МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-001994-080817
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

АЛЬФА НОРМИКС®

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

Альфа Вассерманн С.п.А., Италия

Изменение № 4

Дата внесения изменения «____»_____201 г.

080817

Старая редакция	Новая редакция
С осторожностью: почечная недостаточность, одновременное применение с пероральными контрацептивами	**С осторожностью** Почечная недостаточность, одновременное применение с пероральными контрацептивами, одновременное применение с ингибитором Р-гликопротеина, таким как циклоспорин.
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 CYP 1A2 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	**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 средств, метаболизирующихся с участием CYP3A4. У пациентов с нарушением функции

Старая редакция	Новая редакция
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 транспортных белков (MDR1, MRP2, MRP4, BCRP, BSEP), маловероятны.	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 рифаксимина, 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 Р-гликопротеина и метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4. Неизвестно, повышают ли системную экспозицию рифаксимина лекарственные средства, которые ингибируют CYP3A4 при одновременном применении с ним.

Старая редакция	Новая редакция
	У здоровых добровольцев совместный приём разовой дозы циклоспорина (600 мг), мощного ингибитора Р-гликопротеина, и разовой дозы рифаксимина (550 мг) приводил к 83-кратному и 124-кратному увеличению средних значений Cmax и AUC∞ рифаксимина. Клиническая значимость такого повышения для системного воздействия не известна. Потенциальные взаимодействия рифаксимина 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	**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

Старая редакция	Новая редакция
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 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 эстрогены, может снизиться после его приема.	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 препарата Альфа Нормикс® с развитием Clostridium difficile-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита нельзя исключить. Опыт применения рифаксимина совместно с другими рифамицинами отсутствует. Следует соблюдать осторожность при сопутствующем приёме рифаксимина и ингибитора Р-гликопротеина, такого как циклоспорин. 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, приём препарата Альфа Нормикс® следует прекратить и назначить соответствующую терапию.

Старая редакция	Новая редакция
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, 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.	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

Старая редакция	Новая редакция
	при применении препарата, следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Менеджер по регуляторным вопросам Лаптева Б.Н.