

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
18.03.2014 № 193
Реєстраційне посвідчення
№ UA/9360/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
01.10.2015 № 636

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АЛЬФА НОРМІКС
(ALFA NORMIX®)

Склад:

діюча речовина: рифаксимін;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 200 мг рифаксиміну;

допоміжні речовини: натрію крохмальгліколят (тип А), гліцеролу дистеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), динатрію едетат, пропіленгліколь, заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: рожеві круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при кишкових інфекціях. Антибіотики. Рифаксимін. Код АТХ А07А А11.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат Альфа Нормікс містить діючу речовину рифаксимін у поліморфній формі α . Рифаксимін – це антибіотик широкого спектра дії, який є напівсинтетичним похідним рифаміцину SV. Подібно до інших рифаміцинів, він необоротно зв'язує β -субодиниці ДНК-залежної РНК-полімерази бактерій і таким чином інгібує синтез бактеріальних РНК і білків. Це необоротне зв'язування з ферментом зумовлює бактерицидну дію рифаксиміну по відношенню до чутливих бактерій.

Рифаксимін має широкий спектр протимікробної дії щодо грампозитивних та грамнегативних аеробних та анаеробних бактерій, що спричиняють кишкові інфекції.

Широкий спектр антибактеріальної дії рифаксиміну зумовлює зменшення у кишечнику кількості патогенних бактерій, що спричиняють деякі захворювання або залучені до їх патогенезу.

Препарат може зменшувати:

- вироблення бактеріями аміаку та інших токсичних сполук, що відбувається при патогенезі та розвитку клінічних симптомів печінкової енцефалопатії при тяжких захворюваннях печінки з розладами детоксикаційної функції;
- підвищену проліферацію бактерій при синдромі надмірного росту мікроорганізмів у кишечнику;
- кількість бактерій у кишкових дивертикулах, які можуть спричинити внутрішнє та зовнішнє запалення дивертикулу та, імовірно, суттєво впливати на розвиток симптомів та ускладнень дивертикульозу;
- антигенні стимули, які при наявності генетично зумовлених дефектів імунорегуляції та/або

бар'єрної функції слизової оболонки можуть провокувати або підтримувати хронічне запалення кишечника;

- ризик інфекційних ускладнень при колоректальних хірургічних втручаннях.

Механізм резистентності

Розвиток резистентності до рифаксиміну зумовлений, в першу чергу, оборотною хромосомною перебудовою гена *rfoB*, який кодує бактеріальну РНК-полімеразу. Поширеність резистентності серед бактерій, виділених у пацієнтів з діареєю мандрівників, дуже низька.

Клінічні дослідження, які вивчали зміни чутливості кишкової флори у пацієнтів з діареєю мандрівників під час 3-денного курсу лікування рифаксиміном, не змогли виявити резистентних до лікарського засобу грампозитивних (наприклад ентерококи) або грамнегативних (*E.coli*) мікроорганізмів.

Розвиток резистентності у нормальній кишковій бактеріальній флорі досліджувався при прийомі повторних високих доз рифаксиміну здоровими добровольцями та пацієнтами із запальним захворюванням кишечника. Під час дослідження розвинулися штами, резистентні до рифаксиміну, але вони були нестабільними та не колонізували шлунково-кишковий тракт і не витісняли штами, чутливі до дії рифаксиміну. Після припинення лікування резистентні штами швидко зникли.

Доклінічні та клінічні дані дають змогу припустити, що лікування рифаксиміном пацієнтів-носіїв *Mycobacterium tuberculosis* та *Neisseria meningitidis*, не призводитиме до розвитку резистентності до рифампіцину.

Чутливість

Рифаксимін є антибактеріальним агентом, що не має здатності абсорбуватися. Результати тестування чутливості *in vitro* не можна використовувати для надійного встановлення чутливості або резистентності бактерій до дії рифаксиміну. На цей час даних для встановлення клінічної межі чутливості до рифаксиміну недостатньо.

В умовах *in vitro* оцінювалася дія рифаксиміну на різні патогени, що спричиняють діарею мандрівників у 4 різних регіонах світу, а саме на ЕТЕС (ентеротоксигенна *E.coli*), ЕАЕС (ентероагрегативна *E.coli*), *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, нехолерні вібріони, *Plesiomonas spp.*, *Aeromonas spp.*, *Campylobacter spp.* Значення МІС₉₀ (мінімальна інгібуюча концентрація) для виділених бактеріальних зразків, яке становило 32 мкг/мл, легко досягається у просвіті кишечника через високі концентрації рифаксиміну у фекаліях.

Завдяки дуже низькій абсорбції зі шлунково-кишкового тракту рифаксимін клінічно не ефективний проти інвазивних патогенів, навіть у разі чутливості цих бактерій до нього в умовах *in vitro*.

Клінічна ефективність

Клінічні дослідження лікування пацієнтів з діареєю мандрівників показали клінічну ефективність рифаксиміну щодо ЕТЕС (ентеротоксигенна *E.coli*) та ЕАЕС (ентероагрегативна *E.coli*). Ці бактерії переважно є причиною діареї мандрівників у осіб, що подорожують до середземноморських країн або тропічних чи субтропічних регіонів.

Педіатрична група пацієнтів

Було проведено 9 досліджень ефективності застосування рифаксиміну при лікуванні діареї бактеріального походження (що було підтверджено до, під час або після лікування), в яких серед 371 учасника переважно віком від 2 років 233 дитини приймали рифаксимін.

Як окремі дослідження, так і мета-аналіз їхніх результатів вказують на наявність позитивної відповіді на застосування рифаксиміну для лікування гострої діареї при підтвердженні або при підозрі, що вона спричинена неінвазивними бактеріями, чутливими до рифаксиміну, такими як *E.coli*.

У цих обмежених клінічних дослідженнях у дітей віком від 6 до 12 років найчастіше застосовували дозу 20-30 мг рифаксиміну/кг/добу, яку поділяли на 2-4 прийоми.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Результати фармакокінетичних досліджень показали практичну відсутність абсорбції рифаксиміну у поліморфній формі α (менше 1 %) після перорального прийому. У порівняльних фармакокінетичних дослідженнях було показано, що абсорбція інших поліморфних форм рифаксиміну більша, ніж абсорбція поліморфної форми α .

Після застосування терапевтичних доз препарату як у здорових добровольців, так і у пацієнтів з ушкодженою слизовою оболонкою кишечника (пацієнти з виразковим колітом або хворобою Крона) рівні рифаксиміну у плазмі крові були дуже низькими (менше 10 нг/мл). При застосуванні рифаксиміну впродовж 30 хвилин після вживання їжі з високим вмістом жиру спостерігалось клінічно незначуще збільшення системної абсорбції рифаксиміну.

Розподіл

Рифаксимін помірно зв'язується з білками плазми крові людини. В умовах *in vivo* середній ступінь зв'язування рифаксиміну з білками становив 67,5 % у здорових добровольців та 62 % у пацієнтів з ураженням печінки.

Метаболізм

У дослідженнях було показано, що рифаксимін не метаболізується під час проходження через шлунково-кишковий тракт.

Було встановлено, що із сечею виводиться 0,025 % від введеної дози рифаксиміну і менше 0,01 % дози метаболізує до 25-дезацетилрифаксиміну – єдиного ідентифікованого метаболіту рифаксиміну у людини.

Виведення

Результати дослідження з радіоактивно міченим рифаксиміном дають змогу припустити, що він майже виключно та повністю виводиться з фекаліями (96,9 % від введеної дози). Сечове виведення міченого рифаксиміну не перевищує 0,4 % від введеної дози.

Лінійність/нелінійність

Вважається, що швидкість та ступінь системної дії рифаксиміну у людини характеризується нелінійною дозозалежною кінетикою, що узгоджується з можливістю обмеження абсорбції швидкістю розчинення рифаксиміну.

Педіатрична група пацієнтів

Фармакокінетичні параметри рифаксиміну у пацієнтів педіатричної групи будь-якого віку не вивчались.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Шлунково-кишкові інфекції, спричинені бактеріями, чутливими до рифаксиміну, такі як гострі шлунково-кишкові інфекції та діарея мандрівників;
- синдром надмірного росту бактерій у тонкій кишці;
- печінкова енцефалопатія;
- дивертикулярна хвороба кишечника (дивертикуліт) у стадії загострення та хронічне запалення кишечника;
- профілактика інфекційних ускладнень при колоректальних хірургічних втручаннях.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до рифаксиміну, інших похідних рифаміцину або до будь-яких допоміжних речовин препарату; реакції гіперчутливості включають ексfolіативний дерматит, ангіоневротичний набряк та анафілаксію;
- непрохідність кишечника;
- тяжкі виразкові ураження кишечника.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Досвід одночасного застосування рифаксиміну з іншими антибактеріальними засобами групи рифаміцину для лікування системних бактеріальних інфекцій відсутній.

Дані досліджень *in vitro* свідчать, що рифаксимін не інгібує основні ферменти системи цитохрому P450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4), які відповідають за метаболізм лікарських засобів. У дослідженнях індукції *in vitro* рифаксимін не спричиняв індукцію CYP1A2 та CYP2B6, але виступав слабким індуктором ізоферменту CYP3A4 цитохрому P450.

У клінічних дослідженнях лікарських взаємодій у здорових добровольців було показано, що рифаксимін суттєво не впливає на фармакокінетику субстратів ферменту CYP3A4. Однак у пацієнтів з ураженням печінки не можна виключати ймовірність того, що рифаксимін може

зменшувати ефективність одночасно застосовуваних субстратів ферменту СУР3А4 (наприклад варфарину, протиепілептичних та протиаритмічних засобів), що зумовлено збільшенням системної дії рифаксиміну у таких пацієнтів порівняно зі здоровими добровольцями. Результати дослідження *in vitro* дають змогу припустити, що рифаксимін є субстратом з помірною спорідненістю для глікопротеїна-Р (Р-gp) та що він метаболізується за участю ферменту СУР3А4. Невідомо, чи може збільшувати системну дію рифаксиміну одночасне застосування з препаратами, що інгібують СУР3А4.

У здорових добровольців одночасне застосування разової дози 600 мг циклоспорину, який є сильним інгібітором глікопротеїну-Р, та разової дози 550 мг рифаксиміну призводило до 83-разового та 124-разового збільшення значень C_{max} та AUC_{∞} для рифаксиміну. Клінічне значення такого зростання системної дії невідоме.

У дослідженнях *in vitro* вивчався потенціал лікарських взаємодій, що відбувається на рівні транспортних систем; результати цих досліджень дають змогу припустити, що клінічні взаємодії між рифаксиміном та іншими сполуками, які виводяться за участю Р-gp та інших транспортних білків (MDR1, MRP2, MRP4, BCRP і BSEP), малоімовірне.

У разі одночасного застосування рифаксимін слід приймати щонайменше через 2 години після прийому активованого вугілля.

Особливості застосування.

Клінічні дані вказують на те, що рифаксимін неефективний при лікуванні кишкових інфекцій, спричинених інвазивними кишковими патогенами, такими як *Campylobacter jejuni*, *Salmonella spp.* та *Shigella spp.*, які зазвичай спричиняють діарею, що супроводжується лихоманкою, кров'янистими та дуже частими випорожненнями. Якщо симптоми діареї погіршуються або не покращуються протягом 48 годин, застосування препарату слід відмінити і призначити альтернативну протимікробну терапію.

Майже для всіх антибіотиків, включаючи рифаксимін, повідомлялося про випадки діареї, спричиненої *Clostridium difficile* (CDAD). Потенційний зв'язок лікування рифаксиміном з CDAD та псевдомембранозним колітом не можна виключати.

Рифаксимін слід призначати з обережністю одночасно з інгібіторами глікопротеїну-Р, такими як циклоспорин.

Незважаючи на незначну абсорбцію, рифаксимін, подібно до інших похідних рифаміцину, може забарвлювати сечу у червонуватий колір, про що слід попередити пацієнтів.

Через вплив на кишкову флору лікування антибіотиками може впливати на ентерогепатичну циркуляцію естрогенів, зменшуючи концентрації естрогенів у плазмі крові, що може зменшити ефективність оральних контрацептивів. У таких випадках рекомендується застосовувати додаткові заходи контрацепції, зокрема, якщо застосовувана доза естрогенів менше 50 мкг.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані щодо застосування рифаксиміну вагітними жінками відсутні. У дослідженнях не було виявлено безпосереднього або опосередкованого шкідливого впливу рифаксиміну на фертильність тварин.

У якості запобіжного заходу застосування рифаксиміну у період вагітності не рекомендується. Невідомо, чи проникають рифаксимін та його метаболіти у грудне молоко людини, тому не можна виключати ризику для немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні. Отже, у період годування груддю слід прийняти рішення щодо припинення або грудного годування або застосування препарату, враховуючи при цьому користь грудного вигодовування для дитини та необхідність лікування для матері.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У випадках, якщо під час лікування препаратом спостерігається запаморочення або сонливість, слід утриматися від керування транспортними засобами та роботи з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі і діти віком від 12 років: від 1 таблетки 3 рази на добу до 2 таблеток 2-3 рази на добу (відповідає добовій дозі 600-1200 мг рифаксиміну).

Тривалість лікування не повинна перевищувати 7 днів і залежить від клінічної відповіді на лікування. Повторний курс лікування можна проводити з перервою тривалістю 20-40 днів. Застосовувані дози і частота прийому можуть бути змінені за рекомендацією лікаря.

Спосіб застосування

Приймати перорально, запиваючи склянкою води. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі.

Окремі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Оскільки відмінностей у безпеці та ефективності рифаксиміну при застосуванні молодими пацієнтами та пацієнтами літнього віку немає, при призначенні препарату пацієнтам літнього віку коригувати дозу не потрібно.

Пацієнти з ураженням печінки

Наявні клінічні дані вказують на збільшення системної дії рифаксиміну у пацієнтів з ураженням печінки порівняно зі здоровими добровольцями. Незважаючи на це, збільшення системної дії рифаксиміну у пацієнтів з ураженням печінки слід розглядати з урахуванням місцевої дії рифаксиміну у шлунково-кишковому тракті та його низької системної біодоступності, а також наявних даних з безпеки при застосуванні рифаксиміну пацієнтами з цирозом печінки. Отже, завдяки місцевій дії регулювання дози рифаксиміну у таких пацієнтів не рекомендується.

Пацієнти з ураженням нирок

Клінічні дані застосування рифаксиміну пацієнтами з ураженням нирок відсутні. Хоча для таких пацієнтів зміни дози не передбачається, пацієнтам з ураженням нирок препарат слід призначати з обережністю.

Діти.

Оскільки ефективність, дозування та безпека застосування рифаксиміну для лікування дітей віком до 12 років не були встановлені, рекомендації щодо дозування препарату для таких пацієнтів відсутні.

Передозування.

У клінічних дослідженнях лікування пацієнтів з діареєю мандрівників дози рифаксиміну до 1800 мг/добу переносились без розвитку будь-яких тяжких клінічних проявів. Прийом пацієнтами та здоровими добровольцями доз до 2400 мг рифаксиміну на добу протягом 7 днів не призводив до будь-яких значущих клінічних симптомів, пов'язаних із застосуванням високих доз.

У випадку передозування рекомендується проведення симптоматичного та підтримуючого лікування.

Побічні реакції.

Клінічні дослідження: під час двічі-сліпих контрольованих досліджень та досліджень клінічної фармакології, у яких рифаксимін порівнювали з плацебо або іншими антибіотиками, були одержані результати, які дозволяють кількісно оцінити частоту розвитку побічних реакцій.

Примітка. Більшість зазначених побічних реакцій (зокрема розлади з боку шлунково-кишкового тракту) також можуть бути симптомами основного захворювання; у клінічних дослідженнях вони спостерігались з тією ж частотою, що і у пацієнтів, які приймали плацебо.

Післяреєстраційний досвід: під час постмаркетингових досліджень застосування рифаксиміну додатково повідомлялось про нижчезазначені побічні реакції, частота розвитку яких невідома (не можна встановити на підставі наявних даних).

Побічні реакції, розвиток яких щонайменше можливо пов'язаний з рифаксиміном, класифіковані відповідно до класів систем та органів, а також до частоти таким чином: дуже поширені ($\geq 1/10$); поширені ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); непоширені ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); поодинокі ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); рідкісні ($< 1/10000$); частота невідома (частоту не можна встановити на підставі наявних даних).

Інфекції та інвазії

Непоширені: кандидоз, герпесна інфекція, назофарингіт, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів.

Частота невідома: клостридіальна інфекція.

Розлади з боку кров'яної та лімфатичної систем

Непоширені: лімфоцитоз, моноцитоз, нейтропенія.

Частота невідома: тромбоцитопенія.

Розлади з боку імунної системи

Частота невідома: анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, ексфолиативний дерматит, реакції гіперчутливості.

Розлади метаболізму та харчування

Непоширені: зниження апетиту, дегідратація.

Психічні розлади

Непоширені: аномальний сон, депресивний настрій, безсоння, знервованість.

Розлади з боку нервової системи

Поширені: запаморочення, головний біль.

Непоширені: гіпестезія, мігрень, парестезія, головний біль у ділянці придаткових пазух носа, сонливість.

Частота невідома: непритомність, переднепритомний стан.

Розлади з боку органу зора

Непоширені: диплопія.

Розлади з боку органу слуха та внутрішнього вуха

Непоширені: біль у вухах, вертиго.

Серцеві розлади

Непоширені: прискорене серцебиття.

Судинні розлади

Непоширені: підвищення артеріального тиску, припливи.

Дихальні, торакальні та медіастинальні розлади

Непоширені: кашель, сухість у горлі, задихка, закладеність носа, орофарингеальний біль, ринорея.

Шлунково-кишкові розлади

Поширені: абдомінальний біль, запор, раптові позиви до дефекації, діарея, метеоризм, відчуття здуття та розтягнення у черевній порожнині, нудота, симптоми блювання, ректальні тенезми.

Непоширені: біль у верхній частині черевної порожнини, асцит, сухість губ, диспепсія, розлади шлунково-кишкової скоротливості, тверді випорожнення, випорожнення з кров'ю або слизом, розлади смакових відчуттів.

Гепатобіліарні розлади

Непоширені: підвищення рівня аспартат-амінотрансферази.

Частота невідома: відхилення у лабораторних параметрах печінкової функції.

Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин

Непоширені: висипання, кропив'янка та екзантема, сонячні опіки.

Частота невідома: дерматит, екзема, еритема, прурит, пурпура, кропив'янка.

Розлади з боку м'язово-скелетної системи та сполучних тканин

Непоширені: біль у спині, м'язовий спазм, м'язова слабкість, міалгія, біль у шиї.

Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів

Непоширені: кров у сечі, глікозурія, полакіурія, поліурія, протсінурія.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз

Непоширені: поліменорея.

Загальні розлади та реакції у місці введення

Поширені: підвищення температури.

Непоширені: астеничні стани, застуда, холодний піт, гіпергідроз, грипоподібний синдром, периферичний набряк, біль і відчуття дискомфорту.

Інші

Частота невідома: відхилення у значенні міжнародного нормалізованого співвідношення.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 12 таблеток у блістері; по 1 блістеру у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Альфа Вассерманн С.п.А./Alfa Wassermann S.p.A.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження діяльності.

Via Енріко Фермі 1, 65020 Аланно (Пескара), Італія/

Via Enrico Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy.

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу