

**АЛЬФА НОРМИКС®  
(ALFA NORMIX®)**

RIFAXIMIN

зарегистрировано и произведено  
ALFA WASSERMANN S.p.A. (Италия)

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА**

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** розового цвета, круглые, двояковыпуклые.

**1 таб.**

рифаксимин (с полиморфной структурой альфа) ..... 200 мг

*Вспомогательные вещества:* карбоксиметилкрахмал натрия – 15 мг, глицерил пальмитостеарат – 18 мг, кремния диоксид коллоидный – 1 мг, тальк – 1 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 115 мг.

*Состав пленочной оболочки:* гипромеллоза – 5.15 мг, титана диоксид (E171) – 1.5 мг, динатрия эдетат – 0.02 мг, пропиленгликоль – 0.5 мг, железа оксид красный (E172) – 0.15 мг.

12 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

12 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

12 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

**Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь** оранжевого цвета, с запахом и вкусом вишни (дикой черешни).

**5 мл готовой сусп.**

**1 фл.**

рифаксимин (с полиморфной структурой альфа) ..... 100 мг ..... 1.2 г

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая – 70 мг, кармеллоза натрия – 710 мг, пектин – 780 мг, каолин – 4.002 г, натрия сахаринат – 60 мг, натрия бензоат – 36 мг, сахароза – 17.28 г, ароматизатор вишневый (дикой черешни) – 240 мг.

60 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерной чашечкой – пачки картонные.

**Номер и дата регистрации:**

ЛС-001993 от 31.08.10

ЛС-001994 от 31.08.10

**Код АТХ:** A07AA11

**Клинико-фармакологическая группа:**

Антибиотик группы рифамицина

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

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 уменьшает:

- 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 участвовать в воспалении внутри и вокруг дивертикулярного мешка и возможно играют ключевую роль в развитии симптомов и осложнений дивертикулярной болезни;
- интенсивность антигенного стимула, 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 рифаксимицину 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 рифаксимицином 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 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 *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*,

нехолерных вибрионов, *Plesiomonas spp.*, *Aeromonas spp.*, и *Campylobacter spp.* МПК90 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 приеме внутрь (менее 1%). При повторном применении у здоровых добровольцев и у пациентов с поврежденной слизистой оболочкой кишечника, при воспалительных заболеваниях 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*

Рифаксими́н умеренно связывается с белками плазмы. Связь с белками у здоровых добровольцев составляет 67.5%, а у пациентов с печеночной недостаточностью 62%.

##### *Выведение*

Выводится из организма в неизменном виде кишечником (96.9% от принятой дозы), так как не подвергается деградации и метаболизму при прохождении через ЖКТ. Обнаруживаемый с помощью меченых изотопов в моче, рифаксими́н составляет не более 0,025% от принятой внутрь дозы. Менее 0,01% от дозы выводится почками в виде 25-дезацетилрифаксими́на, единственного метаболита рифаксими́на, идентифицированного у человека. Выведение почками <sup>14</sup>C рифаксими́на не превышает 0.4%.

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

##### *Фармакокинетика у особых групп пациентов*

Нет клинических данных о применении рифаксими́на при почечной недостаточности.

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.

Фармакокинетика рифаксими́на у детей не изучалась.

#### **ПОКАЗАНИЯ**

Лечение инфекций ЖКТ, вызываемых бактериями, чувствительными к рифаксими́ну, в т.ч.:

- острых желудочно-кишечных инфекций;
- диареи путешественников;
- синдрома избыточного роста микроорганизмов в кишечнике;
- при печеночной энцефалопатии;
- при симптоматическом неосложненном дивертикулезном заболевании ободочной кишки;
- при хроническом воспалении кишечника.

Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах.

#### **РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ**

Препарат принимают внутрь, запивая стаканом воды, независимо от приема пищи.

При **лечении диареи взрослым и детям старше 12 лет** назначают по 200 мг (1 таб. или 10 мл суспензии) каждые 6 ч. Лечение **диареи путешественника** не должно превышать 3 дней.

При **печеночной энцефалопатии взрослым и детям старше 12 лет** назначают по 400 мг (2 таб. или 20 мл суспензии) каждые 8 ч.

Для **профилактики послеоперационных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах взрослым и детям старше 12 лет** назначают по 400 мг (2 таб. или 20 мл суспензии) каждые 12 ч. Профилактику проводят за 3 дня до операции.

При синдроме избыточного бактериального роста **взрослым и детям старше 12 лет** назначают по 400 мг (2 таб.) каждые 8-12 ч.

При **симптоматическом неосложненном дивертикулезе** **взрослым и детям старше 12 лет** назначают по 200-400 мг (1-2 таб. или от 10 до 20 мл суспензии) каждые 8-12 ч.

При **хронических воспалительных заболеваниях кишечника** **взрослым и детям старше 12 лет** назначают по 200-400 мг (1-2 таб. или от 10 до 20 мл суспензии) каждые 8-12 ч.

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 приема.

Коррекция дозы у **пациентов пожилого возраста** и у **пациентов с печеночной и почечной недостаточностью** не требуется.

#### **Правила приготовления 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 следует 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 ( $< 1/100000$ ), неизвестно (частота не может быть установлена на основании имеющихся данных).

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто – ощущение сердцебиения, приливы крови к коже лица, повышение АД.

*Со стороны системы кроветворения:* нечасто – лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения; неизвестно – тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* неизвестно - анафилактические реакции, гиперчувствительность, анафилактический шок, отек гортани.

*Метаболические нарушения:* нечасто - снижение аппетита, дегидратация.

*Со стороны психики:* нечасто - патологические сновидения, депрессивное настроение, бессонница, нервозность.

*Со стороны ЦНС:* часто – головокружение, головная боль; нечасто – гипестезия, мигрень, парестезия, сонливость, боль в области пазух носа; неизвестно - предобморочное состояние, возбуждение.

*Со стороны органа зрения:* нечасто – диплопия.

*Со стороны внутреннего уха:* нечасто – боль в ухе, системное головокружение.

*Со стороны дыхательной системы:* нечасто – одышка, сухость в горле, заложенность носа, боль в ротоглотке, кашель, ринорея.

*Со стороны пищеварительной системы:* 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 ЖКТ, выделение слизи и крови со стулом, сухость губ, "твердый" стул, повышение активности АСТ, агеэзия; неизвестно – изменение печеночных функциональных тестов, изжога.

*Со стороны мочевыделительной системы:* нечасто – глюкозурия, полиурия, поллакиурия, гематурия, протеинурия.

*Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:* нечасто – сыпь, солнечный ожог; неизвестно – ангионевротический отек, аллергический дерматит, эксфолиативный дерматит, экзема, эритема, зуд, пурпура, крапивница, эритематозная сыпь, эритема ладоней, зуд половых органов.

*Со стороны костно-мышечной системы:* нечасто – боль в спине, спазм мышц, мышечная слабость, миалгия, боль в шее.

*Инфекции:* нечасто – кандидоз, простой герпес, назофарингит, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей; неизвестно – клостридиальная инфекция.

*Со стороны репродуктивной системы:* нечасто – полименорея.

*Общие реакции:* часто – лихорадка; нечасто – астения, боль и неприятные ощущения неопределенной локализации, озноб, холодный пот, гриппоподобные симптомы, периферические отеки, гипергидроз, отек лица, усталость.

*Со стороны лабораторных показателей:* изменение МНО.

#### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- диарея, сопровождающаяся лихорадкой и жидким стулом кровью;
- кишечная непроходимость (в т.ч. частичная);
- тяжелое язвенное поражение кишечника;
- детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- наследственная непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы, недостаточность сахаразы-изомальтазы (для лекарственной формы гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь);
- повышенная чувствительность к рифаксимины или другим рифамицинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата.

*С осторожностью:* почечная недостаточность, одновременное применение с пероральными контрацептивами.

## БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о применении препарата Альфа Нормикс® при беременности весьма ограничены. Исследования на животных показали преходящее влияние рифаксими́на на оссификацию и строение скелета у плода. Клиническая значимость этих результатов неизвестна.

Применение препарата Альфа Нормикс® при беременности не рекомендуется.

Неизвестно, проникает ли рифаксимин в грудное молоко. Нельзя исключить риска для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Для решения вопроса о продолжении приема рифаксими́на в период грудного вскармливания необходимо оценить соотношение риска для ребенка и пользы для матери.

## 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 ч. 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 рифаксими́на совместно с другими рифамицинами отсутствует.

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

Вследствие влияния препарата Альфа Нормикс® на кишечную флору, эффективность пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, может снизиться после его приема. Рекомендуется применять дополнительные меры контрацепции при приеме препарата Альфа Нормикс®, особенно, если содержание эстрогенов в пероральных контрацептивах менее 50 мкг.

Прием препарата Альфа Нормикс® возможен не ранее, чем через 2 ч после приема 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.

*Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению 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.

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

По данным клинических исследований у пациентов с диареей путешественника дозы рифаксими́на до 1800 мг/сут хорошо переносились. Даже у пациентов с нормальной бактериальной флорой кишечника рифаксимин в дозе до 2400 мг/сут в течение 7 дней не вызывал неблагоприятных симптомов.

При случайной передозировке показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

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, противоиаритмические, противосудорожные и т.д.) при одновременном применении с ними, так как при печеночной недостаточности имеет более высокую системную экспозицию по сравнению со здоровыми добровольцами.

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 Р-гликопротеин и/или CYP3A4 при одновременном применении с ним. Потенциальные взаимодействия рифаксими́на с другими лекарственными средствами, которые подвергаются выведению из клетки с помощью Р-гликопротеина или других транспортных белков (MDR1, MRP2, MRP4, BCRP, BSEP), маловероятны.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ**

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.  
Срок годности приготовленной суспензии – 7 дней при комнатной температуре не выше 30°C.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

Препарат отпускается по рецепту.

**АЛЬФА ВАССЕРМАНН ООО**  
115114 Москва, Дербеневская наб. 11  
корп. А, сектор 2, эт. 2  
Тел.: (495) 913-68-39