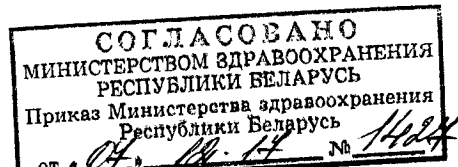


**ИНСТРУКЦИЯ**  
по медицинскому применению препарата  
**Альфа Нормикс®**



НД РБ

7108 - 2014

**Торговое название:** Альфа Нормикс®

**Международное непатентованное название:** Рифаксимин

**Форма выпуска:**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Состав:**

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*Активное вещество:* рифаксимин - 200 мг.

*Вспомогательные вещества:* натрия крахмалгликолят (Тип А), глицерина дистеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, микрокристаллическая целлюлоза, гипромеллоза, титана диоксид (E171), динатрия эдетат, пропиленгликоль, красный оксид железа (E172).

**Описание:**

Круглые двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые пленочной оболочкой.

**Фармакотерапевтическая группа:**

Противодиарейные средства, кишечные противовоспалительные/противоинфекционные средства. Кишечные противомикробные средства.

Код АТС: [A07AA11]

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

Препарат АЛЬФА НОРМИКС содержит рифаксимин [4-дезоксид-4'-метилпиридо (1',2'-1,2) имидазо (5,4-с) рифамицинSV] в полиморфной форме  $\alpha$ .

**Фармакодинамика**

*Механизм действия*

Рифаксимин является антибактериальным лекарственным средством класса рифамицина, который необратимо связывает бета субъединицу фермента бактерий ДНК-зависимой РНК-полимеразы, и, следовательно, ингибирует бактериальный синтез РНК.

Вследствие слабого всасывания в желудочно-кишечном тракте рифаксимин в полиморфной форме  $\alpha$  оказывает местное действие в просвете кишечника и является клинически неактивным в отношении инвазивных патогенов, даже если эти бактерии чувствительны к препарату *in vitro*.

Рифаксимин обладает широким спектром противомикробной активности против большинства грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий, вызывающих кишечные инфекции.

Рифаксимин за счет широкого спектра антибактериальной активности снижает избыточный эндогенный бактериальный рост в кишечнике, который может вызвать некоторые патологические состояния. Рифаксимин снижает:

-образование бактериями аммиака и других токсических метаболитов, которые участвуют в патогенезе и обуславливают клинические проявления печеночной энцефалопатии при серьезных поражениях печени;

-повышенную эндогенную пролиферацию бактерий при синдроме избыточного роста микроорганизмов в кишечнике;

- присутствие в дивертикуле ободочной кишки бактерий, которые могут участвовать в пери- и интрадивертикулярном воспалении и, возможно, играют ключевую роль в развитии симптомов и осложнений дивертикулярной болезни;
- антигенную стимуляцию, которая при наличии генетически обусловленных нарушений иммунорегуляции и/ или защитной функции слизистых оболочек может вызывать или способствовать хроническому воспалению кишечника;
- риск инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах.

#### *Механизм развития резистентности*

Развитие резистентности к рифаксими́ну является в основном обратимой хромосомной одноступенчатой альтерацией в гене *rpoB*, кодирующего бактериальную РНК-полимеразу. Частота возникновения устойчивых субпопуляций среди бактерий, выделенных у пациентов с диареей путешественника, была очень низкой.

В клинических исследованиях, изучающих изменения восприимчивости кишечной флоры пациентов, у которых наблюдалась диарея путешественника, не удалось обнаружить появление лекарственно-устойчивых грамположительных (например, энтерококков) и грамотрицательных (*E. coli*) организмов в течение трехдневного курса лечения рифаксими́ном.

Развитие устойчивости нормальной кишечной бактериальной флоры исследовалось при использовании многократных высоких доз рифаксими́на у здоровых добровольцев и больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Развивались штаммы, устойчивые к рифаксими́ну, но были нестабильны и не колонизировали желудочно-кишечный тракт или не заменяли рифаксими́н-чувствительные штаммы. После прекращения лечения резистентные штаммы быстро исчезали.

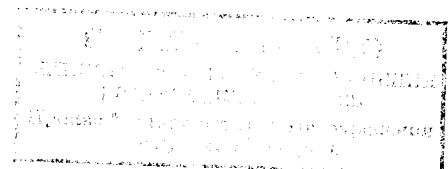
Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что лечение диареи путешественника рифаксими́ном у пациентов, имеющих штаммы *Mycobacterium tuberculosis* или *Neisseriameningitidis*, не выбирается из-за устойчивости к рифампицину.

#### *Чувствительность*

Рифаксими́н является невсасываемым антибактериальным средством. Тестирование чувствительности *in vitro* не может быть использовано, чтобы надежно установить чувствительность или резистентность бактерий к рифаксими́ну. В настоящее время существует недостаточно данных, доступных для поддержки установки границы классификации устойчивости микроорганизмов для тестирования чувствительности. Рифаксими́н оценивался *in vitro* на патогенных микроорганизмах, вызывающих диарею путешественника в четырех различных районах мира. Этими патогенными микроорганизмами были: *Enterotoxigenic E. coli*, *Enteroaggregative E. coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Non-V cholerae vibrios*, *Plesiomonas spp.*, *Aeromonas spp.*, *Campylobacter spp.* Минимальная ингибирующая концентрация для роста 90% микроорганизмов (МИК90) для бактериальных изолятов составляла 32 мкг/мл, которые могут быть легко достигнуты в просвете кишечника благодаря высоким фекальным концентрациям рифаксими́на. Из-за очень низкой абсорбции из желудочно-кишечного тракта рифаксими́н не является клинически эффективным против инвазивных патогенов, даже если эти бактерии чувствительны *in vitro*.

Клинические исследования у больных с диареей путешественника продемонстрировали клиническую эффективность рифаксими́на против *Enterotoxigenic E. coli* (ЕТЕС) и *Enteroaggregative E. coli* (ЕАЕС). Эти бактерии являются преимущественно ответственными за возникновение диареи путешественника у людей, путешествующих в страны Средиземноморья или тропические и субтропические регионы.

#### **Фармакокинетика**



### *Поглощение*

Фармакокинетические исследования на крысах, собаках и людях продемонстрировали, что после перорального применения рифаксимина в полиморфной модификации  $\alpha$  практически не всасывается (менее 1%). После повторного введения терапевтических доз рифаксимина у здоровых добровольцев и пациентов с поврежденной слизистой оболочкой кишечника (воспалительное заболевание кишечника), плазменные уровни были незначительными (менее 10 нг/мл). Клинически не актуальное увеличение системной абсорбции рифаксимина наблюдалось при приеме в течение 30 минут после завтрака с высоким содержанием жира.

### *Распределение*

Рифаксимин умеренно связывается с белками плазмы человека. В условиях *in vivo* среднее соотношение связывания с белками составляло 67,5% у здоровых субъектов исследования и 62% у пациентов с нарушением функции печени при применении рифаксимина.

### *Биотрансформация*

Выявление в фекальных экстрактах интактной молекулы рифаксимина подразумевает, что он не распадается и не метаболизируется при прохождении через желудочно-кишечный тракт.

В исследовании с использованием радио-меченного рифаксимина, выведение рифаксимина с мочой составляло 0,025% от введенной дозы, в то время как <0,01% дозы выводилось в качестве 25-дезацетилрифаксимина, единственного метаболита рифаксимина, который был идентифицирован у человека.

### *Выведение*

Исследование с использованием меченого рифаксимина дало основания предположить, что  $^{14}\text{C}$ -рифаксимин исключительно и практически полностью выделяется с калом (96,9% введенной дозы). Выведение с мочой  $^{14}\text{C}$ -рифаксимин не превышает 0,4% введенной дозы.

## Особые группы населения

### *Почечная недостаточность*

Не имеется никаких клинических данных по использованию рифаксимина у пациентов с нарушением функции почек.

### *Печеночная недостаточность*

Клинические исследования показали, что у пациентов с печеночной недостаточностью системное воздействие было выше, чем у здоровых добровольцев.

Несмотря на это, увеличение системного воздействия рифаксимина у лиц с печеночной недостаточностью следует интерпретировать в свете гастроинтестинального местного действия рифаксимина и его низкой системной биодоступности, а также имеющихся данных о безопасности рифаксимина у пациентов с циррозом печени.

Поэтому никакой корректировки дозы не рекомендуется, потому что рифаксимин действует локально.

### *Дети*

Фармакокинетика рифаксимина не была изучена у детей любого возраста.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Лечение желудочно-кишечных инфекций, вызываемых бактериями, чувствительными к рифаксимину, в том числе:

- острых желудочно-кишечных инфекций;
- диареи путешественников;
- синдрома избыточного роста микроорганизмов в кишечнике;
- вспомогательное лечение гипераммониемии;
- симптоматически неосложненного дивертикулита ободочной кишки;
- хронического воспаления кишечника.

Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Повышенная чувствительность к рифаксими́ну, другим рифамицинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата.

Кишечная непроходимость, в том числе частичная, или тяжелые язвенные поражения кишечника.

Рифаксимин противопоказан пациентам с диареей, сопровождающейся повышенной температурой или наличием крови в стуле.

### **БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ**

#### *Фертильность*

Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного воздействия на фертильность.

#### *Беременность*

Информация относительно применения рифамицина при беременности отсутствует либо чрезвычайно скудна.

Эксперименты на животных выявили преходящее воздействие препарата на процесс окостенения и скелетные изменения у плода. Клиническая значимость этих данных для человека не установлена.

В качестве меры предосторожности применение рифаксими́на во время беременности не рекомендуется.

#### *Кормление грудью*

Неизвестно, попадает ли рифаксимин или его метаболиты в грудное молоко.

Не исключается риск для ребенка, который находится на грудном вскармливании.

Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или отказаться/воздержаться от терапии рифаксими́ном с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

### **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

#### **Острые желудочно-кишечные инфекции и диарея путешественников**

Рекомендованная доза:

Взрослые и дети старше 12 лет:

одна таблетка 200 мг каждые 6-8 часов или две таблетки 200 мг каждые 12 часов;

#### **Синдром избыточного роста микроорганизмов в кишечнике**

Рекомендованная доза:

Взрослые и дети старше 12 лет:

две таблетки 200 мг каждые 8-12 часов;

#### **Адьювантная терапия гипераммониемии**

Рекомендованная доза:

Взрослые и дети старше 12 лет:

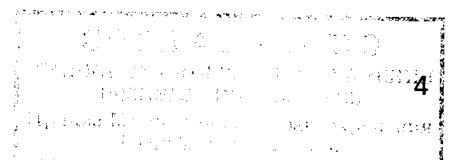
две таблетки 200 мг каждые 8 часов;

#### **Симптоматический неосложненный дивертикулез ободочной кишки**

Рекомендованная доза:

Взрослые и дети старше 12 лет:

две таблетки 200 мг каждые 12 часов;



**Хроническое воспаление кишечника**

Рекомендованная доза:

Взрослые и дети старше 12 лет:  
две таблетки 200 мг каждые 8-12 часов;

**Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах**

Рекомендованная доза:

Взрослые и дети старше 12 лет:  
две таблетки 200 мг каждые 12 часов;

Продолжительность лечения не должна превышать 7 дней и определяется клиническим состоянием пациентов. При необходимости повторный курс лечения следует проводить не ранее, чем через 20 - 40 дней. Общая продолжительность лечения определяется клиническим статусом.

**Способ применения.**

Препарат принимать внутрь, запивая одним стаканом воды.

Рифаксимин можно принимать независимо от приема пищи.

В случае пропуска дозы необходимо принять препарат как можно скорее, следующая доза должна быть принята в запланированное время. Не принимайте двойную дозу, чтобы восполнить забытую дозу.

**Люди пожилого возраста.**

Коррекция дозы не требуется, поскольку данные относительно безопасности и эффективности применения препарата "АЛЬФА НОРМИКС" молодыми и пожилыми пациентами не отличаются.

**Нарушение функции печени.**

Для пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

**Нарушение функции почек.**

Несмотря на то, что для пациентов с нарушением функций почек коррекция дозы не предполагается, при применении ими данного препарата следует проявить осторожность.

**Дети.**

Безопасность и эффективность применения рифаксимины у детей младше 12 лет не установлены.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ****Клинические исследования:**

В ходе двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований или клинических исследований фармакологического действия проводилось сравнение действия рифаксимины и плацебо, а также других антибиотиков, и были предоставлены количественные данные по безопасности.

*Примечание.* Большинство указанных побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, могут быть симптомами заболевания, по поводу которого назначалось лечение в период клинических исследований и о которых сообщается с такой же частотой у пациентов, получающих плацебо.

Опыт применения препарата в течение постмаркетингового периода.

В течение пострегистрационного периода сообщалось о новых нежелательных эффектах применения рифаксимины. Частота возникновения таких эффектов неизвестна (т.е. ее нельзя оценить на основании имеющихся данных).

По своей частоте побочные эффекты классифицируются следующим образом:

Очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1,000 - < 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10,000 - < 1/1,000$ ), очень редко ( $< 1/10,000$ ), частота не известна (частоту нельзя оценить на основании имеющихся данных).

Группы органов и систем, по классификации MedDRA	Часто	Нечасто	Частота не известна
Инфекционные и паразитарные заболевания		кандидоз, простой герпес, ринофарингит, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей	инфекция, вызванная клостридиями
Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы		лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения	тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы			анафилактические реакции, реакции повышенной чувствительности
Нарушения со стороны обмена веществ и расстройства питания		потеря аппетита, дегидратация	
Психические расстройства		патологические сновидения, подавленное настроение, бессонница, нервозность	
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение, головная боль	гипестезия, мигрень, парестезия, синусовая головная боль, сонливость	предобморочное состояние
Нарушения со стороны органов зрения		диплопия	
Нарушения со стороны органа слуха и ушного лабиринта		боль в ушах, вертиго	
Нарушения со стороны сердца		учащенное сердцебиение	
Нарушения со стороны сосудов		повышение артериального давления, приливы	

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		кашель, сухость в глотке, одышка, заложенность носа, боль в орофарингеальной области, ринорея	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	боль в животе, запор, позывы на дефекацию, вздутие, диарея, метеоризм, тошнота, рвота, тенезмы	боль в верхней части живота, асцит, сухость губ, диспепсия, нарушение моторики кишечника, появление слизи и крови в стуле, слизистый стул, твердый стул, нарушение вкуса	
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы		повышение уровня аспаратаминотрансферазы	несоответствующие норме результаты тестов функции печени
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		сыпь, кожные высыпания, включая экзантему, солнечная эритема <sup>1</sup>	ангионевротический отек, дерматит, эксфолиативный дерматит, экзема, эритема, зуд, пурпура, крапивница
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани		боль в спине, мышечные спазмы, мышечная слабость, миалгия, боль в шее	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		гематурия, глюкозурия, поллакиурия, полиурия, протеинурия	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		полименорея	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	лихорадка	астения, озноб, холодный пот, усиленная потливость, гриппоподобные симптомы, периферический отек, боль и дискомфорт	
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований			несоответствующее норме международное нормализованное отношение (МНО)

<sup>1</sup> Поскольку в полученном от исследователя сообщении говорится о побочном эффекте "солнечная эритема", то этот эффект следует рассматривать не как реакцию фоточувствительности в широком смысле, а как конкретно эффект "солнечная эритема".

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

В ходе клинических исследований с участием пациентов с диареей путешественников участники хорошо переносили дозы до 1 800 мг/сут при отсутствии тяжелых клинических признаков. Даже у пациентов с нормальной бактериальной флорой прием препарата в дозах до 2 400 мг/сут в течение 7 дней не привел к появлению клинически значимых симптомов, связанных с высокими дозами.

При случайной передозировке – лечение симптоматическое и поддерживающее.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Отсутствует опыт применения рифаксими́на пациентами, которые принимали другие антибактериальные препараты группы рифамицина для лечения бактериальной системной инфекции.

Данные *in vitro* показывают, что рифаксимин не ингибирует основные метаболизирующие препарат ферменты цитохрома Р-450 (СУР) (СУРs1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4). В индукционных исследованиях *in vitro* рифаксимин не вызывал индукцию СУР1A2 и СУР 2B6, но являлся слабым индуктором СУР3A4.

У здоровых испытуемых клинические исследования взаимодействия лекарственного средства показали, что рифаксимин существенно не влияет на фармакокинетику субстратов СУР3A4, однако, у пациентов с печеночной недостаточностью нельзя исключать, что рифаксимин может уменьшить воздействие субстратов СУР3A4 при сопутствующем применении (например, варфарин, противосудорожные средства, антиаритмические препараты, оральные контрацептивы) за счет более высокого системного воздействия в отношении здоровых добровольцев.

Сообщалось об уменьшении и увеличении международного нормализованного отношения у пациентов, получавших варфарин и которым назначили рифаксимин. Если необходимо совместное применение, следует тщательно контролировать международное нормализованное отношение при добавлении или прекращении лечения рифаксиминном.

Могут потребоваться коррекции дозы пероральных антикоагулянтов.

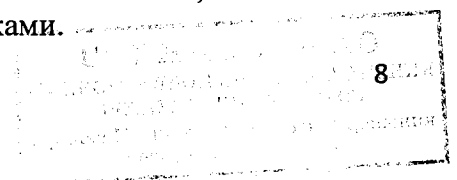
Исследование *in vitro* показало, что рифаксимин является умеренным субстратом Р-гликопротеина (Р-рр) и метаболизируется СУР3A4. Неизвестно, могут ли сопутствующие препараты, которые ингибируют СУР3A4, увеличить системное воздействие рифаксими́на.

У здоровых добровольцев одновременное применение разовой дозы циклоспорина (600 мг), мощного ингибитора Р-гликопротеина, с одной дозой рифаксими́на (550 мг) привело к 83-кратному и 124-кратному повышению средней максимальной концентрации (С<sub>max</sub>) и АUC<sub>∞</sub> рифаксими́на. Клиническое значение этого увеличения системного воздействия неизвестно.

Потенциал для межлекарственных взаимодействий, которые происходят на уровне систем транспортеров, оценивался *in vitro*, и эти исследования показывают, что клиническое взаимодействие между рифаксиминном и другими соединениями, которые подвергаются оттоку через Р-рр и другие транспортные белки (MRP2, MRP4, BCRP и BSEP) вряд ли возможно. Рифаксимин следует принимать не ранее чем через 2 часа после приема активированного угля.

## МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Клинические данные показали, что рифаксимин не является эффективным при лечении кишечных инфекций, вызванных инвазивными кишечными патогенами, такими как *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp. и *Shigella* spp., которые обычно вызывают диарею, лихорадку, кровь в стуле и высокую частоту стула. Следует прекратить применение рифаксими́на, если симптомы диареи ухудшаются или длятся более 48 часов, и необходимо рассмотреть альтернативную терапию антибиотиками.





Диарея, вызванная *Clostridiumdifficile*, отмечалась при применении практически всех антибактериальных средств, включая рифаксимин. Нельзя исключать потенциальную связь приема рифаксими́на с диареей, вызванной *Clostridiumdifficile*, или псевдомембранозным колитом.

Прием препарата Альфа Нормикс не оказывает воздействия на поведение и функциональные показатели организма.

Следует проявлять осторожность при необходимости совместного применения рифаксими́на и ингибиторов Р-гликопротеина, например, циклоспорина.

Пациентов следует проинформировать, что, несмотря на незначительную абсорбцию препарата (менее 1%), как и все производные рифамицина, рифаксимин может вызвать окрашивание мочи в красноватый цвет.

*Сообщалось о снижении и увеличении международного нормализованного отношения (в некоторых случаях с эпизодами кровотечения) у пациентов, получавших варфарин и которым назначили рифаксимин. Если необходимо совместное применение, следует тщательно контролировать международное нормализованное отношение при добавлении или прекращении лечения рифаксими́ном. Могут потребоваться коррекции дозы пероральных антикоагулянтов для поддержания желаемого уровня их антикоагуляционного действия(см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»).*

Печеночная недостаточность: хотя коррекции дозы не требуется, следует использовать с осторожностью у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

## **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ**

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях были зарегистрированы головокружение и сонливость, однако Альфа Нормикс оказывает минимальное воздействие на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

## **УПАКОВКА**

По 12 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из ПВХ/ ПЭ/ПВДХ-алюминий, упакованном в картонную пачку с инструкцией по медицинскому применению.

## **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

## **СРОК ГОДНОСТИ**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

## **УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

По рецепту врача

## **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ И ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

АЛЬФА ВАССЕРМАНН С.п.А., Италия

Виа Е. Ферми, 1 - 65020 Аланно (Пескара) – Италия , Тел.: +39-085-85-711.

Жалобы потребителей на качество лекарственного препарата, принимаются производителем.

