

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛП - 008488-230822

СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Альфа Нормикс®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Альфа Нормикс®

Международное непатентованное или группировочное наименование: рифаксимин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка содержит:

Действующее вещество: рифаксимин 400 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, тип 102, глицерил дистеарат, карбоксиметилкрахмал натрия, тип А, кремния диоксид коллоидный, тальк;

пленочная оболочка: гипромеллоза, титана диоксид (E171), пропиленгликоль, динатрия эдетат, краситель железа оксид красный (E172).

Описание: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

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 рифаксимицина 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 рифаксими́ну обусловлено обратимым повреждением гена *rpoB*, который кодирует бактериальную РНК-полимеразу. Встречаемость резистентных субпопуляций среди бактерий, выделенных у пациентов с диареей путешественника, была очень 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 рифаксими́на в высоких дозах у здоровых добровольцев и у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника резистентные к рифаксими́ну штаммы появлялись, однако, они не колонизировали желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и не вытесняли рифаксими́н-чувствительные штаммы.

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

Рифаксими́н 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

Рифаксими́н 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 рифаксими́н 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, синдроме избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, 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.
- Рифаксими́н не должен назначаться пациентам с диареей, сопровождающейся 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).

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.

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 рифаксими́на на оксификацию 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 рифаксими́на 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: 1 таблетка 400 мг каждые 12 часов. Лечение диареи путешественника не должно превышать 3 дней.

Печёночная энцефалопатия:

Взрослые и дети старше 12 лет: 1 таблетка 400 мг каждые 8 часов.

Профилактика послеоперационных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах:

Взрослые и дети старше 12 лет: 1 таблетка 400 мг каждые 12 часов. Профилактику проводят за 3 дня до операции.

Синдром избыточного бактериального роста:

Взрослые и дети старше 12 лет: 1 таблетка 400 мг каждые 8-12 часов.

Симптоматический неосложнённый дивертикулёз:

Взрослые и дети старше 12 лет: 1 таблетка 400 мг каждые 12 часов.

Хронические воспалительные заболевания кишечника:

Взрослые и дети старше 12 лет: 1 таблетка 400 мг каждые 8-12 часов.

Для всех показаний продолжительность лечения не должна превышать 7 дней и зависит от состояния пациента. При необходимости 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 рифаксими́на 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»).

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.

Частота неизвестна: изжога.

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.

Нарушения 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 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. 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 Р-450 (СУР1А2, 2А6, 2В6, 2С8, 2С9, 2С19, 2D6, 2Е1 и 3А4) и не индуцирует СУР1А2 и СУР2В6, но является слабым индуктором СУР3А4.

Клинические исследования лекарственного взаимодействия свидетельствуют, что у здоровых добровольцев рифаксимин не оказывает значительного влияния на фармакокинетику лекарственных средств, метаболизирующихся с участием СУР3А4.

У пациентов с нарушением функции печени нельзя исключить, что рифаксимин может снизить экспозицию лекарственных средств субстратов СУР3А4 (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 СУР3А4.

Неизвестно, повышают ли системную экспозицию рифаксими́на лекарственные средства, которые ингибируют СУР3А4 при одновременном применении с ним.

У здоровых добровольцев совместный приём 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 не известна.

Потенциальные взаимодействия рифаксими́на 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*

спр., 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.

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 400 мг содержат менее 1 ммоль натрия (23 мг)

на 1 таблетку, то есть по сути не содержат натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг.

По 14 таблеток в блистере из комбинированного материала ПВХ/ПЭ/ПВДХ, приваренного к алюминиевой фольге. 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

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

«Альфасигма Рус», Россия

125009 Москва, Тверская ул., 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.