

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**АЛЬФАКСИМ®**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Альфаксим®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:**

рифаксимин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:**

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*Действующее вещество:* рифаксимин – 200 мг.

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая тип 102, кремния диоксид коллоидный (аэросил) гидрофобный, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмала гликолят), тальк, магния стеарат.

*Пленочная оболочка:* готовая смесь для пленочной оболочки, розовая [спирт поливиниловый частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль 3350), тальк, краситель солнечный закат желтый алюминиевый лак, краситель железа оксид красный, краситель железа оксид желтый].

**Описание:**

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричнево-розового цвета. На поперечном разрезе ядро оранжевого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противодиарейные, кишечные противовоспалительные/противомикробные средства; кишечные противомикробные средства; антибиотики.

**Код АТХ:** A07AA11

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

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 рифаксимины способствует снижению патогенной кишечной бактериальной нагрузки, которая обуславливает некоторые патологические состояния.

Препарат снижает:

- 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 вызывать воспаление внутри и вокруг дивертикулярного мешка и, возможно, играют ключевую роль в развитии симптомов и осложнений дивертикулярной болезни;
- антигенный стимул, 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 рифаксимины обусловлено обратимым повреждением гена *groB*, 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 рифаксимином у пациентов с диареей путешественника не сопровождался появлением резистентных грамположительных (энтерококки) и грамотрицательных (кишечная палочка) бактерий. При повторном применении рифаксимины в высоких дозах у здоровых добровольцев и у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника резистентные к рифаксимины штаммы появлялись, однако они не колонизировали желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и не вытесняли рифаксимины-чувствительные штаммы.

При прекращении терапии резистентные штаммы быстро исчезали. Экспериментальные и клинические данные позволяют предполагать, что применение рифаксимины 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 рифаксимину. В настоящее время клинических данных недостаточно, чтобы установить предельные значения для оценки тестов на чувствительность. Рифаксимин оценивали *in vitro* в отношении возбудителей диареи путешественника из четырех регионов мира: энтеротоксигенных и энтероагрегативных штаммов *E.coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, нехолерных вибрионов, *Plesiomonas spp.*, *Aeromonas spp.* и *Campylobacter spp.* МПК90 (минимальная подавляющая концентрация) для выделенных штаммов составила 32 мкг/мл, и этот уровень легко достижим в просвете кишечника в результате высокой концентрации рифаксими́на в фекалиях. Поскольку рифаксимин 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***

Рифаксимин практически не всасывается при приеме внутрь (менее 1 %). При повторном применении терапевтических доз у здоровых добровольцев и у пациентов с поврежденной слизистой оболочкой кишечника (воспалительные заболевания 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***

Рифаксимин умеренно связывается с белками плазмы. Связь с белками у здоровых добровольцев составляет 67,5 %, а у пациентов с печеночной недостаточностью – 62 %.

### ***Метаболизм***

Анализ кала продемонстрировал, что рифаксимин обнаруживается в виде неизменной молекулы, что указывает на отсутствие деградации или метаболизма во время прохождения через ЖКТ.

В исследовании с использованием радиомеченого рифаксими́на количество рифаксими́на, обнаруживаемое в моче, составило 0,025 % от введенной дозы, при этом менее 0,01 % дозы определялось в виде 25-дезацетилрифаксими́на, единственного метаболита рифаксими́на, идентифицированного у человека.

### ***Выведение***

Выводится из организма в неизменном виде кишечником (96,9 % от принятой дозы). Выведение почками <sup>14</sup>C рифаксими́на не превышает 0,4 % от введенной дозы.

Линейность/нелинейность

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

### **Особые группы пациентов**

#### ***С почечной недостаточностью***

Нет клинических данных о применении рифаксими́на при почечной недостаточности.

#### ***С печеночной недостаточностью***

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. В связи с этим коррекция дозы не рекомендуется, поскольку рифаксими́н оказывает местное действие.

#### ***Дети***

Фармакокинетика рифаксими́на у детей не изучалась.

#### **Показания к применению**

Лечение желудочно-кишечных инфекций, вызываемых бактериями, чувствительными к рифаксими́ну, например при острых желудочно-кишечных инфекциях, диарее путешественников, синдроме избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, печеночной энцефалопатии, симптоматическом неосложненном дивертикулезном заболевании ободочной кишки и хроническом воспалении кишечника.

Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах.

#### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к рифаксими́ну или другим рифамицинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата.
- Диарея, сопровождающаяся лихорадкой и жидким стулом с кровью.
- Кишечная непроходимость (в том числе частичная).
- Тяжелое язвенное поражение кишечника.
- Детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены).

#### **С осторожностью**

Почечная недостаточность, одновременное применение с пероральными контрацептивами, одновременное применение с ингибитором Р-гликопротеина, таким как циклоспорин, тяжелая печеночная недостаточность, одновременное применение с варфарином.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### *Беременность*

Данные о применении препарата Альфаксим® при беременности отсутствуют или весьма ограничены. Исследования на животных показали преходящее влияние рифаксимины на оксификацию и строение скелета у плода. Клиническая значимость этих результатов неизвестна.

Применение препарата Альфаксим® при беременности не рекомендуется.

### *Грудное вскармливание*

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

## **Способ применения и дозы**

Принимать внутрь, запивая стаканом воды, независимо от приема пищи.

### *Лечение диареи:*

Взрослые и дети старше 12 лет: 1 таблетка по 200 мг каждые 6 часов.

Лечение диареи путешественника не должно превышать 3 дней.

### *Печеночная энцефалопатия:*

Взрослые и дети старше 12 лет: 2 таблетки по 200 мг каждые 8 часов.

### *Профилактика постоперационных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах:*

Взрослые и дети старше 12 лет: 2 таблетки по 200 мг каждые 12 часов.

Профилактику проводят за 3 дня до операции.

### *Синдром избыточного бактериального роста:*

Взрослые и дети старше 12 лет: 2 таблетки по 200 мг каждые 8–12 часов.

### *Симптоматический неосложненный дивертикулез:*

Взрослые и дети старше 12 лет: 1–2 таблетки по 200 мг каждые 8–12 часов.

### *Хронические воспалительные заболевания кишечника:*

Взрослые и дети старше 12 лет: 1–2 таблетки по 200 мг каждые 8–12 часов.

Продолжительность лечения препаратом Альфаксим® 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 их приема.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Фармакокинетика рифаксимина у пациентов пожилого возраста не изучалась, тем не менее коррекция дозы у данной группы пациентов не требуется.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется, пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью препарат следует применять с осторожностью (см. подраздел «Фармакокинетика»).

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Коррекция дозы не требуется, у данной группы пациентов препарат следует применять с осторожностью (см. подраздел «Фармакокинетика»).

#### **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 ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (частота не может быть установлена на основании имеющихся данных).

#### ***Нарушения со стороны сердца:***

Нечасто: ощущение сердцебиения.

#### ***Нарушения со стороны сосудов:***

Нечасто: «приливы» крови к коже лица, повышение артериального давления.

#### ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:***

Нечасто: лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения.

Частота неизвестна: тромбоцитопения.

#### ***Нарушения со стороны иммунной системы:***

Частота неизвестна: анафилактические реакции, гиперчувствительность, анафилактический шок, отек гортани.

#### ***Нарушения метаболизма и питания:***

Нечасто: снижение аппетита, дегидратация.

#### ***Психические нарушения:***

Нечасто: патологические сновидения, депрессивное настроение, бессонница, нервозность.

#### ***Нарушения со стороны нервной системы:***

Часто: головокружение, головная боль.

Нечасто: гипестезия, мигрень, парестезия, сонливость, головная боль в области пазух носа.

Частота неизвестна: предобморочное состояние, возбуждение.

***Нарушения со стороны органа зрения:***

Нечасто: диплопия.

***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:***

Нечасто: боль в ухе, системное головокружение.

***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:***

Нечасто: одышка, сухость в горле, заложенность носа, боль в ротоглотке, кашель, ринорея.

***Желудочно-кишечные нарушения:***

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 желудочно-кишечного тракта, выделение слизи и крови со стулом, сухость губ, «твердый» стул, агевзия.

Частота неизвестна: изжога.

***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:***

Нечасто: повышение активности аспаратаминотрансферазы.

Частота неизвестна: нарушение печеночных функциональных тестов.

***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:***

Нечасто: глюкозурия, полиурия, поллакиурия, гематурия, протеинурия.

***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:***

Нечасто: сыпь, высыпания и экзантемы, солнечный ожог.

Частота неизвестна: ангионевротический отек, аллергический дерматит, эксфолиативный дерматит, экзема, эритема, зуд, пурпура, крапивница, эритематозная сыпь, эритема ладоней, зуд половых органов.

***Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:***

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

***Инфекции и инвазии:***

Нечасто: кандидоз, простой герпес, назофарингит, фарингит, инфекция верхних дыхательных путей.

Частота неизвестна: клостридиальная инфекция.

***Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:***

Нечасто: полименорея.

**Общие нарушения и реакции в месте введения:**

Часто: лихорадка.

Нечасто: астения, боль и неприятные ощущения неопределенной локализации, озноб, холодный пот, гриппоподобные симптомы, периферические отеки, гипергидроз, отек лица, усталость.

**Лабораторные и инструментальные данные:** изменение международного нормализованного отношения.

### **Передозировка**

По данным клинических исследований, у пациентов с диареей путешественника дозы рифаксими́на до 1800 мг/день хорошо переносились. Даже у пациентов с нормальной бактериальной флорой кишечника рифаксимин в дозе до 2400 мг/день в течение 7 дней не вызывал неблагоприятных симптомов. При случайной передозировке показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Отсутствует опыт применения рифаксими́на у пациентов, получающих другой антибактериальный препарат из группы рифамицина для лечения системной бактериальной инфекции.

Исследования *in vitro* показывают, что рифаксимин не ингибирует изоферменты системы цитохрома P-450 (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, противоаритмические, противосудорожные и т.д.) при одновременном применении с ними, так как при печеночной недостаточности имеет более высокую системную экспозицию по сравнению со здоровыми добровольцами.

У пациентов, получавших варфарин и рифаксимин, наблюдалось как повышение, так и снижение международного нормализованного отношения (в некоторых случаях с эпизодами кровотечений). Если совместный прием препаратов необходим, следует проводить тщательный мониторинг международного нормализованного отношения в начале и по окончании лечения рифаксимином. Для поддержания желаемого уровня антикоагуляции может понадобиться подбор дозы пероральных антикоагулянтов.

Исследования *in vitro* позволяют предполагать, что рифаксимин является умеренным субстратом Р-гликопротеина и метаболизируется с помощью изофермента СYP3A4.

Неизвестно, повышают ли системную экспозицию рифаксими́на лекарственные средства, которые ингибируют СYP3A4, при одновременном применении с ним.

У здоровых добровольцев совместный прием разовой дозы циклоспорина (600 мг), мощного ингибитора Р-гликопротеина, и разовой дозы рифаксими́на (550 мг) приводил к 83-кратному и 124-кратному увеличению средних значений  $C_{max}$  и  $AUC_{\infty}$  рифаксими́на. Клиническая значимость такого повышения для системного воздействия не известна.

Потенциальные взаимодействия рифаксими́на с другими лекарственными средствами, которые выводятся из клетки с помощью Р-гликопротеина или других транспортных белков (MRP2, MRP4, BCRP, BSEP), маловероятны.

### **Особые указания**

Клинические данные свидетельствуют, что рифаксимин неэффективен при лечении кишечных инфекций, вызванных *Campylobacter jejuni*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, которые вызывают частую диарею, лихорадку, выделение крови со стулом. Препарат Альфаксим<sup>®</sup> не рекомендуется применять, если у пациентов наблюдаются лихорадка и жидкий стул с кровью. Препарат Альфаксим<sup>®</sup> следует отменить, если симптомы диареи усиливаются или сохраняются более 48 часов. 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 Альфаксим<sup>®</sup>. Потенциальную взаимосвязь препарата Альфаксим<sup>®</sup> с развитием *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита нельзя исключить. Опыт применения рифаксими́на совместно с другими рифамицинами отсутствует.

Следует соблюдать осторожность при сопутствующем приеме рифаксими́на и ингибитора Р-гликопротеина, такого как циклоспорин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациентов необходимо предупредить, что, несмотря на незначительное всасывание рифаксими́на (менее 1 %), он может вызвать окрашивание мочи в красноватый цвет: это обусловлено активным веществом рифаксими́ном, который, как и большинство антибиотиков этого ряда (рифамицины), имеет красновато-оранжевую окраску.

При развитии суперинфекции микроорганизмами, нечувствительными к рифаксими́ну, прием препарата Альфаксим<sup>®</sup> следует прекратить и назначить соответствующую терапию.

У пациентов, получавших варфарин и рифаксимин, наблюдалось как повышение, так и снижение международного нормализованного отношения (в некоторых случаях с эпизодами кровотечений). Если совместный прием препаратов необходим, следует проводить тщательный мониторинг международного нормализованного отношения в начале и по окончании лечения рифаксимином. Для поддержания желаемого уровня антикоагуляции может понадобиться подбор дозы пероральных антикоагулянтов.

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

Прием препарата Альфаксим<sup>®</sup> возможен не ранее чем через 2 часа после приема активированного угля.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг содержат менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть по сути не содержат натрия.

Препарат Альфаксим<sup>®</sup> содержит в составе краситель солнечный закат желтый алюминиевый лак, который может вызывать аллергические реакции.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Хотя головокружение и сонливость наблюдаются при применении рифаксимином, 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.

#### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг.

По 6, 10, 12, 15 или 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

2 года. Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель/организация, принимающая претензии потребителей**

АО «АЛИУМ», Россия.

Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

*Выпускающий контроль качества*

Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 646-28-68

e-mail: [info@binnopharmgroup.ru](mailto:info@binnopharmgroup.ru)