

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

Рифинормикс, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рифаксимин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200 мг рифаксимины.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от розового до розово-коричневого цвета. Допускаются вкрапления красного цвета. На поперечном разрезе ядро оранжевого цвета. Допускаются вкрапления от красного до красно-коричневого цвета.

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

Препарат Рифинормикс показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 12 до 18 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, печёночной энцефалопатии, симптоматической неосложнённой дивертикулярной болезни и хроническом воспалении кишечника.
- Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования*Лечение диареи*

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

Лица 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 почечной недостаточностью

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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 Рифинормикс у детей в возрасте до 12 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Дети от 12 до 18 лет

Режим дозирования для детей в возрасте 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 рифаксимины или другим рифамицинам 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);
- тяжёлое язвенное поражение кишечника.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Клинические данные свидетельствуют, что рифаксимин неэффективен при лечении кишечных инфекций, вызванных *Campylobacter jejuni*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, которые

вызывают частую диарею, лихорадку, выделение крови со стулом. Препарат Рифинормикс не рекомендуется применять, если у пациентов наблюдаются лихорадка и жидкий стул с кровью. Препарат Рифинормикс следует отменить, если симптомы диареи усиливаются или сохраняются более 48 часов. Следует назначить другую антибактериальную терапию. Лечение диареи путешественника не должно превышать 3-х дней.

Известно, что *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея, может развиваться при применении почти всех антибактериальных средств, включая рифаксимин. Потенциальную взаимосвязь рифаксимины с развитием *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита нельзя исключить. Опыт применения рифаксимины совместно с другими рифамицинами отсутствует.

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

Пациентов необходимо предупредить, что, несмотря на незначительное всасывание рифаксимины в полиморфной форме альфа (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 рифаксимины, приём препарата Рифинормикс следует прекратить и назначить соответствующую терапию.

У пациентов, получавших варфарин и рифаксимин, 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 рифаксимином.

Для поддержания желаемого уровня антикоагуляции может понадобиться подбор дозы пероральных антикоагулянтов (см. раздел 4.5.).

Вследствие влияния рифаксимины на кишечную флору, эффективность пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, может снизиться после его приёма. Рекомендуется применять дополнительные меры контрацепции при приёме препарата Рифинормикс, особенно, если содержание эстрогенов в пероральных контрацептивах менее 50 мкг.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Отсутствует опыт применения рифаксимины 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 Р-450 (CYPs1A2, 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 МНО (в некоторых случаях с эпизодами кровотечений). Если совместный приём

препаратов необходим, следует проводить тщательный мониторинг МНО 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 Р-гликопротеина и метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4.

Неизвестно, повышают ли системную экспозицию рифаксимины 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 рифаксимины (550 мг) приводил к 83-кратному и 124-кратному увеличению средних значений C_{max} и AUC_{∞} рифаксимины. Клиническая значимость такого повышения для системного воздействия не известна.

Потенциальные взаимодействия рифаксимины с другими лекарственными средствами на уровне транспортной системы оценивалась *in vitro*, и эти исследования показывают, что клиническое взаимодействие между рифаксимином и другими соединениями, которые выводятся из клетки с помощью Р-гликопротеина или других транспортных белков (MRP2, MRP4, BCRP, BSEP), маловероятны.

Приём препарата Рифинормикс возможен не ранее, чем через 2 часа после приёма активированного угля.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении рифаксимины при беременности отсутствуют или весьма ограничены. Исследования на животных показали преходящее влияние рифаксимины на оссификацию и строение скелета у плода (см. раздел 5.3). Клиническая значимость этих результатов неизвестна.

В качестве меры предосторожности применение рифаксимины 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 рифаксимином с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

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

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

Хотя головокружение и сонливость наблюдаются при применении препарата Рифинормикс, однако, он не оказывает существенного влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. 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, перечисленные ниже приводятся на основании ранее проведенных клинических исследований и пострегистрационного опыта применения в соответствии с системно-органными классами MedDRA (СОК) с указанием частоты их возникновения.

Нежелательные реакции классифицированы по частоте встречаемости следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Инфекции и инвазии

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

Частота неизвестна: клостридиальная инфекция.

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, головная боль в области пазух носа, сонливость.

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 сердца

Нечасто: ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудов

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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

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

Частота неизвестна: изжога.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: повышение активности аспартатаминотрансферазы.

Частота неизвестна: нарушение печёночных функциональных тестов.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь, высыпания и экзантемы, солнечный ожог.

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

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

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

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: полименорея.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: лихорадка.

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

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна: изменение МНО.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

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 без проявления серьезных клинических симптомов. Даже у пациентов с нормальной бактериальной флорой кишечника рифаксимин в дозе до 2400 мг/день в течение 7 дней не вызывал неблагоприятных симптомов, связанных с высокой дозой.

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 антибактериальные 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 печёночной энцефалопатии;
- повышенную пролиферацию бактерий при синдроме избыточного бактериального роста 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 *rpoB*, 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 рифаксимины в высоких дозах у здоровых добровольцев и у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника резистентные к рифаксимины штаммы появлялись, однако, они не колонизировали желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и не вытесняли рифаксимины-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 рифампицины-резистентных штаммов.

Чувствительность

Тестирование чувствительности *in vitro* не может использоваться для определения чувствительности или резистентности бактерий к рифаксимины. 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 рифаксимины в фекалиях. Поскольку рифаксимины 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*.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Рифаксимины 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 рифаксимины.

Распределение

Рифаксимины умеренно связывается с белками плазмы. Связь с белками у здоровых добровольцев составляет 67,5 %, а у пациентов с печёночной недостаточностью 62 %.

Биотрансформация

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

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

Элиминация

Выводится из организма в неизмененном виде кишечником (96,9 % от принятой дозы).
Выведение почками ^{14}C -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

Почечная недостаточность

Нет клинических данных о применении рифаксими́на при почечной недостаточности.

Печеночная недостаточность

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 рифаксимин 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

Ядро таблетки

Глицерил пальмитостеарат

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Кремния диоксид коллоидный безводный

Тальк

Целлюлоза микрокристаллическая 102

Состав оболочки

Гипромеллоза-2910

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид красный (E172)

Пропиленгликоль

Динатрия эдетата дигидрат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 12 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки по 12 таблеток или по 2 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации 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 «АВВА РУС»

121614, г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, корп. 9

Тел.: + 7 (495) 956-75-54

info@avva-rus.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «АВВА РУС»

121614, г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, корп. 9

Тел.: +7 (495) 956-75-54

drug.safety@avva-rus.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Рифинормикс доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.