

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

1 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;

Вспомогательные вещества для оболочки: опадрай II 85F34554 розовый [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: антибиотик, рифаксимин

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 *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 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 в 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 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

Рифаксимин 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 рифаксимин 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 ¹⁴C рифаксими́на не превышает 0,4 %. 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.

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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

Применение рифаксими́на при беременности не рекомендуется.

Неизвестно, проникает ли рифаксимин в грудное молоко. Нельзя исключить риск 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.

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. Курс лечения диареи путешественника не должен 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 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.

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

Побочное действие

Побочные эффекты классифицированы по частоте встречаемости 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 ($< 1/10000$), неизвестно (частота не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

Нечасто: ощущение сердцебиения, приливы крови к коже лица, повышение артериального давления.

Нарушения со стороны крови:

Нечасто: лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения.

Неизвестно: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Неизвестно: анафилактические реакции, гиперчувствительность, анафилактический шок, отек гортани.

Метаболические нарушения:

Нечасто: снижение аппетита, дегидратация.

Психические нарушения:

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

Нарушения со стороны центральной нервной системы:

Часто: головокружение, головная боль.

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

Неизвестно: предобморочное состояние, возбуждение.

Нарушения со стороны органа зрения:

Нечасто: диплопия.

Нарушения со стороны внутреннего уха:

Нечасто: боль в ухе, системное головокружение.

Нарушения со стороны органов дыхания:

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и печени:

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, повышение активности аспаратаминотрансферазы, агевзия.

Неизвестно: нарушение печеночных функциональных тестов, изжога.

Нарушения со стороны мочевыделительной системы:

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

Нарушения 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.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата:

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

Инфекции:

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

Неизвестно: клостридиальная инфекция.

Нарушения со стороны репродуктивной системы:

Нечасто: полименорея.

Общие симптомы:

Часто: лихорадка.

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

Лабораторные исследования: 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

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 СYP3A4.

У пациентов с нарушением функции печени нельзя исключить, что рифаксимин может снизить экспозицию лекарственных средств-субстратов СYP3A4 (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, продолжающих прием варфарина и рифаксими́на, регистрировали снижение и повышение 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. 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_{∞} рифаксими́на.

Клиническая значимость такого повышения для системного воздействия неизвестна.

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[®] не рекомендуется применять, если у пациентов наблюдаются лихорадка и жидкий стул с кровью. Препарат Альфаксим[®] следует отменить, если симптомы диареи усиливаются или сохраняются более 48 часов. Следует назначить другую антибактериальную терапию. Курс лечения диареи путешественника не должен превышать 3 дней.

Известно, *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея может развиваться при применении почти всех антибактериальных средств, включая рифаксимин. Потенциальную взаимосвязь рифаксими́на 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.

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

При развитии суперинфекции микроорганизмами, нечувствительными к рифаксими́ну, прием препарата Альфаксим[®] следует прекратить и назначить соответствующую терапию. Вследствие влияния рифаксими́на на кишечную флору эффективность пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, может снизиться после его приема. Рекомендуется применять дополнительные меры контрацепции при приеме препарата Альфаксим[®], особенно если содержание эстрогенов в пероральных контрацептивах менее 50 мкг.

Прием препарата Альфаксим[®] возможен не ранее чем через 2 часа после приема активированного угля.

Препарат Альфаксим[®] 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 препарата Альфаксим[®], 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

АО «АЛИУМ», Российская Федерация.

Московская обл., г.о. Серпухов, рп. Оболенск, тер. Квартал Б, д. 34;

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

Выпускающий контроль качества

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

Организация, принимающая претензии

АО «АЛИУМ», Российская Федерация.

142279, Московская обл., г. Серпухов, рп. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2

Тел.: (4967) 36-01-07.

aliumpharm.ru

Директор по регуляторике и исследованиям

Сетдекова Г.У.