

Состав

действующее вещество: рифаксимин;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 200 мг рифаксимины;

вспомогательные вещества: натрия крахмала (тип А), глицерина дистеарат, кремния диоксид коллоидный, тальк, целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), трилон Б, пропиленгликоль, железа оксид красный (Е 172).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: розовые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, применяемые при кишечных инфекциях. Антибиотики. Рифаксимин.
Код АТХ А07А А11.

Фармакодинамика

Препарат Альфа Нормикс содержит действующее вещество рифаксимин в полиморфной форме α . Рифаксимин - антибиотик широкого спектра действия, который является полусинтетическим производным рифамицина SV. Подобно другим рифамицинам, он необратимо связывает β -субъединицы ДНК-зависимой РНК-полимеразы бактерий и таким образом ингибирует синтез бактериальных РНК и белков. Это необратимое связывание с ферментом приводит к бактерицидному действию рифаксимины в отношении чувствительных бактерий.

Рифаксимин обладает широким спектром антимикробного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, вызывающих кишечные инфекции.

Широкий спектр антибактериального действия рифаксимины приводит к уменьшению в кишечнике количества патогенных бактерий, вызывающих некоторые заболевания или привлеченные к их патогенезу.

Рифаксимин может уменьшать:

- выработка бактериями аммиака и других токсичных соединений, происходит при патогенезе и развития клинических симптомов печеночной энцефалопатии при тяжелых заболеваниях печени с расстройствами детоксикационной функции;
- гиперпролиферацию бактерий при синдроме избыточного роста кишечных бактерий
количество бактерий в кишечных дивертикулах, которые могут вызвать интрата перидивертикулярне воспаление и, вероятно, существенно влиять на развитие симптомов и осложнений дивертикулеза;
- антигенные стимулы, которые при наличии генетически обусловленных дефектов иммунорегуляции и/или барьерной функции слизистой оболочки кишечника могут провоцировать или поддерживать хроническое воспаление кишечника;
- риск инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах.

Механизм резистентности

Развитие резистентности к рифаксими́на обусловлен, в первую очередь, оборотной хромосомной одноступенчатой перестройкой гена *groV*, кодирующий бактериальную РНК-полимеразу. Распространенность резистентности среди бактерий, выделенных у пациентов с диареей путешественников, очень низкая.

Клинические исследования, изучали изменения чувствительности кишечной флоры у пациентов с диареей путешественников во время 3-дневного курса лечения рифаксими́на, не смогли выявить резистентных к лекарственному средству грамположительных (например, энтерококки) или грамотрицательных (*E.coli*) микроорганизмов.

Развитие резистентности в нормальной кишечной бактериальной флоре исследовался при приеме повторных высоких доз рифаксими́на здоровыми добровольцами и пациентами с воспалительным заболеванием кишечника. Во время исследования развились штаммы, резистентные к рифаксими́на, но они были нестабильными но не колонизировали желудочно-кишечный тракт и не вытесняли штаммы, чувствительные к действию рифаксими́на. После прекращения лечения штаммы быстро исчезли.

Доклинические и клинические данные позволяют предположить, что лечение рифаксими́на пациентов-носителей *Mycobacterium tuberculosis* и *Neisseria meningitidis* НЕ приводит к развитию резистентности к рифампицину.

Чувствительность

Рифаксимин является антибактериальным агентом, не имеет способности абсорбироваться. Результаты тестирования чувствительности *in vitro* нельзя использовать для надежной установки чувствительности или резистентности бактерий к действию рифаксими́на. В настоящее время данных для установления клинической предельной чувствительности к рифаксими́ну недостаточно.

В условиях *in vitro* оценивалось действие рифаксими́на на различные патогены, вызывающие диарею путешественников в 4 различных регионах мира, а именно на ЕТЕС (энтеротоксигенные *E.coli*), ЕАЕС (энтероагрегативная *E.coli*), *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Non- V. cholerae vibrios*, *Plesiomonas spp.*, *Aeromonas spp.*, *Campylobacter spp.* Значение МИС90 (минимальная ингибирующая концентрация) для выделенных бактериальных образцов, которое составило 32 мкг/мл, легко достигается в просвете кишечника из-за высоких концентраций рифаксими́на в кале.

Благодаря очень низкой абсорбции из желудочно-кишечного тракта рифаксимин в полиморфной форме α действует местно в просвете кишечника и клинически эффективен против инвазивных патогенов, даже в случае чувствительности этих бактерий к нему в условиях *in vitro*.

Клиническая эффективность

Клинические исследования лечения пациентов с диареей путешественников показали клиническую эффективность рифаксими́на по ЕТЕС (энтеротоксигенные *E.coli*) и ЕАЕС (энтероагрегативная *E.coli*). Эти бактерии преимущественно являются причиной диареи путешественников у лиц, путешествующих в средиземноморских странах или тропических или субтропических регионах.

Педиатрическая группа пациентов

Было проведено 9 исследований эффективности применения рифаксими́на при лечении диареи бактериального происхождения (что было подтверждено до, во время или после лечения), в которых среди 371 участника преимущественно в возрасте от 2 лет 233 ребенка принимали рифаксимин.

Как отдельные исследования, так и метаанализ их результатов указывают на наличие положительного ответа на применение рифаксими́на для лечения острой диареи при подтверждении или при подозрении, что она вызвана неинвазивными бактериями, чувствительными к рифаксими́ну, такими как *E.coli*.

В этих ограниченных клинических исследованиях у детей в возрасте от 6 до 12 лет чаще всего применяли дозу 20 - 30 мг рифаксими́на/кг/сут, которую

разделяли на 2 - 4 приема.

Фармакокинетика

Абсорбция

Результаты фармакокинетических исследований показали практическое отсутствие абсорбции рифаксими́на в полиморфной форме α (менее 1%) после перорального приема. В сравнительных фармакокинетических исследованиях было показано, что абсорбция других полиморфных форм рифаксими́на больше, чем абсорбция полиморфной формы α .

После применения терапевтических доз препарата как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с пораженной слизистой оболочкой кишечника (пациенты с язвенным колитом или болезнью Крона) уровне рифаксими́на в плазме крови были очень низкими (менее 10 нг/мл).

При применении рифаксими́на в течение 30 минут после употребления пищи с высоким содержанием жира наблюдалось клинически незначительное увеличение системной абсорбции рифаксими́на.

Распределение

Рифаксимин умеренно связывается с белками плазмы крови человека. В условиях *in vivo* средняя степень связывания рифаксими́на с белками составил 67,5% у здоровых добровольцев и 62% у пациентов с поражением печени.

Метаболизм

В исследованиях было показано, что рифаксимин не метаболизируется при прохождении через желудочно-кишечный тракт.

Было установлено, что с мочой выводится 0,025% введенной дозы рифаксими́на и менее 0,01% метаболизируется до 25-дезацетилрифаксими́ну - единственного идентифицированного метаболита рифаксими́на у человека.

Вывод

Результаты исследования по радиоактивно меченым рифаксими́на позволяют предположить, что он почти исключительно и полностью выводится с фекалиями (96,9% введенной дозы). Мочевыводя меченого рифаксими́на не превышает 0,4% введенной дозы.

Линейность/нелинейность

Считается, что скорость и степень системного действия рифаксими́на у человека характеризуется нелинейной дозозависимой кинетикой, что согласуется с возможностью ограничения абсорбции скоростью растворения рифаксими́на.

Педиатрическая группа пациентов

Фармакокинетические параметры рифаксими́на у пациентов педиатрической группы любого возраста не изучались.

Показания

- Желудочно-кишечные инфекции, вызванные бактериями, чувствительными к рифаксими́ну, такие как острые желудочно-кишечные инфекции и диарея путешественников;
- синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке;
- печеночная энцефалопатия;
- дивертикулярная болезнь кишечника (дивертикулит) в стадии обострения и хроническое воспаление кишечника;
- профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к рифаксими́ну, другим производным рифамицина или к любым из вспомогательных веществ препарата; реакции гиперчувствительности включают эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек и анафилаксии;
- непроходимость кишечника;
- тяжелые язвенные поражения кишечника.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Опыт одновременного применения рифаксими́на с другими антибактериальными средствами группы рифамицина для лечения системных бактериальных инфекций отсутствует.

Данные исследований *in vitro* свидетельствуют, что рифаксими́н не ингибируется основными ферментами системы цитохрома P450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4), которые отвечают за метаболизм лекарственных средств. В исследованиях индукции *in vitro* рифаксими́н не вызывало индукцию CYP1A2 и CYP2B6, но выступал слабым индуктором изофермента CYP3A4 цитохрома P450.

В клинических исследованиях лекарственных взаимодействий с участием здоровых добровольцев было показано, что рифаксимин существенно не влияет на фармакокинетику субстратов фермента CYP3A4. Однако у пациентов с поражением печени нельзя исключать вероятность того, что рифаксимин может уменьшать эффективность одновременно применяемых субстратов фермента CYP3A4 (например варфарина, противоэпилептических и антиаритмических средств и пероральных контрацептивов), что обусловлено увеличением системного действия рифаксими́на у таких пациентов по сравнению со здоровыми добровольцами.

При назначении рифаксими́на пациентам, принимающим варфарин, сообщалось как об уменьшении, так и об увеличении показателя международного нормализованного соотношения. Если такое совместное назначение необходимо, следует проводить тщательный мониторинг международного нормализованного соотношения при добавлении или отмене рифаксими́на. Может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов.

Результаты исследования *in vitro* позволяют предположить, что рифаксимин является субстратом с умеренной родством с гликопротеином-P (P-gp) и что он метаболизируется с участием фермента CYP3A4. Неизвестно, может увеличивать системное действие рифаксими́на одновременное применение с препаратами, которые ингибируют CYP3A4.

У здоровых добровольцев одновременное применение разовой дозы 600 мг циклоспорина, который является сильным ингибитором гликопротеина-P, и разовой дозы 550 мг рифаксими́на приводило к 83-кратного и 124-кратного увеличения средних значений C_{max} и AUC_{∞} для рифаксими́на. Клиническое значение этого роста системного действия неизвестно.

В исследованиях *in vitro* изучали потенциал лекарственных взаимодействий, происходящих на уровне транспортных систем; результаты этих исследований позволяют предположить, что клинические взаимодействия между рифаксими́на и другими соединениями, которые выводятся с участием P-gp и других транспортных белков (MRP2, MRP4, BCRP и BSEP), маловероятны.

В случае одновременного применения рифаксимин следует принимать минимум через 2 часа после приема активированного угля.

Особенности применения

Клинические данные указывают на то, что рифаксимин неэффективен при лечении кишечных инфекций, вызванных инвазивными кишечными микроорганизмами, такими как *Campylobacter jejuni*, *Salmonella spp.* и *Shigella*

spp., которые обычно вызывают диарею, сопровождающееся лихорадкой, кровянистыми и очень частыми испражнениями. Если симптомы диареи ухудшаются или не улучшаются в течение 48 часов, прием препарата следует отменить и назначить альтернативную антимикробную терапию.

Почти для всех антибиотиков, включая рифаксимин, сообщалось о случаях диареи, вызванной *Clostridium difficile* (CDAD). Потенциальная связь лечения рифаксимином с CDAD и псевдомембранозным колитом нельзя исключать.

Рифаксимин следует назначать с осторожностью одновременно с ингибиторами гликопротеина-Р, такими как циклоспорин.

Несмотря на незначительную абсорбцию, рифаксимин подобно другим производным рифамицина может окрашивать мочу в красный цвет, о чем следует предупредить пациентов.

При назначении рифаксимином пациентам, принимающим варфарин, сообщалось как об уменьшении, так и об увеличении показателя международного нормализованного соотношения (что сопровождалось явлениями кровотечения в некоторых случаях). Если такое совместное назначение необходимо, следует проводить тщательный мониторинг международного нормализованного соотношения при добавлении или отмене рифаксимином. Для поддержания желаемого уровня антикоагуляции может потребоваться корректировка дозы пероральных антикоагулянтов.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Если во время лечения наблюдается головокружение или сонливость, следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Данные по применению рифаксимином беременными женщинами отсутствуют. В исследованиях не было выявлено непосредственного или косвенного вредного воздействия рифаксимином на фертильность животных.

В качестве меры пресечения применения рифаксимином в период беременности не рекомендуется.

Неизвестно, проникают рифаксимин и его метаболиты в грудное молоко, поэтому нельзя исключать риска для младенцев, находящихся на грудном

вскармливания. Итак, в период кормления грудью следует принять решение о прекращении или грудного кормления или применения препарата, учитывая при этом пользу грудного вскармливания для ребенка и необходимость лечения для матери.

Способ применения и дозы

Взрослые и дети старше 12 лет: от 1 таблетки 3 раза в сутки до 2 таблеток 2 - 3 раза в сутки (соответствует суточной дозе 600 - 1200 мг рифаксимины).

Продолжительность лечения не должна превышать 7 дней и зависит от клинического ответа на лечение. Повторный курс лечения можно проводить с перерывом продолжительностью 20 - 40 дней.

Применяемые дозы и частота приема могут быть изменены по рекомендации врача.

Способ применения

Принимать перорально, запивая стаканом воды. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Отдельные группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Поскольку различий в безопасности и эффективности рифаксимины при применении молодыми пациентами и пациентами пожилого возраста нет, при назначении препарата пациентам пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Пациенты с поражением печени

Имеющиеся клинические данные указывают на увеличение системного действия рифаксимины у пациентов с поражением печени по сравнению со здоровыми добровольцами. Несмотря на это, увеличение системного действия рифаксимины у пациентов с поражением печени следует рассматривать с учетом местного действия рифаксимины в желудочно-кишечном тракте и его низкой системной биодоступности, а также имеющихся данных по безопасности при применении рифаксимины у пациентов с циррозом печени. Итак, благодаря местной действия корректировки дозы рифаксимины таким пациентам не рекомендуется.

Пациенты с поражением почек

Клинические данные применения рифаксими́на у пациентов с поражением почек отсутствуют. Хотя для таких пациентов изменения дозы не предвидится, пациентам с поражением почек препарат следует назначать с осторожностью.

Дети

Поскольку эффективность, дозировка и безопасность применения рифаксими́на при лечении детей в возрасте до 12 лет не были установлены, рекомендации по дозировке препарата для таких пациентов отсутствуют.

Передозировка

В клинических исследованиях у пациентов с диареей путешественников дозы рифаксими́на до 1800 мг/сут переносились без развития каких-либо тяжелых клинических проявлений. Прием пациентов и здоровых добровольцев доз до 2400 мг рифаксими́на в сутки течение 7 дней не приводил к любым значимым клиническим симптомам, связанных с применением высоких доз.

В случае передозировки рекомендуется проведение симптоматического и поддерживающего лечения.

Побочные реакции

Клинические исследования: при двойных слепых контролируемых исследованиях и исследованиях клинической фармакологии, в которых рифаксимин сравнивали с плацебо или антибиотиками, были получены результаты, позволяющие количественно оценить частоту развития побочных реакций.

Примечание. Большинство указанных побочных реакций (в частности расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта) также могут быть симптомами основного заболевания; в клинических исследованиях они наблюдались с той же частотой, что и при приеме плацебо.

Послерегистрационный опыт: во время постмаркетинговых исследований применения рифаксими́на дополнительно сообщалось о нижеприведенные побочные реакции, частота развития которых неизвестна (нельзя установить на основании имеющихся данных).

Побочные реакции, развитие которых по меньшей мере возможно связан с рифаксими́на, классифицированные в соответствии с классами систем органов, а также частоты следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); единичные ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$); редкие ($<1/10000$); частота неизвестна (частоту нельзя установить на основании

имеющихся данных).

Инфекции и инвазии

Редко: кандидоз, герпетическая инфекция, назофарингит, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей.

Частота неизвестна: клостридиальная инфекция.

Со стороны кровяной и лимфатической систем

Редко: лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения.

Частота неизвестна: тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: анафилактические реакции, реакции гиперчувствительности.

Расстройства метаболизма и питания

Редко: снижение аппетита, дегидратация.

Психические расстройства

Редко: аномальный сон, депрессивное настроение, бессонница, нервозность.

Со стороны нервной системы

Часто: головокружение, головная боль.

Редко: гипестезия, мигрень, парестезии, головная боль в области придаточных пазух носа, сонливость.

Частота неизвестна: предобморочное состояние.

Со стороны органа зрения

Редко: диплопия.

Со стороны органа слуха и внутреннего уха

Редко: боль в ушах, вертиго.

Сердечные расстройства

Редко: учащенное сердцебиение.

Сосудистые расстройства

Редко: повышение артериального давления, приливы.

Дыхательные торакальные и медиастинальные расстройства

Редко: кашель, сухость в горле, одышка, заложенность носа, орофарингеальный боль, ринорея.

Желудочно-кишечные расстройства

Часто: боль в животе, запор, внезапные позывы к дефекации, диарея, метеоризм, чувство растяжения в животе, тошнота, рвота, ректальные тенезмы.

Редко: боль в верхней части брюшной полости, асцит, сухость губ, диспепсия, желудочно-кишечного сократимости, твердые испражнения, стул с кровью или слизью, расстройства вкусовых ощущений.

Гепатобилиарные системы

Редко: повышение уровня АсАТ.

Частота неизвестна: отклонения в лабораторных параметрах функции печени.

Со стороны кожи и подкожной ткани

Редко: сыпь, крапивница и сыпь, солнечные ожоги (имеется в виду не светочувствительность, а именно солнечные ожоги).

Частота неизвестна: ангионевротический отек, эксфолиативный дерматит, дерматит, экзема, эритема, зуд, пурпура, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

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

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: кровь в моче, гликозурия, поллакиурия, полиурия, протеинурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Редко: полименорея.

Общие нарушения и реакции в месте введения

распространены: повышение температуры.

Редко: астенические состояния, простуда, холодный пот, гипергидроз, гриппоподобный синдром, периферический отек, боль и чувство дискомфорта.

Другие

Частота неизвестна: отклонения значений международного нормализованного соотношения.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Не требует особых условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 12 таблеток в блистере, по 1 блистеру в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Альфасигма С.п.А./Alfasigma S.p.A.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Виа Энрико Ферми 1, 65020 Аланна (Пескара), Италия/Via Enrico Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).