

## 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 200 мг.

*Вспомогательные вещества:* карбоксиметилкрахмал натрия, глицерил пальмитостеарат, кремния диоксид коллоидный, тальк, целлюлоза микрокристаллическая, тип 102. *Пленочная оболочка:* Опадрай ОУ-S-34907 розовый [гипромеллоза, титана диоксид (E171), динатрия эдетат, пропиленгликоль, оксид железа красный (E172)].

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

*Активное вещество:* рифаксимин 1200 мг

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, тип 102, кармеллоза натрия, пектин, каолин, натрия сахаринат, натрия бензоат, сахароза, ароматизатор вишневый (дикой черешни).

#### **Описание:**

Круглые, двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые пленочной оболочкой.

Гранулы оранжевого цвета с запахом вишни (дикой черешни).

*Описание суспензии:*

Однородная суспензия желто-оранжевого цвета с запахом 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 рифаксимиона 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 *groV*, 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 <sup>14</sup>C рифаксими́на не превышает 0.4%. Системная экспозиция нелинейная, дозозависимая, что сопоставимо с всасыванием рифаксими́на, возможно, ограниченным 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 рифаксимины 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  $AUC_{\infty}$  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 приеме 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 100 мг/5 мл. по 24,378 г препарата помещают во флакон из темного стекла, снабженный градуированным 60 мл уровнем на этикетке, для приготовления суспензии, закрытый алюминиевым завинчивающимся колпачком, дополненным внутренней, белой полиэтиленовой пленкой.

1 флакон в комплекте с мерной чашечкой и инструкцией по применению

помещают в пачку картонную.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

### **Срок годности**

3 года.

Готовая к применению суспензия – 7 дней при 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](mailto:info.ru@alfasigma.com)