МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-001994- 240714
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Альфа Нормикс®

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг/5мл

Альфа Вассерманн С.п.А, Италия

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» 240714 2014 г.

Старая редакция	Новая редакция
Инструкция по медицинскому применению АЛЬФА НОРМИКС (ALFA NORMIX®)	**Инструкция по медицинскому применению препарата Альфа Нормикс®**
Торговое название препарата: **АЛЬФА НОРМИКС**	**Торговое название препарата:** Альфа Нормикс®
Состав	**Состав**
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:	Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа – 200 мг.	*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	*Вспомогательные вещества:* карбоксиметилкрахмал натрия 15 мг, глицерил пальмитостеарат 18 мг, кремния диоксид коллоидный 1 мг, тальк 1 мг, целлюлоза

Старая редакция	Новая редакция
микрокристаллическая 115 мг. *Пленочная оболочка:* гипромеллоза 5.15 мг, титана диоксид (Е171) 1,5 мг, динатрия эдетат 0,02 мг, пропиленгликоль 0,5 мг, оксид железа красный (Е 172) 0,15 мг.	микрокристаллическая 115 мг. *Пленочная оболочка:* гипромеллоза 5.15 мг, титана диоксид (Е171) 1,5 мг, динатрия эдетат 0,02 мг, пропиленгликоль 0,5 мг, оксид железа красный (Е 172) 0,15 мг.
Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь в 5 мл содержат:	Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь в 1 флаконе (60 мл) содержат:
Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 100 мг.	*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, сахароза 17,280 г, ароматизатор вишневый (дикой черешни) 240 мг.	*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, сахароза 17,280 г, ароматизатор вишневый (дикой черешни) 240 мг
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	**Фармакологические свойства**
Фармакодинамика.	***Фармакодинамика***
Рифаксимин - антибиотик широкого спектра действия, является полусинтетическим производным рифамицина SV, как и другие представители группы антибиотиков рифамицинов, необратимо связывает	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,

Старая редакция	Новая редакция
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, вызывающих желудочно-кишечные инфекции, включая диарею путешественников: *Грамотрицательные:* Аэробные: Salmonella spp.; Shigella spp.; Escherichia coli, энтеропатогенные штаммы; Proteus spp.; Campylobacter app.; Pseudomonas spp.; Yersinia spp.; Enterobacter spp.; Klebsiella spp.; Helicobacter pylori; Анаэробы: Bacteroides spp., включая Bacteroides fragilis; Fusobacterium nucleatum;	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 рифаксимина 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

Старая редакция	Новая редакция
Грамположительные: Аэробы: Streptococcus spp.; Enterococcus spp., включая Enterococcus fecalis; Staphylococcus spp.; Анаэробы: Clostridium spp., включая Clostridium difficile и Clostridium perfrigens; Peptostreptococcus spp. Широкий антибактериальный спектр рифаксимина 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 детоксификации, участвуют в патогенезе и симпатологии печёночной энцефалопатии; - повышенную пролиферацию бактерий при синдроме избыточного роста микроорганизмов в кишечнике; - присутствие в дивертикуле	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 рифаксимину обусловлено обратимым повреждением гена rpoB, который кодирует бактериальную РНК полимеразу. Встречаемость резистентных субпопуляций среди бактерий, выделенных у пациентов с диареей путешественника, была низкой.

Старая редакция	Новая редакция
ободочной кишки бактерий, которые могут участвовать в воспалении в и вокруг дивертикулярного мешка и возможно играют ключевую роль в развитии симптомов и осложнений дивертикулярной болезни - антигенного стимула, 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.	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 рифаксимина в высоких дозах у здоровых добровольцев и у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника резистентные к рифаксимину штаммы появлялись, однако, они не колонизировали желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и не вытесняли рифаксимин-чувствительные штаммы. При прекращении терапии резистентные штаммы быстро исчезали. Экспериментальные и клинические данные позволяют предполагать, что применение рифаксимина у пациентов с диареей путешественника и скрытой инфекцией Mycobacterium tuberculosis и Neisseria meningitidis не будет сопровождаться отбором рифампицин-резистентных штаммов.

Старая редакция	Новая редакция
	Чувствительность Тестирование чувствительности *in vitro* не может использоваться для определения чувствительности или резистентности бактерий к рифаксимину. В настоящее время клинических данных недостаточно, чтобы установить предельные значения для оценки тестов на чувствительность. Рифаксимин 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 рифаксимина в фекалиях. Поскольку рифаксимин в полиморфной форме альфа обладает низкой всасываемостью из ЖКТ и действует

Старая редакция	Новая редакция
	местно в просвете кишечника, то он может быть клинически неэффективен в отношении инвазивных бактерий, даже если эти бактерии чувствительны к нему in vitro.
Фармакокинетика	***Фармакокинетика***
Рифаксимин плохо всасывается при приёме внутрь (менее 1%) и обладает внутрикишечным действием, в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) создаются очень высокие концентрации антибиотика, которые значительно выше МПК для проверенных энтеропатогенных микроорганизмов. Препарат не обнаруживается в плазме после приёма терапевтических доз (предел обнаружения <0,5 - 2 нг/мл) или обнаруживается в очень низких концентрациях (менее 10 нг/мл почти во всех случаях) как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с повреждённой слизистой кишечника (в результате язвенного колита или болезни Крона). Обнаруживаемый в моче	***Всасывание*** Рифаксимин в полиморфной форме альфа практически не всасывается при приёме 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 рифаксимина. ***Распределение*** Рифаксимин умеренно связывается с белками плазмы. Связь с белками у здоровых добровольцев составляет 67.5%, а у пациентов с печеночной

Старая редакция	Новая редакция
рифаксимин составляет не более 0,5% от принятой внутрь дозы. В действительности практически 100% рифаксимина, поступившего внутрь, находится в кишечном тракте, где достигаются очень высокие концентрации препарата (концентрации в кале 4000-8000 мкг/г достигаются через 3 суток лечения суточной дозой 800 мг).	недостаточностью 62%. ***Выведение*** Выводится из организма в неизмененном 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-дезацетилрифаксимина, единственного метаболита рифаксимина, идентифицированного у человека. Выведение почками ^{14}C рифаксимина не превышает 0.4%. Системная экспозиция нелинейная, дозозависимая, что сопоставимо с всасыванием рифаксимина, возможно, ограниченным скоростью растворения. ***Особые группы пациентов*** ***С почечной недостаточностью*** Нет клинических данных о применении рифаксимина при почечной недостаточности.

Старая редакция	Новая редакция
	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 рифаксимина в кишечнике и его низкой системной биодоступности, а также имеющихся данных по безопасности рифаксимина у пациентов с циррозом печени. ***Дети*** Фармакокинетика рифаксимина у детей не изучалась.
Противопоказания - Повышенная чувствительность к рифаксимину или другим рифамицинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата Альфа Нормикс. - Кишечная непроходимость (в том числе частичная). - Тяжелое язвенное повреждение кишечника.	**Противопоказания** - Повышенная чувствительность к рифаксимину 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).

Старая редакция	Новая редакция
	- 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 При беременности и лактации препарат следует принимать только в случае крайней необходимости и под непосредственным наблюдением врача.	**С осторожностью:** почечная недостаточность, одновременное применение с пероральными контрацептивами. **Применение при беременности и в период лактации** Данные о применении Альфа Нормикса при беременности весьма ограничены. Исследования на животных показали преходящее влияние рифаксимина на оссификацию и строение скелета у плода. Клиническая значимость этих результатов неизвестна. Применение

Старая редакция	Новая редакция
	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 рифаксимина в период грудного вскармливания необходимо оценить соотношение риска для ребенка и пользы для матери.
Способ применения и дозы Взрослые и дети старше 12 лет: от 1 таблетки каждые 8 часов до 2 таблеток каждые 8-12 часов (соответствует 600 - 1200 мг рифаксимина). Продолжительность лечения не должна превышать 7 дней и определяется клиническим состоянием пациентов. При необходимости повторный курс лечения следует проводить не ранее, чем через 20 - 40 дней. Общая продолжительность лечения определяется клиническим состоянием пациентов.	**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 рифаксимина) 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

Старая редакция	Новая редакция
По рекомендации врача могут быть изменены дозы и частота их приёма. Приготовление суспензии Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь находятся в герметически закрытом флаконе. Открывают флакон, добавляют воду до метки и хорошо встряхивают. Добавляют воду повторно до тех пор, пока уровень суспензии не достигнет указанной отметки 60 мл. Концентрация рифаксимина в приготовленной суспензии составляет 100 мг в 5 мл. Для отмеривания 5, 10 или 15 мл суспензии прилагается мерная чашечка. *Суспензия, приготовленная, как это указано выше, стабильна в течение 7 дней при комнатной температуре не выше 30 °С. ПЕРЕД ПРИЁМОМ флакон необходимо хорошо встряхнуть.*	суспензии (что эквивалентно 400 мг рифаксимина) 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 рифаксимина) 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 рифаксимина) 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

Старая редакция	Новая редакция
	мл суспензии (что эквивалентно 200 - 400 мг рифаксимина) 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.

Старая редакция	Новая редакция
	Концентрация рифаксимина в приготовленной суспензии составляет 100 мг в 5 мл. Перед употреблением суспензию хорошо взболтать. Отмеривать готовую суспензию мерной чашечкой, имеющейся в упаковке.
Побочные эффекты Побочные эффекты, имеющие, по крайней мере, возможную связь с приемом рифаксимина, классифицированы по частоте и органам/ системам органов следующим образом: очень частые (≥10%), частые ≥1% <10%, нечастые ≥0,1% <1%, редкие ≥0,01% <0,1%, очень редкие ≤0,01%. Ниже перечислены побочные эффекты, которые наблюдались в двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследованиях. Большинство побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, могут быть симптомами заболевания, по поводу которого назначалось лечения в период клинических исследований и	**Побочное действие** Побочные эффекты классифицированы по частоте встречаемости следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 - <1/10), нечасто (≥1/1000 - <1/100),редко (≥1/10000 - <1/1000), очень редко (<1/10000), неизвестно (частота не может быть установлена на основании имеющихся данных). ***Со стороны сердечно-сосудистой системы***: <u>*Нечасто:*</u> ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, повышение артериального давления. ***Со стороны крови:*** <u>*Нечасто*</u>: лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения. <u>*Неизвестно*</u>:тромбоцитопения.

Старая редакция	Новая редакция
о которых сообщается с такой же частотой у пациентов, получающих плацебо. ***Со стороны сердечно-сосудистой системы***: *Нечастые:* сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, повышение артериального давления. ***Со стороны крови:*** *Нечастые*: лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения. ***Со стороны центральной нервной системы:*** *Частые*: головокружение, головная боль. *Нечастые:* потеря вкуса, гипестезия, мигрень, бессонница, патологические сновидения. ***Со стороны органа зрения:*** *Нечастые*: диплопия. ***Со стороны внутреннего уха:*** *Нечастые:* системное головокружение. ***Со стороны органов дыхания***: *Нечастые:* одышка, сухость в горле, заложенность носа, боль в ларингофарингеальной области.	***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,

Старая редакция	Новая редакция
Со стороны желудочно-кишечного тракта и печени: *Частые:* вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота, тенезмы, рвота, позывы на дефекацию. *Нечастые:* анорексия, асцит, диспепсия, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, выделение слизи и крови со стулом, сухость губ, «твердый» стул, повышение активности аспартатаминотрансферазы. ***Со стороны мочевыделительной системы:*** *Нечастые:* глюкозурия, полиурия, поллакиурия, гематурия. ***Со стороны системы кожи и подкожно-жировой клетчатки:*** *Нечастые:* сыпь, макулярная сыпь, холодный пот. ***Со стороны опорно-двигательного аппарата:*** *Нечастые:* боль в пояснице, спазм мышц, мышечная слабость, миалгия. ***Инфекции:*** *Нечастые:* кандидоз.	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,

Старая редакция	Новая редакция
Общие симптомы: *Частые*: лихорадка. *Нечастые*: астения, боль в грудной клетке, неприятные ощущения в грудной клетке, озноб, усталость, гриппоподобные симптомы, периферические отеки. ***Со стороны репродуктивной системы***: *Нечастые*: полименорея. При маркетинговом опыте применения рифаксимина наблюдались очень редко диарея, боль в животе, изжога, тошнота, периферические отеки, отеки лица, отек гортани, нейтропения, обморок, реакции гиперчувствительности, ажитация, головная боль, ангионевротический отек, пурпура, генерализованный зуд, генитальный зуд, эритема, ладонная эритема, экзантема, аллергический дерматит, эритематозная сыпь, крапивница, кореподобная сыпь.	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.

Старая редакция	Новая редакция
Передозировка Случаи передозировки препарата не отмечены.	**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 Взаимодействий до настоящего времени не установлено. Из-за ничтожно малого всасывания в желудочно-кишечном тракте рифаксимина при приёме внутрь (менее 1%), лекарственные взаимодействия на системном уровне маловероятны.	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Исследования *in vitro* показывают, что рифаксимин не ингибирует изоферменты системы цитохрома Р-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

Старая редакция	Новая редакция
	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 печеночной недостаточности имеет более высокую системную экспозицию по сравнению со здоровыми добровольцами. Исследования *In vitro* позволяют предполагать, что рифаксимин является умеренным субстратом Р-гликопротеина и метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4. Неизвестно, повышают ли системную экспозицию рифаксимина лекарственные средства, которые ингибируют Р-гликопротеин и/или CYP3A4 при одновременном применении с ним. Потенциальные взаимодействия рифаксимина с другими лекарственными средствами, которые подвергаются выведению из клетки с помощью Р-гликопротеина или других

Старая редакция	Новая редакция
Особые указания Во время продолжительного лечения высокими дозами или при повреждениях слизистой оболочки кишечника могут всасываться небольшие количества Альфа нормикса (менее 1%), что может вызвать окрашивание мочи в красноватый цвет: это обусловлено активным веществом рифаксимином, который, как и большинство антибиотиков этого ряда (рифамицины), имеет красновато-оранжевую окраску. При развитии суперинфекции микроорганизмами, нечувствительными к рифаксимину, прием Альфа нормикса следует прекратить и назначить соответствующую терапию. Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь содержат сахарозу, поэтому Альфа нормикс в данной лекарственной форме нельзя назначать при наследственной непереносимости фруктозы, нарушении всасывания глюкозы-галактозы, недостаточности сахаразы-	транспортных белков (MDR1, 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 развиться при применении почти всех антибактериальных средств, включая препарат Альфа Нормикс®. Потенциальную взаимосвязь

Старая редакция	Новая редакция
изомальтазы.	препарата Альфа Нормикс® с развитием Clostridium difficile-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита нельзя исключить. Опыт применения рифаксимина совместно с другими рифамицинами отсутствует. Пациентов необходимо предупредить, что, несмотря на незначительное всасывание рифаксимина (менее 1%), он может вызвать окрашивание мочи в красноватый цвет: это обусловлено активным веществом рифаксимином, который, как и большинство антибиотиков этого ряда (рифамицины), имеет красновато-оранжевую окраску. При развитии суперинфекции микроорганизмами, нечувствительными к рифаксимину, прием препарата Альфа Нормикс® следует прекратить и назначить соответствующую терапию. Вследствие влияния препарата Альфа Нормикс® на кишечную флору, эффективность пероральных контрацептивов, содержащих

Старая редакция	Новая редакция
	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. Прием препарата Альфа Нормикс® возможен не ранее, чем через 2 часа после приема активированного угля. Гранулы для приготовления суспензии для приема 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 и работать с механизмами** Хотя головокружение и сонливость наблюдаются при применении препарата Альфа Нормикс®, однако,

Старая редакция	Новая редакция
	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 указанных видов деятельности.
Форма выпуска Таблетки покрытые пленочной оболочкой 200 мг. 12 таблеток в блистере из ПВХ/Ал.1 блистер вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг/5мл. Флакон из темного стекла, закрытый алюминиевым завинчивающимся колпачком, вместе с мерной чашечкой и инструкцией по применению в картонной пачке.	**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 приема внутрь 100мг/5мл. Флакон из темного стекла, закрытый алюминиевым завинчивающимся колпачком, вместе с мерной чашечкой и инструкцией по применению в картонной пачке.

Менеджер по регуляторным вопросам Близнюк О.И.