной недостаточностью превышает таковую у здоровых добровольцев. Повышение системной экспозиции у этих пациентов следует рассматривать в свете локального действия рифаксими́на в кишечнике и его низкой системной биодоступности, а также имеющихся данных по безопасности рифаксими́на у пациентов с циррозом печени.

Дети

Фармакокинетика рифаксими́на у детей не изучалась.

Показания к применению

Лечение желудочно-кишечных инфекций, вызываемых бактериями, чувствительными к рифаксими́ну, например, при острых желудочно-кишечных инфекциях, диарее путешественников, синдроме избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, печёночной энцефалопатии, симптоматическом неосложнённом дивертикулёзном заболевании ободочной кишки и хроническом воспалении кишечника.

Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к рифаксими́ну или другим рифамицинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата.
- Диарея, сопровождающаяся лихорадкой и жидким стулом с кровью.
- Кишечная непроходимость (в том числе частичная).
- Тяжелое язвенное поражение кишечника.
- Детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Наследственная непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы, недостаточность сахаразы-изомальтазы (для

лекарственной формы гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь).

С осторожностью

Почечная недостаточность, одновременное применение с пероральными контрацептивами, одновременное применение с ингибитором Р-гликопротеина, таким как циклоспорин.

Применение при беременности и в период лактации

Данные о применении Альфа Нормикса при беременности весьма ограничены. Исследования на животных показали преходящее влияние рифаксимины на оссификацию и строение скелета у плода. Клиническая значимость этих результатов неизвестна.

Применение Альфа Нормикса при беременности не рекомендуется.

Неизвестно, проникает ли рифаксимин в грудное молоко. Нельзя исключить риска для ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Для решения вопроса о продолжении приема рифаксимины в период грудного вскармливания необходимо оценить соотношение риска для ребенка и пользы для матери.

Способ применения и дозы

Принимать внутрь, запивая стаканом воды, независимо от приема пищи.

Лечение диареи

Взрослые и дети старше 12 лет: 1 таблетка по 200 мг или 10 мл суспензии (что эквивалентно 200 мг рифаксимины) каждые 6 часов. Лечение диареи путешественника не должно превышать 3 дней.

Печеночная энцефалопатия:

Взрослые и дети старше 12 лет: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии (что эквивалентно 400 мг рифаксимины) каждые 8 часов.

Профилактика постоперационных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах:

Взрослые и дети старше 12 лет: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии (что эквивалентно 400 мг рифаксимины) каждые 12 часов.

Профилактику проводят за 3 дня до операции.

Синдром избыточного бактериального роста:

Взрослые и дети старше 12 лет: 2 таблетки по 200 мг каждые 8-12 часов.

Симптоматический неосложненный дивертикулез:

Взрослые и дети старше 12 лет: 1- 2 таблетки по 200 мг или от 10 до 20 мл суспензии (что эквивалентно 200 - 400 мг рифаксимины) каждые 8-12 часов.

Хронические воспалительные заболевания кишечника:

Взрослые и дети старше 12 лет: 1- 2 таблетки по 200 мг или от 10 до 20 мл суспензии (что эквивалентно 200 - 400 мг рифаксимины) каждые 8-12 часов.

Продолжительность лечения Альфа Нормиксом не должна превышать 7 дней.

Повторный курс лечения следует проводить не ранее, чем через 20 - 40 дней.

Общая продолжительность лечения определяется клиническим состоянием пациентов. *По рекомендации врача могут быть изменены дозы и частота их приёма.*

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста и у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью не требуется.

Приготовление суспензии

Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь находятся в герметически закрытом флаконе. Для приготовления суспензии необходимо открыть флакон, добавить воду до метки и хорошо встряхнуть флакон. Добавить воду повторно до тех пор, пока уровень суспензии не достигнет указанной отметки 60 мл.

Концентрация рифаксимины в приготовленной суспензии составляет 100 мг в 5 мл. Перед употреблением суспензию хорошо взболтать. Отмеривать готовую суспензию мерной чашечкой, имеющейся в упаковке.

Побочное действие

Побочные эффекты классифицированы по частоте встречаемости следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (частота не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Нечасто: ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, повышение артериального давления.

Со стороны крови:

Нечасто: лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения.

Неизвестно: тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы:

Неизвестно: анафилактические реакции, гиперчувствительность, анафилактический шок, отек гортани.

Метаболические нарушения:

Нечасто: снижение аппетита, дегидратация.

Психические нарушения:

Нечасто: патологические сновидения, депрессивное настроение, бессонница, нервозность.

Со стороны центральной нервной системы:

Часто: головокружение, головная боль.

Нечасто: гипестезия, мигрень, парестезия, сонливость, головная боль в области пазух носа.

Неизвестно: предобморочное состояние, возбуждение.

Со стороны органа зрения:

Нечасто: диплопия.

Со стороны внутреннего уха:

Нечасто: боль в ухе, системное головокружение.

Со стороны органов дыхания:

Нечасто: одышка, сухость в горле, заложенность носа, боль в ротоглотке, кашель, ринорея.

Со стороны желудочно-кишечного тракта и печени:

Часто: вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота, тенезмы, рвота, позывы на дефекацию.

Нечасто: боль в верхней половине живота, асцит, диспепсия, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, выделение слизи и крови со стулом, сухость губ, «твердый» стул, повышение активности

аспартатаминотрансферазы, агевзия.

Неизвестно: нарушение печеночных функциональных тестов, изжога.

Со стороны мочевыделительной системы:

Нечасто: глюкозурия, полиурия, поллакиурия, гематурия, протеинурия.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:

Нечасто: сыпь, солнечный ожог.

Неизвестно: ангионевротический отек, аллергический дерматит, эксфолиативный дерматит, экзема, эритема, зуд, пурпура, крапивница, эритематозная сыпь, эритема ладоней, зуд половых органов.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

Нечасто: боль в спине, мышечный спазм, мышечная слабость, миалгия, боль в шее.

Инфекции:

Нечасто: кандидоз, простой герпес, назофарингит, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей.

Неизвестно: клостридиальная инфекция.

Со стороны репродуктивной системы:

Нечасто: полименорея.

Общие симптомы:

Часто: лихорадка.

Нечасто: астения, боль и неприятные ощущения неопределенной локализации, озноб, холодный пот, гриппоподобные симптомы, периферические отеки, гипергидроз, отек лица, усталость.

Лабораторные исследования: изменение международного нормализованного отношения.

Передозировка

По данным клинических исследований, у пациентов с диареей путешественника дозы рифаксимина до 1800 мг/день хорошо переносились.

Даже у пациентов с нормальной бактериальной флорой кишечника рифаксимин в дозе до 2400 мг/день в течение 7 дней не вызывал неблагоприятных симптомов. При случайной передозировке показана симптоматическая и

поддерживающая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования *in vitro* показывают, что рифаксимин не ингибирует изоферменты системы цитохрома P-450 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4) и не индуцирует CYP1A2 и CYP2B6, но является слабым индуктором CYP3A4. Клинические исследования лекарственного взаимодействия свидетельствуют, что у здоровых добровольцев рифаксимин не оказывает значительного влияния на фармакокинетику лекарственных средств, метаболизирующихся с участием CYP3A4. У пациентов с нарушением функции печени нельзя исключить, что рифаксимин может снизить экспозицию лекарственных средств субстратов CYP3A4 (например, варфарин, противоаритмические, противосудорожные и т.д.) при одновременном применении с ними, так как при печёночной недостаточности имеет более высокую системную экспозицию по сравнению со здоровыми добровольцами.

У пациентов, продолжающих приём варфарина и рифаксими́на, регистрировали снижение и повышение международного нормализованного отношения (в некоторых случаях с эпизодами кровотечений). Если совместный приём препаратов необходим, следует проводить тщательный мониторинг международного нормализованного отношения в начале и по окончании лечения. Для поддержания желаемого уровня антикоагуляции может понадобиться подбор дозы пероральных антикоагулянтов.

Исследования *in vitro* позволяют предполагать, что рифаксимин является умеренным субстратом P-гликопротеина и метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4.

Неизвестно, повышают ли системную экспозицию рифаксими́на лекарственные средства, которые ингибируют CYP3A4 при одновременном применении с ним. У здоровых добровольцев совместный приём разовой дозы циклоспорина (600 мг), мощного ингибитора P-гликопротеина, и разовой дозы рифаксими́на (550 мг) приводил к 83-кратному и 124-кратному увеличению средних значений C_{max} и AUC_{∞} рифаксими́на. Клиническая значимость такого повышения для системного воздействия не известна.

Потенциальные взаимодействия рифаксими́на с другими лекарственными средствами, которые выводятся из клетки с помощью Р-гликопротеина или других транспортных белков (MRP2, MRP4, BCRP, BSEP), маловероятны.

Особые указания

Клинические данные свидетельствуют, что препарат Альфа Нормикс® неэффективен при лечении кишечных инфекций, вызванных *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp, которые вызывают частую диарею, лихорадку, выделение крови со стулом. Препарат Альфа Нормикс® не рекомендуется применять, если у пациентов наблюдаются лихорадка и жидкий стул с кровью. Препарат Альфа Нормикс® следует отменить, если симптомы диареи усиливаются или сохраняются более 48 часов. Следует назначить другую антибактериальную терапию. Лечение диареи путешественника не должно превышать 3 дней.

Известно, что *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея, может развиваться при применении почти всех антибактериальных средств, включая препарат Альфа Нормикс®. Потенциальную взаимосвязь препарата Альфа Нормикс® с развитием *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита нельзя исключить. Опыт применения рифаксими́на совместно с другими рифамицинами отсутствует.

Следует соблюдать осторожность при сопутствующем приёме рифаксими́на и ингибитора Р-гликопротеина, такого как циклоспорин.

Пациентов необходимо предупредить, что, несмотря на незначительное всасывание рифаксими́на (менее 1 %), он может вызвать окрашивание мочи в красноватый цвет: это обусловлено активным веществом рифаксими́ном, который, как и большинство антибиотиков этого ряда (рифамицины), имеет красновато-оранжевую окраску.

При развитии суперинфекции микроорганизмами, нечувствительными к рифаксими́ну, приём препарата Альфа Нормикс® следует прекратить и назначить соответствующую терапию.

Вследствие влияния препарата Альфа Нормикс® на кишечную флору, эффективность пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, может снизиться после его приема. Рекомендуется применять дополнительные меры контрацепции при приёме препарата Альфа Нормикс®, особенно, если содержание эстрогенов в пероральных контрацептивах менее 50 мкг.

Приём препарата Альфа Нормикс® возможен не ранее, чем через 2 часа после приёма активированного угля.

Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь содержат сахарозу, поэтому препарат Альфа Нормикс® в данной лекарственной форме нельзя применять при наследственной непереносимости фруктозы, нарушении всасывания глюкозы-галактозы, недостаточности сахаразы-изомальтазы.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Хотя головокружение и сонливость наблюдаются при применении препарата Альфа Нормикс®, однако, он не оказывает существенного влияния на способность управлять автотранспортом и заниматься видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций. В случае появления головокружения и сонливости при применении препарата, следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 200 мг. 12 или 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ, приваренному к алюминиевой фольге.

По 1,2,3 или 5 блистеров (12,14,28,36, 42 или 60 таблеток) вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь 100 мг/5 мл.

Флакон из темного стекла, закрытый алюминиевым завинчивающимся колпачком, вместе с мерной чашечкой и инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года.

Срок годности приготовленной суспензии: 7 дней при комнатной температуре не выше 30 °С.

Не использовать позже срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек: По рецепту.

Производитель

Альфасигма С.п.А., Италия

Виа Э. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия / Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy

Претензии потребителей и рекламации по качеству препарата принимаются по адресу: ООО «Альфасигма Рус», Россия

125009 Россия, г. Москва, Тверская, д. 22/2, корп. 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел: +7 (495) 225-3626, эл. адрес: info.ru@alfasigma.com