

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА
АЛЬФА НОРМИКС®

Регистрационный номер: ЛС-001993

Торговое наименование: Альфа Нормикс®

Международное непатентованное или группировочное наименование:
рифаксимин.

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Каждая таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит:

Действующее 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, краситель железа оксид красный (E172)].

Описание:

Круглые, двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-рифамицин.

Код АТХ: А07АА11

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 рифаксимины 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 рифаксимины 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 рифаксимином 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 рифаксими́н 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

Рифаксими́н в полиморфной форме альфа практически не всасывается при

приёме внутрь (менее 1 %). При повторном применении терапевтических доз у здоровых добровольцев и у пациентов с повреждённой слизистой оболочкой кишечника (воспалительные заболевания кишечника) концентрация в плазме очень низкая (менее 10 нг/мл). При применении препарата через 30 минут после приёма 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 печёночной недостаточностью 62 %.

Метаболизм

Анализ кала продемонстрировал, что рифаксимин обнаруживается в виде неизменённой молекулы, что указывает на отсутствие деградации или метаболизма во время прохождения через ЖКТ.

В исследовании с использованием радиомеченого рифаксими́на количество рифаксими́на, обнаруживаемое в моче, составило 0,025 % от введённой дозы, при этом менее 0,01 % дозы определялось в виде 25-дезацетилрифаксими́на, единственного метаболита рифаксими́на, идентифицированного у человека.

Выведение

Выводится из организма в неизменённом виде кишечником (96,9 % от принятой дозы). Выведение почками ¹⁴C рифаксими́на не превышает 0,4 % от введённой дозы.

Линейность/нелинейность

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 печёночной недостаточностью

Системная экспозиция у пациентов с печёночной 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. В связи с этим коррекция дозы не рекомендуется, поскольку рифаксими́н оказывает местное действие.

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).
- Тяжёлое язвенное поражение кишечника.
- Детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

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

недостаточность, одновременное применение с варфарином.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении препарата Альфа Нормикс® при беременности отсутствуют или весьма ограничены. Исследования на животных показали преходящее влияние рифаксими́на на оссификацию и строение скелета у плода. Клиническая значимость этих результатов неизвестна.

Применение препарата Альфа Нормикс® при беременности не рекомендуется.

Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли рифаксимин и его метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключить риска для ребёнка, находящегося на грудном вскармливании. Для решения вопроса о продолжении приёма рифаксими́на в период грудного вскармливания необходимо оценить соотношение риска для ребёнка и пользы для матери.

Способ применения и дозы

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

Лечение диареи

Взрослые и дети старше 12 лет: 1 таблетка по 200 мг каждые 6 часов.

Лечение диареи путешественника не должно превышать 3 дней.

Печёночная энцефалопатия:

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

Профилактика постоперационных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах:

Взрослые и дети старше 12 лет: 2 таблетки по 200 мг 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 неосложнённый дивертикулёз:

Взрослые и дети старше 12 лет: 1- 2 таблетки по 200 мг каждые 8-12 часов.

Хронические воспалительные заболевания кишечника:

Взрослые и дети старше 12 лет: 1- 2 таблетки по 200 мг каждые 8-12 часов. Продолжительность лечения препаратом Альфа Нормикс® 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.*

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика рифаксимины у пациентов пожилого возраста не изучалась, тем не менее коррекция дозы у данной группы пациентов не требуется.

Пациенты с печёночной недостаточностью

У пациентов с печёночной недостаточностью коррекция дозы не требуется, пациентам с тяжёлой печёночной недостаточностью препарат следует применять с осторожностью (см. подраздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы не требуется, у данной группы пациентов препарат следует применять с осторожностью (см. подраздел «Фармакокинетика»).

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 ($< 1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны сердца:

Нечасто: ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудов:

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

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Нечасто: лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения.

Частота неизвестна: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Частота неизвестна: анафилактические реакции, гиперчувствительность, анафилактический шок, отёк гортани.

Нарушения метаболизма и питания:

Нечасто: снижение аппетита, дегидратация.

Психические нарушения:

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

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головокружение, головная боль.

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

Частота неизвестна: предобморочное состояние, возбуждение.

Нарушения со стороны органа зрения:

Нечасто: диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

Нечасто: боль в ухе, системное головокружение.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

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

Желудочно-кишечные нарушения:

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

Нечасто: боль в верхней части живота, асцит, диспепсия, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, выделение слизи и крови со стулом, сухость губ, «твёрдый» стул, агевзия.

Частота неизвестна: изжога.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Нечасто: повышение активности аспартатаминотрансферазы.

Частота неизвестна: нарушение печёночных функциональных тестов.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечасто: сыпь, высыпания и экзантемы, солнечный ожог.

Частота неизвестна: ангионевротический отёк, аллергический дерматит, эксфолиативный дерматит, экзема, эритема, зуд, пурпура, крапивница, эритематозная сыпь, эритема ладоней, зуд половых органов.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

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

Инфекции и инвазии:

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

Частота неизвестна: клостридиальная инфекция.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желёз:

Нечасто: полименорея.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Часто: лихорадка.

Нечасто: астения, боль и неприятные ощущения неопределённой локализации, озноб, холодный пот, гриппоподобные симптомы, периферические отёки, гипергидроз, отёк лица, усталость.

Лабораторные и инструментальные данные: изменение международного нормализованного отношения.

Передозировка

По данным клинических исследований, у пациентов с диареей путешественника дозы рифаксими́на 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

Отсутствует опыт применения рифаксими́на у пациентов, получающих другой антибактериальный препарат из группы рифамицина для лечения системной бактериальной инфекции.

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, получавших варфарин и рифаксимин, наблюдалось как повышение, так и снижение 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 рифаксимином. 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 Р-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 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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.

У пациентов, получавших варфарин и рифаксимин, наблюдалось как повышение, так и снижение 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 рифаксими́ном. Для поддержания желаемого уровня антикоагуляции может понадобиться подбор дозы пероральных антикоагулянтов.

Вследствие влияния препарата Альфа Нормикс® на кишечную флору, эффективность пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, может снизиться после его приёма. 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.

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 200 мг содержат менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть по сути не содержат натрия.

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.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Альфасигма С.п.А., Италия

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

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Альфасигма Рус», Россия

РФ, 115054, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Замоскворечье, пл Павелецкая, д.2 стр. 2, этаж 10. Тел: +7 (495) 150-0123, эл. адрес:

info.ru@alfasigma.com