

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

АЛЬФА НОРМИКС®

Регистрационный номер: ЛС-001994

Торговое наименование: Альфа Нормикс®

Международное непатентованное или группировочное наименование:
рифаксимин.

Лекарственная форма: гранулы для приготовления суспензии для приема
внутри

Состав:

1 флакон содержит:

Действующее вещество: рифаксимин 1200 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, тип 102,
кармеллоза натрия, пектин, каолин, натрия сахаринат, натрия бензоат
(Е 211), сахароза, ароматизатор вишневый (дикой черешни).

Описание:

Гранулы оранжевого цвета с запахом вишни (дикой черешни).

Описание суспензии:

однородная суспензия желто-оранжевого цвета с запахом вишни (дикой
черешни).

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 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 рифампицин-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*.

Фармакокинетика

Всасывание

Рифаксимин 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, 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).
- Наследственная непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы, недостаточность сахаразы-изомальтазы

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, сахарный диабет (т.к. препарат содержит сахарозу)

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 рифаксимины 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 рифаксимины 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: 10 мл суспензии (что эквивалентно 200 мг рифаксимины) каждые 6 часов. Лечение диареи путешественника не должно превышать 3 дней.

Печёночная энцефалопатия:

Взрослые и дети старше 12 лет 20 мл суспензии (что эквивалентно 400 мг рифаксимины) каждые 8 часов.

Профилактика постоперационных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах:

Взрослые и дети старше 12 лет: 20 мл суспензии (что эквивалентно 400 мг рифаксимины) каждые 12 часов.

Профилактику проводят за 3 дня до операции.

Симптоматический неосложненный дивертикулёз:

Взрослые и дети старше 12 лет: от 10 до 20 мл суспензии (что эквивалентно 200 - 400 мг рифаксимины) каждые 8-12 часов.

Хронические воспалительные заболевания кишечника:

Взрослые и дети старше 12 лет: от 10 до 20 мл суспензии (что эквивалентно 200 - 400 мг рифаксимины) 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»).

Приготовление суспензии

Гранулы для приготовления суспензии для приема 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.

Концентрация рифаксимины в приготовленной суспензии составляет 100 мг в 5 мл. Перед употреблением суспензию хорошо взболтать. Отмеривать готовую

суспензию мерной чашечкой, имеющейся в упаковке.

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.

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.

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 Р-гликопротеина и метаболизируется с помощью изофермента СYP3A4.

Неизвестно, повышают ли системную экспозицию рифаксимиона лекарственные средства, которые ингибируют СYP3A4 при одновременном применении с ним.

У здоровых добровольцев совместный приём разовой дозы циклоспорина (600 мг), мощного ингибитора Р-гликопротеина, и разовой дозы рифаксимиона (550 мг) приводил к 83-кратному и 124-кратному увеличению средних значений C_{max} и AUC_{∞} рифаксимиона. Клиническая значимость такого повышения для системного воздействия не известна.

Потенциальные взаимодействия рифаксимиона 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 рифаксимины совместно с другими рифамицинами отсутствует.

Следует соблюдать осторожность при сопутствующем приёме рифаксимины и ингибитора Р-гликопротеина, такого как циклоспорин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациентов необходимо предупредить, что, несмотря на незначительное всасывание рифаксимины (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 Альфа Нормикс® следует прекратить и назначить соответствующую терапию.

У пациентов, получавших варфарин и рифаксимины, 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.

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.

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.

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь содержат 2,88 г сахарозы на 10 мл готовой суспензии. Это следует учитывать пациентам с сахарным диабетом.

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь содержат 6 мг бензоата натрия на 10 мл готовой суспензии.

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь содержат менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу (10 мл готовой суспензии), 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

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

По 24,378 г препарата помещают во флакон из темного стекла, снабженный градуированным 60 мл уровнем на этикетке, для приготовления суспензии, закрытый алюминиевым завинчивающимся колпачком, дополненным

внутренней, белой полиэтиленовой пленкой.

1 флакон в комплекте с мерной чашечкой и инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Готовая к применению суспензия – 7 дней при температуре не выше 30 °С.

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

125009 Россия, г. Москва, Тверская, д. 22/2, корп. 1, 4 этаж, пом. VII, комн.

1. Тел: +7 (495) 225-3626, эл. адрес: info.ru@alfasigma.com

Представитель фирмы



Лаптева Б. Н.