

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Альфаксим, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рифаксимин.

Каждая таблетка содержит 200 мг рифаксимины.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, краситель солнечный закат желтый алюминиевый лак (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричнево-розового цвета. На поперечном разрезе ядро оранжевого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Альфаксим показан к применению у взрослых и детей старше 12 лет по показаниям:

- Лечение желудочно-кишечных инфекций, вызываемых бактериями, чувствительными к рифаксимины, например: при острых желудочно-кишечных инфекциях, диарее путешественников, синдроме избыточного бактериального роста в кишечнике, печеночной энцефалопатии, симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни и хроническом воспалении кишечника.
- Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозированияВзрослыеЛечение диареи

1 таблетка по 200 мг каждые 6 часов. Лечение диареи путешественника не должно превышать 3 дней.

Печёночная энцефалопатия

2 таблетки по 200 мг каждые 8 часов.

Профилактика постоперационных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах

2 таблетки по 200 мг каждые 12 часов. Профилактику проводят за 3 дня до операции.

Синдром избыточного бактериального роста

2 таблетки по 200 мг каждые 8–12 часов.

Симптоматическая неосложненная дивертикулярная болезнь

1–2 таблетки по 200 мг каждые 8–12 часов.

Хронические воспалительные заболевания кишечника

1–2 таблетки по 200 мг каждые 8–12 часов.

Продолжительность лечения препаратом Альфаксим 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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Нет необходимости корректировать дозу, так как данные по безопасности и эффективности рифаксимины не выявили различий между пожилыми и более молодыми пациентами.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы не требуется, у данной группы пациентов препарат следует применять с осторожностью (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печёночной недостаточностью коррекция дозы не требуется, пациентам с тяжёлой печёночной недостаточностью препарат следует применять с осторожностью (см. раздел 5.2).

Дети

Дети до 12 лет

Безопасность и эффективность препарата Альфаксим у детей до 12 лет на данный момент не установлены.

Дети старше 12 лет

Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к рифаксими́ну, или к другим рифами́цинам, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Диарея, сопровождающаяся лихорадкой и жидким стулом с кровью.
- Кишечная непроходимость (в том числе частичная).
- Тяжелое язвенное поражение кишечника.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Клинические данные свидетельствуют, что препарат Альфаксим неэффективен при лечении кишечных инфекций, вызванных *Campylobacter jejuni*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, которые вызывают частую диарею, лихорадку, выделение крови со стулом. Препарат Альфаксим не рекомендуется применять, если у пациентов наблюдаются лихорадка и жидкий стул с кровью. Препарат Альфаксим 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 Альфаксим. Потенциальную взаимосвязь препарата Альфаксим с развитием *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита нельзя исключить. Опыт применения рифаксими́на совместно с другими рифами́цинами отсутствует.

Следует соблюдать осторожность при сопутствующем приёме рифаксими́на и ингибитора Р-гликопротеина, такого как циклоспорин (см. раздел 4.5).

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 (рифами́цины), имеет красновато-оранжевую окраску.

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

У пациентов, получавших варфарин и рифаксими́н, наблюдалось как повышение, так и снижение международного нормализованного отношения (МНО) (в некоторых случаях с эпизодами кровотечений). Если совместный приём препаратов необходим, следует проводить тщательный мониторинг МНО в начале и по окончании лечения рифаксими́ном. Для поддержания желаемого уровня антикоагуляции может понадобиться подбор дозы пероральных антикоагулянтов (см. раздел 4.5).

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

Рекомендуется применять дополнительные меры контрацепции при приеме препарата Альфаксим, особенно если содержание эстрогенов в пероральных контрацептивах менее 50 мкг.

Вспомогательные вещества

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

Препарат Альфаксим содержит в составе краситель солнечный закат желтый алюминиевый лак, который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 P450 (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 печеночной 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 прием 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.

Исследования *in vitro* позволяют предполагать, что рифаксимин является умеренным субстратом Р-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 прием 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 неизвестна. Потенциальные взаимодействия рифаксими́на с другими лекарственными средствами, которые выводятся из клетки с помощью Р-гликопротеина или других транспортных белков (MRP2, MRP4, BCRP, BSEP), маловероятны. Прием препарата Альфаксим возможен не ранее чем через 2 часа после приема активированного угля.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении препарата Альфаксим при беременности отсутствуют или весьма ограничены. Исследования на животных показали преходящее влияние рифаксими́на на оксификацию и строение скелета у плода (см. раздел 5.3). Клиническая значимость этих результатов неизвестна. В качестве меры предосторожности применение рифаксими́на при беременности не рекомендуется.

Лактация

Неизвестно, проникает ли рифаксимин и его метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключить риска для ребёнка, находящегося на грудном вскармливании. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/приостановке терапии рифаксими́ном с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Исследования на животных не указывают на прямое или косвенное негативное воздействие на мужскую и женскую фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Хотя головокружение и сонливость наблюдаются при применении рифаксими́на, 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции классифицированы по частоте встречаемости следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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, отек 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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

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, агевзия.

Частота неизвестна: изжога.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Нечасто: повышение активности аспартатаминотрансферазы.

Частота неизвестна: нарушение печеночных 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 отек, аллергический дерматит, эксфолиативный дерматит, экзема, эритема, зуд, пурпура, крапивница, эритематозная сыпь, эритема ладоней, зуд половых органов.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани:

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

Инфекции и инвазии:

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

Частота неизвестна: клостридиальная инфекция.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

Нечасто: полименорея.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Часто: лихорадка.

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

Лабораторные и инструментальные данные: изменение международного нормализованного отношения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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.

Лечение

При случайной передозировке показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противодиарейные, кишечные противовоспалительные/противомикробные средства; кишечные противомикробные средства; антибиотики.

Код АТХ: A07AA11

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 тяжелого заболевания печени, сопровождающегося нарушением процесса

детоксикации, играют роль в патогенезе и клинических проявлениях печеночной 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 рифаксиминому 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 (энтерококки) и грамотрицательных (кишечная палочка) бактерий. При повторном применении рифаксимины в высоких дозах у здоровых добровольцев и у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника резистентные к рифаксиминому штаммы появлялись, однако они не колонизировали желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и не вытесняли рифаксимино-чувствительные штаммы.

При прекращении терапии резистентные штаммы быстро исчезали. Экспериментальные и клинические данные позволяют предполагать, что применение рифаксимины 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 рифаксиминому. В настоящее время клинических данных недостаточно, чтобы установить предельные значения для оценки тестов на чувствительность. Рифаксимины 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 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*.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Рифаксимин практически не всасывается при приеме внутрь (менее 1 %). При повторном применении терапевтических доз у здоровых добровольцев и у пациентов с поврежденной слизистой оболочкой кишечника (воспалительные заболевания 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 %.

Биотрансформация

Анализ кала продемонстрировал, что рифаксимин обнаруживается в виде неизменной 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 введенной дозы, при этом менее 0,01 % дозы определялось в виде 25-дезацетилрифаксими́на, единственного метаболита рифаксими́на, идентифицированного у человека.

Элиминация

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

Линейность/нелинейность

Системная экспозиция нелинейная, дозозависимая, что сопоставимо со всасыванием рифаксими́на, возможно, ограниченным скоростью растворения.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Нет клинических данных о применении рифаксими́на при почечной недостаточности.

Пациенты 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. В связи с этим коррекция дозы не рекомендуется, поскольку рифаксими́н оказывает местное действие.

Дети

Фармакокинетика рифаксими́на у детей не изучалась.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили особой опасности для человека на основании традиционных исследований фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности и канцерогенного потенциала.

В исследовании эмбриофетального развития крыс при дозе 300 мг/кг/день наблюдалась небольшая и преходящая задержка окостенения, которая не влияла на нормальное развитие потомства. У кроликов после перорального введения рифаксими́на во время беременности наблюдалось увеличение частоты изменений скелета. Клиническая значимость этих результатов неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102,
кремния диоксид коллоидный (аэросил) гидрофобный,
карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмала гликолят),
тальк,
магния стеарат.

Готовая смесь для пленочной оболочки розовая:
спирт поливиниловый частично гидролизированный,
титана диоксид,
макрогол 3350 (полиэтиленгликоль 3350),
тальк,
краситель солнечный закат желтый алюминиевый лак,
краситель железа оксид красный,
краситель железа оксид желтый.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 6, 10, 12, 15 или 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «АЛИУМ»

Адрес: 142279, Московская обл., г. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

Телефон: +7 (495) 646-28-68

Адрес электронной почты: info@binnopharmgroup.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «АЛИУМ»

Адрес: 142279, Московская обл., г. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

Телефон: +7 (495) 646-28-68

Адрес электронной почты: info@binnopharmgroup.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001009)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 14.07.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Альфаксим доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://eec.eaeunion.org/>.