

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

от «___» _____ 202__ г.
№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Альфа Нормикс

Международное непатентованное название

Рифаксимин

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Противодиарейные, кишечные противовоспалительные / противомикробные препараты. Кишечные противомикробные препараты. Антибактериальные препараты. Рифаксимин.

Код АТХ: А07АА11

Показания к применению

- острые и хронические кишечные инфекции, вызванные грамположительными и грамотрицательными бактериями; диарейный синдром;
- диарея, вызванная нарушением равновесия микробной флоры кишечника (летняя диарея, диарея путешественников, энтероколит);
- пред- и послеоперационная профилактика инфекционных осложнений при оперативных вмешательствах на желудочно-кишечном тракте;
- вспомогательное средство в лечении гипераммониемии.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу рифаксимину, рифамицинам или любому из вспомогательных веществ рифамицинам или любому из вспомогательных веществ;

- случаи кишечной непроходимости, в том числе частичной непроходимости, тяжелые язвенные поражения кишечника;
- диарея, осложненная лихорадкой или наличием крови в стуле.

Необходимые меры предосторожности при применении

Применение рифаксими́на следует прекратить, если симптомы диареи ухудшаются или сохраняются более 48 часов, и следует рассмотреть альтернативную терапию антибиотиками.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Опыт применения рифаксими́на одновременно с другими антибактериальными препаратами группы рифамицина, применяющимися для лечения системных бактериальных инфекций, отсутствует.

Данные исследований *in vitro* свидетельствуют, что рифаксимин не ингибирует основные ферменты цитохрома P450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4), отвечающие за метаболизм лекарственных препаратов. В исследованиях индукции *in vitro* рифаксимин не вызывал индукцию CYP1A2 и CYP2B6, но служил слабым индуктором изофермента CYP3A4 цитохрома P450.

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

При назначении рифаксими́на пациентам, принимающим варфарин, сообщалось как о снижении, так и увеличении значения международного нормализованного отношения. Если такое совместное применение необходимо, следует проводить тщательный мониторинг значения международного нормализованного отношения, добавляя или отменяя рифаксимин. Может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов.

Результаты исследования *in vitro* позволяют предположить, что рифаксимин является субстратом с умеренным сродством к гликопротеину-P (P-gp) и что он метаболизируется при участии фермента CYP3A4. Неизвестно, может ли усиливать системное действие рифаксими́на одновременный прием с препаратами, ингибирующими CYP3A4.

У здоровых добровольцев одновременный прием разовой дозы 600 мг циклоспорина, являющегося сильным ингибитором гликопротеина-P, и разовой дозы 550 мг рифаксими́на приводил к 83-кратному и 124-кратному

увеличению значений C_{\max} и AUC_{∞} для рифаксими́на. Клиническое значение такого усиления системного действия неизвестно.

В исследованиях *in vitro* изучался потенциал лекарственных взаимодействий, происходящих на уровне транспортных систем. Результаты этих исследований позволяют предположить, что клинические взаимодействия между рифаксими́ном и другими соединениями, которые выводятся при участии P-gp и других транспортных белков (MRP2, MRP4, BCRP и BSEP), маловероятны.

В случае одновременного применения рифаксими́на следует принимать, по меньшей мере, через 2 часа после приема активированного угля.

Специальные предупреждения

Лекарственный препарат Альфа Нормикс содержит меньше 1 ммоль (23 мг) натрия в таблетке, т. е. он практически не содержит натрия.

Клинические данные свидетельствуют о том, что рифаксими́н неэффективен при лечении кишечных инфекций, вызванных инвазивными кишечными патогенами, такими как *Campylobacter jejuni*, *Salmonella spp.* и *Shigella spp.*, которые обычно вызывают диарею, сопровождающуюся лихорадкой, кровянистым и частым стулом.

Применение рифаксими́на следует прекратить, если симптомы диареи ухудшаются или сохраняются более 48 часов, и следует рассмотреть альтернативную терапию антибиотиками.

Почти для всех антибиотиков, включая рифаксими́н, сообщалось о случаях диареи, вызванной *Clostridium difficile* (CDAD). Нельзя исключать возможную связь лечения рифаксими́ном с CDAD или псевдомембранозным колитом.

Пациенты должны быть проинформированы о том, что несмотря на незначительную абсорбцию препарата (менее 1%), рифаксими́н, как и все производные рифамицина, может вызывать окрашивание мочи в красноватый цвет.

При назначении рифаксими́на пациентам, принимающим варфарин, сообщалось как о снижении, так и увеличении значения международного нормализованного отношения (что сопровождалось кровотечениями в некоторых случаях). Если такое совместное применение необходимо, следует проводить тщательный мониторинг значения международного нормализованного отношения, добавляя или отменяя рифаксими́н. Для поддержания желаемого уровня антикоагулянтов может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов.

Пациенты с нарушением функции почек

Клинические данные о применении рифаксими́на пациентами с нарушением функций почек отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени

Имеющиеся клинические данные указывают на увеличение системного действия рифаксими́на у пациентов с нарушением функций печени по сравнению со здоровыми лицами. Увеличение системного действия рифаксими́на у лиц с нарушением функции печени следует рассматривать с учетом местного действия рифаксими́на в желудочно-кишечном тракте и его низкой системной биодоступности, а также имеющихся данных по безопасности при применении рифаксими́на у пациентов с циррозом печени.

Следовательно, благодаря местному действию коррекция дозы рифаксими́на не рекомендуется.

Применение в педиатрии

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

Во время беременности или лактации

Данные о применении рифаксими́на беременными женщинами отсутствуют или ограничены.

В качестве меры предосторожности применение рифаксими́на во время беременности не рекомендуется, за исключением случаев крайней необходимости и под непосредственным наблюдением врача с учетом оценки соотношения польза / риск.

Неизвестно, выделяется ли рифаксими́н или его метаболиты в грудное молоко человека. Поэтому риска для детей, находящихся на грудном вскармливании, исключить нельзя. Следует принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо о прекращении / приостановке терапии рифаксими́ном, учитывая преимущества грудного вскармливания для ребенка и терапии – для матери.

Фертильность

В исследованиях на животных не было установлено прямого или опосредованного вредного влияния на мужскую или женскую фертильность.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Рифаксими́н оказывает незначительное влияние на способность пациентов управлять автотранспортом и работать с механизмами.

Если во время лечения препаратом наблюдаются головокружение или сонливость, рекомендуется избегать управления автомобилем или работы с механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Лечение диареи

Взрослым и детям старше 12 лет назначают по одной таблетке рифаксими́на 200 мг каждые 6 часов.

Пред- и послеоперационное лечение

Взрослым и детям старше 12 лет назначают по две таблетки по 200 мг (соответствует 400 мг рифаксимины) каждые 12 часов.

Вспомогательное лечение гипераммониемии

Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 2 таблетки по 200 мг (соответствует 400 мг рифаксимины) каждые 8 часов.

Дети

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

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста фармакокинетика рифаксимины не изучалась.

Регулирование дозы проводить не нужно, поскольку безопасность и эффективность рифаксимины не отличаются для пожилых и более молодых пациентов.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени регулирование дозы проводить не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Хотя для таких пациентов регулирование дозы не требуется, при назначении препарата пациентам с нарушением функции почек следует соблюдать осторожность.

Метод и путь введения

Принимать внутрь, запивая стаканом воды. Рифаксимин можно принимать независимо от приема пищи.

Длительность лечения

Схема лечения определяется врачом индивидуально в зависимости от состояния пациента и полученных лабораторных данных.

В зависимости от рекомендаций врача эти дозы могут быть изменены по количеству и частоте.

Если не предписано иное, курс лечения не должен превышать 7 дней.

При необходимости курс лечения следует повторить не ранее, чем через 20-40 дней.

Меры, которые необходимо предпринять в случае передозировки

В клинических исследованиях лечения пациентов, страдающих диареей путешественников, применение дозы до 1800 мг в день переносилось без развития каких-либо тяжелых клинических проявлений. Даже у пациентов с нормальной бактериальной кишечной флорой прием рифаксимины в дозах до 2400 мг в день на протяжении 7 дней не вызывал каких-либо значимых клинических симптомов, связанных с приемом высоких доз.

В случае случайной передозировки рекомендуется симптоматическое лечение и поддерживающая терапия. Сразу после приема таблеток может быть полезным опорожнение желудка.

Описание нежелательных реакций

Большинство побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, могут быть симптомами основного заболевания.

В постмаркетинговом периоде применения рифаксимина были выявлены дополнительные побочные эффекты, частота которых не может быть установлена на основании имеющихся данных.

Побочные действия классифицированы согласно частоте и системам органов следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Часто

- головокружение, головная боль
- запор, абдоминальная боль, чувство растяжения в брюшной полости, диарея, метеоризм, тошнота, ректальные тенезмы, внезапные позывы к дефекации, рвотные симптомы
- повышение температуры

Нечасто

- кандидоз, герпес простой (herpes simplex), назофарингит, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей
- лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения
- снижение аппетита, дегидратация
- бессонница, нарушение сна, подавленное настроение, нервозность
- мигрень, гипестезия, парестезия, синусовая головная боль, сонливость
- диплопия
- вертиго, боль в ушах
- учащенное сердцебиение
- повышение артериального давления, приливы
- одышка, заложенность носа, сухость в горле, орофарингеальная боль, кашель, ринорея
- асцит, диспепсия, расстройства желудочно-кишечной моторики, боль в верхней части брюшной полости, испражнения с кровью или слизью, твердые испражнения, сухость губ, нарушения вкуса
- повышение уровня аспартат-аминотрансферазы
- сыпь, кожные высыпания и экзантема, солнечный ожог¹
- боль в пояснице, мышечная слабость, мышечный спазм, боль в шее, миалгия
- кровь в моче, гликозурия, полакиурия, полиурия, протеинурия
- полименорея
- астеническое состояние, озноб, холодный пот, боль и дискомфорт, периферический отек, гриппоподобный синдром, гипергидроз

Частота неизвестна

- клостридиальная инфекция
- тромбоцитопения
- анафилактические реакции, гиперчувствительность
- предобморочное состояние

- отклонения в лабораторных показателях печеночной функции
- ангионевротический отек, дерматит, эксфолиативный дерматит, экзема, эритема, пурпура, прурит, крапивница

Другие

Частота неизвестна: отклонение в значениях международного нормализованного отношения.

¹ Поскольку исследователь сообщил «солнечный ожог», это считается действительно солнечным ожогом, а не реакциями светочувствительности.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>.

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество – рифаксимин 200 мг,

вспомогательные вещества: натрия крахмала гликолат, глицерина дистеарат, кремния диоксид коллоидный, тальк, целлюлоза микрокристаллическая,

состав оболочки Opadry OY-S-34907: гипромеллоза, титана диоксид (E171), динатрия эдетат, пропиленгликоль, железа оксид красный (E172).

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

Форма выпуска и упаковка

По 12 или 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной / полиэтиленовой / поливинилдихлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке (12 таблеток) или по 2 контурные ячейковые упаковки (14 таблеток) вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года.

Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Альфасигма С.п.А.

Виа Э. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия

тел.: + 39 08585711

Держатель регистрационного удостоверения

Альфасигма С.п.А., Болонья, Италия

тел.: + 39 0516489511

info.it@alfasigma.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей, претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «СОНА-ФАРМЕКСИМ»

Республика Казахстан, 050051, г. Алматы, пр. Достык, дом 240, офис 502

Телефон: +7 (727) 221 90 91

E-mail: safety@eastpharm.eu