

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Альфа Нормикс Форте, 550 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рифаксимин.

Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит 550 мг рифаксимины.

Полный перечень вспомогательных веществ приведён в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой розового цвета, с гравировкой RX на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Альфа Нормикс Форте показан к применению у взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше для сокращения числа обострений клинически выраженной печёночной энцефалопатии (ПЭ) (см. раздел 5.1).

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных средств.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Альфа Нормикс Форте составляет 550 мг два раза в день в качестве длительного лечения для сокращения числа обострений клинически выраженной ПЭ (см. разделы 4.4, 5.1 и 5.2). Клинический результат был установлен в контролируемом исследовании, в котором пациенты получали препарат в течение 6 месяцев.

В данном исследовании 91% пациентов получал сопутствующее лечение лактулозой (см. раздел 5.1.).

В случае применения более 6 месяцев следует учитывать индивидуальное соотношение пользы и риска, включая возможное прогрессирование дисфункции печени (см. разделы 4.4., 5.1. и 5.2.).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы препарата Альфа Нормикс Форте не требуется, так как исследования безопасности и эффективности не показали различий между пожилыми и молодыми пациентами.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печёночной недостаточностью коррекции дозы препарата Альфа Нормикс Форте не требуется (см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью коррекции дозы препарата Альфа Нормикс Форте не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью требуется соблюдать осторожность (см. раздел 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Альфа Нормикс Форте у детей и подростков в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Внутрь, запивая стаканом воды.

Препарат Альфа Нормикс Форте можно принимать независимо от приёма пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к рифаксими́ну, другим рифамицинам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Кишечная непроходимость.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Тяжёлые кожные нежелательные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, которые могут быть опасными для жизни или

смертельными, были зарегистрированы (частота неизвестна) в связи с лечением рифаксимином. При назначении Альфа Нормикс пациентам следует сообщить о признаках и симптомах и тщательно контролировать нежелательные реакции со стороны кожи и подкожных тканей. Если появляются признаки и симптомы, указывающие на эти реакции, рифаксимин следует немедленно отменить и рассмотреть альтернативное лечение (по мере необходимости). Если у пациента развилась серьёзная реакция, такая как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз при использовании рифаксимины, лечение рифаксимином не должно возобновляться.

О случаях *Clostridioides difficile*-ассоциированной диареи (КДАД) сообщалось в связи с использованием практически всех антибактериальных препаратов, включая рифаксимин. Нельзя исключить возможную взаимосвязь между применением рифаксимины и развитием КДАД и псевдомембранозного колита (ПМК).

В связи с недостаточностью данных и возможностью развития тяжёлого нарушения микрофлоры кишечника с неизвестными последствиями не рекомендовано применять рифаксимин совместно с другими рифамицинами.

Следует проинформировать пациентов о том, что, несмотря на низкое всасывание препарата (менее 1%), как и все производные рифамицина, рифаксимин может вызывать покраснение мочи.

Нарушение функции печени: рифаксимин следует применять с осторожностью у пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) и у пациентов с оценкой MELD (модель для конечной стадии заболевания печени) > 25 (см. раздел 5.2.).

Следует с осторожностью применять рифаксимин совместно с ингибитором Р-гликопротеина, включая циклоспорин (см. раздел 4.5.).

У пациентов, получавших варфарин и рифаксимин, зарегистрировано как снижение, так и повышение международного нормализованного отношения (МНО) (в некоторых случаях с кровотечением). Если совместный приём препаратов необходим, следует проводить тщательный мониторинг МНО в начале и по окончании лечения рифаксимином. Для поддержания желаемого уровня антикоагуляции может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов (см. раздел 4.5.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Данные *in vitro* демонстрируют, что рифаксимин не подавляет основные изоферменты цитохрома P450 (CYP) (CYPs1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4). В исследованиях *in vitro* рифаксимин не индуцировал CYP 1A2 и CYP 2B6, но вызывал слабую индукцию CYP 3A4.

Клинические исследования лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев продемонстрировали, что рифаксимин не вызывает значимого изменения фармакокинетики субстратов CYP 3A4, однако у пациентов с нарушением функции печени нельзя исключить возможность снижения экспозиции сопутствующих субстратов CYP3A4 под действием рифаксими́на (например, варфарина, противоэпилептических, антиаритмических препаратов, пероральных контрацептивов) в связи с более высокой системной экспозицией по сравнению со здоровыми людьми.

У пациентов, получавших варфарин и рифаксимин, наблюдалось как снижение, так и повышение МНО. Если совместный приём препаратов необходим, следует проводить тщательный мониторинг МНО в начале и по окончании лечения рифаксими́ном. Может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов.

Исследование *in vitro* показало, что рифаксимин является умеренным субстратом Р-гликопротеина и метаболизируется под действием CYP 3A4. Неизвестно, способны ли сопутствующие препараты, ингибирующие CYP 3A4, повышать системную экспозицию рифаксими́на.

У здоровых добровольцев совместное применение однократной дозы циклоспорина (600 мг), мощного ингибитора Р-гликопротеина, и однократной дозы рифаксими́на (550 мг) приводило к повышению средних значений максимальной концентрации ($C_{\max}$) и площади под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приёма лекарственного препарата до бесконечности ($AUC_{(0-\infty)}$) рифаксими́на в 83 и 124 раза. Клиническое значение данного повышения системной экспозиции неизвестно.

Проведена оценка потенциальных межлекарственных взаимодействий на уровне транспортных систем *in vitro*, результаты исследования показали, что клиническое взаимодействие между рифаксимин и другими соединениями, подвергающимися эффлюксу через Р-гликопротеин и другие транспортные белки, маловероятно (белки 2 и 4, ассоциированные с множественной лекарственной устойчивостью [MRP2, MRP4], белок устойчивости рака молочной железы [BCRP] и экспортирующая помпа желчных солей [BSEP]).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении рифаксимины у беременных женщин отсутствуют или являются ограниченными. Исследования на животных показали преходящее влияние препарата на ossификацию и строение скелета у плода (см. раздел 5.3). Клиническая значимость этих результатов неизвестна.

Применение Альфа Нормикс Форте при беременности не рекомендуется.

Лактация

Неизвестно, проникает ли рифаксимин и его метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденного/младенца.

Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или отмене/приостановке лечения препаратом Альфа Нормикс Форте с учетом пользы грудного вскармливания для ребёнка и пользы лечения для матери.

Фертильность

Исследования на животных не показали наличия прямого или непрямого негативного влияния на мужскую или женскую фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В клинических контролируемых исследованиях зарегистрированы случаи головокружения. Однако в целом рифаксимин оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Тяжёлые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, были зарегистрированы в связи с лечением рифаксимином.

Безопасность рифаксимины у пациентов с ПЭ в фазе ремиссии оценивали в двух исследованиях: рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы RFHE3001 и долгосрочном открытом исследовании RFHE3002.

В исследовании RFHE3001 сравнивали 140 пациентов, получавших рифаксимин в дозе 550 мг два раза в день в течение 6 месяцев, и 159 пациентов, получавших плацебо, тогда как в исследовании RFHE3002 участвовало 322 пациента (из которых 152 из исследования RFHE3001), которые получали рифаксимин в дозе 550 мг два раза в день в течение 12 месяцев (66% пациентов) и в течение 24 месяцев (39% пациентов), медиана продолжительности применения составляла 512,5 дня.

Кроме того, в трёх поддерживающих исследованиях 152 пациента с ПЭ получали различные дозы рифаксимины от 600 мг до 2400 мг в день на протяжении до 14 дней.

Все нежелательные реакции, которые возникали у пациентов, получавших рифаксимин, с частотой $\geq 5\%$ и с более высокой частотой ($\geq 1\%$), чем в группе плацебо, в исследовании RFHE3001 представлены в Таблице 1.

Таблица 1 Нежелательные реакции, зарегистрированные не менее чем у 5% пациентов, получавших рифаксимин, и с более высокой частотой, чем в группе плацебо, в исследовании RFHE3001

Системно-органный класс (COK) MedDRA	Нежелательные реакции	Плацебо N = 159		Рифаксимин N = 140	
		n	%	n	%
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия	6	3,8	11	7,9
Желудочно-кишечные нарушения	Асцит	15	9,4	16	11,4
	Тошнота	21	13,2	20	14,3
	Боль в верхних отделах живота	8	5,0	9	6,4
Общие нарушения и реакции в месте введения	Периферический отёк	13	8,2	21	15,0

	Лихорадка	5	3,1	9	6,4
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечные спазмы	11	6,9	13	9,3
	Артралгия	4	2,5	9	6,4
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	13	8,2	18	12,9
Психические нарушения	Депрессия	8	5,0	10	7,1
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	7	4,4	9	6,4
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд	10	6,3	13	9,3
	Сыпь	6	3,8	7	5,0

Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 2 представлены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в плацебо-контролируемом исследовании RFHE3001, долгосрочном исследовании RFHE3002 и в ходе пострегистрационного применения, сгруппированные по системно-органным классам (СОК) MedDRA с указанием частоты их возникновения. Реакции классифицируются по частоте следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания их серьёзности.

Таблица 2 Нежелательные реакции, указанные в соответствии с системно-органным классом (СОК) MedDRA и частотой их возникновения.

Системно-органный класс (СОК) MedDRA	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Нечасто	Клостридиальная инфекция, инфекция мочевыводящих путей, кандидоз

Системно-органный класс (СОК) MedDRA	Частота	Нежелательные
	возникновения	реакции
	Редко	Пневмония, целлюлит, инфекции верхних дыхательных путей, ринит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Анемия
	Частота неизвестна	Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Анафилактические реакции, ангионевротический отёк, гиперчувствительность
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	Анорексия, гиперкалиемия
	Редко	Обезвоживание
Психические нарушения	Часто	Депрессия
	Нечасто	Спутанность сознания, тревожность, повышенная сонливость, бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, головная боль
	Нечасто	Нарушения равновесия, амнезия, судороги, нарушения внимания, гипестезия, нарушение памяти
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Приливы
	Редко	Гипертензия, гипотензия
	Частота неизвестна	Предобморочное состояние, обморок
	Часто	Одышка
	Нечасто	Плевральный выпот

Системно-органный класс (СОК) MedDRA	Частота	Нежелательные
	возникновения	реакции
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редко	Хроническая обструктивная болезнь лёгких
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Боль в верхних отделах живота, вздутие живота, диарея, тошнота, рвота, асцит
	Нечасто	Боль в животе, варикоз вен пищевода с кровотечением, сухость во рту, дискомфорт в животе
	Редко	Запор
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Частота неизвестна	Отклонения в результатах анализов функции печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь, зуд
	Частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, Дерматит, экзема,
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Мышечные спазмы, артралгия
	Нечасто	Миалгия
	Редко	Боль в спине
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Дизурия, поллакиурия
	Редко	Протеинурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Периферический отёк
	Нечасто	Отёк, лихорадка
	Редко	Астения
Лабораторные и инструментальные данные	Частота неизвестна	Отклонения международного

Системно-органный класс (СОК) MedDRA	Частота	Нежелательные
	возникновения	реакции
		нормализованного отношения
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Нечасто	Падение
	Редко	Кровоподтек, боль от процедуры

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика

Э. Габриеляна»

Телефон: +374 10 20-05-05; +374 96 22-05-05

Эл. почта: vigilance@pharm.am

<http://www.pharm.am>

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства

здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: +7 7172 78-98-28

Эл. почта: pdlc@dari.kz

<https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

О случаях передозировки при применении препарата Альфа Нормикс Форте не сообщалось.

При проведении клинических исследований пациенты с диареей путешественника принимали до 1800 мг рифаксимины в день без признаков непереносимости. У пациентов с нормальной бактериальной микрофлорой кишечника приём препарата в дозе до 2400 мг в день в течение 7 дней не вызывал неблагоприятных симптомов.

Лечение

При случайной передозировке рекомендуется симптоматическая и поддерживающая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: A07AA11

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Рифаксимин – антибиотик из класса рифамицинов. Как и другие представители этой группы он необратимо связывает β -субъединицы фермента бактерий ДНК-зависимой РНК-полимеразы, в результате чего подавляет синтез РНК и белков бактерий.

Рифаксимин обладает широким спектром противомикробной активности, который включает большинство грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, включая виды, продуцирующие аммиак. Рифаксимин может подавлять деление бактерий, дезаминирующих мочевину, тем самым сокращая

продукцию аммиака и других соединений, которые играют важную роль в патогенезе ПЭ.

Механизм резистентности

Развитие резистентности к рифаксими́ну обусловлено обратимым повреждением гена *groV*, который кодирует бактериальную РНК-полимеразу.

По данным клинических исследований, трёхдневный курс терапии рифаксимином у пациентов с диареей путешественника не сопровождался появлением резистентных грамположительных (энтерококков) и грамотрицательных (кишечная палочка) бактерий.

При повторном применении рифаксими́на в высоких дозах у здоровых добровольцев и у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника резистентные к рифаксими́ну штаммы появлялись, однако, они не колонизировали желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и не вытесняли рифаксими́н-чувствительные штаммы. При прекращении терапии резистентные штаммы быстро исчезали.

Экспериментальные и клинические данные позволяют предполагать, что применение рифаксими́на у пациентов, с диареей путешественника и скрытой инфекцией *Mycobacterium tuberculosis* и *Neisseria meningitidis* не будет сопровождаться отбором рифампицин-резистентных штаммов.

Чувствительность

Рифаксими́н – это антибиотик с низкой всасываемостью из ЖКТ. *In vitro* тесты не могут использоваться, чтобы достоверно определить чувствительность или резистентность бактерий к рифаксими́ну. В настоящее время клинических данных недостаточно, чтобы установить предельные значения для оценки тестов на чувствительность к рифаксими́ну.

Изучалась *in vitro* чувствительность к рифаксими́ну нескольких видов бактерий, включая аммиак-продуцирующие бактерии, такие как разновидности *Escherichia coli* (*species pluralis*, *spp.*), *Clostridium spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides spp.* Поскольку рифаксими́н 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*.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность рифаксими́на при приёме в дозе 550 мг два раза в день изучалась у взрослых пациентов в стадии ремиссии ПЭ в основном 6-месячном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы RFHE3001.

Из 299 рандомизированных пациентов 140 пациентов получали рифаксимин и 159 пациентов – плацебо в течение 6 месяцев. Более 91% пациентов в обеих группах принимали лактулозу в качестве сопутствующей терапии. Пациентов с количеством баллов по шкале MELD (модель для конечной стадии заболевания печени) более 25 в исследование не включали.

Основным конечным показателем был период времени до появления первого рецидива клинически выраженной ПЭ, после которого пациенты из исследования исключались. Эпизод обострения ПЭ с явной клинической картиной определяли как заметное ухудшение неврологической функции и повышение балла по шкале Конна до степени ≥ 2 . У пациентов с исходной оценкой по шкале Конна, равной 0, приступ эпизода с явной ПЭ определяли как увеличение оценки по шкале Конна на 1 балл и астериксис 1 степени.

У 31 из 140 (22%) пациентов из группы рифаксими́на и 73 из 159 (46%) пациентов из группы плацебо развился рецидив ПЭ в течение 6 месяцев. Рифаксимин снижал риск рецидива ПЭ на 58% ($p < 0,0001$) и риск госпитализации, связанной с рецидивом ПЭ, на 50% ($p < 0,013$) по сравнению с плацебо.

Долгосрочное исследование безопасности и переносимости рифаксими́на в дозе 550 мг два раза в день при длительности приёма не менее 24 месяцев RFHE3002 проводилось у 322 пациентов в состоянии ремиссии ПЭ: из них 152 пациента (70 из группы рифаксими́на и 82 из группы плацебо), участвовали в исследовании RFHE3001, остальные 170 пациентов были вновь набранные. При этом 88% пациентов принимали лактулозу в качестве сопутствующей терапии.

Исследование OLE RFHE3002 показало, что при приёме рифаксими́на длительностью до 24 месяцев сохраняется его эффективность в отношении профилактики обострения клинически выраженной ПЭ и снижения числа госпитализаций, связанных с рецидивом ПЭ. Анализ времени до первого рецидива клинически выраженной ПЭ показал

долгосрочное сохранение ремиссии как у новых пациентов, так и у пациентов, продолжающих применение рифаксимины.

Комбинированная терапия рифаксимином и лактулозой показала статистически значимое снижение смертности у пациентов с ПЭ по сравнению с монотерапией лактулозой в систематическом обзоре и метаанализе четырех рандомизированных и трех обсервационных исследований с участием 1822 пациентов (разница рисков (RD) -0,11, 95% CI от -0,19 до -0,03, $P=0,009$). Дополнительные анализы чувствительности подтвердили эти результаты. Примечательно, что объединенный анализ двух рандомизированных исследований, включающих 320 пациентов, получавших лечение до 10 дней и наблюдавшихся во время госпитализации, продемонстрировал статистически значимое снижение смертности (RD -0,22, 95% CI от -0,33 до -0,12, $P<0,0001$).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Фармакокинетические исследования у крыс, собак и людей показали, что после приёма внутрь рифаксимин в полиморфной форме альфа практически не всасывается (менее 1%). После повторного применения в терапевтических дозах у здоровых добровольцев и у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, у которых повреждена слизистая оболочка кишечника, концентрация рифаксимины в плазме крови была незначительной (менее 10 нг/мл). У пациентов с ПЭ после приёма рифаксимины в дозе 550 мг два раза в день средняя системная экспозиция рифаксимины в 12 раз превышала таковую у здоровых добровольцев после приёма препарата в тех же дозах. При применении препарата через 30 минут после приёма пищи с высоким содержанием жиров отмечали не имеющее клинической значимости повышение системной абсорбции рифаксимины.

Распределение

Рифаксимин умеренно связывается с белками плазмы крови. Степень связывания с белками плазмы крови у здоровых добровольцев составляет 67,5%, а у пациентов с печёночной недостаточностью 62% после приёма рифаксимины в дозе 550 мг.

Биотрансформация

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

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

Элиминация

Исследование с использованием радиоактивно меченого рифаксими́на показало, что ^{14}C -рифаксимин практически полностью выводится с калом (96,9% введенной дозы). Выведение с мочой ^{14}C -рифаксими́на в моче не превышало 0,4% от введённой дозы.

Линейность/нелинейность

Скорость и степень системной экспозиции рифаксими́на у человека характеризуется нелинейной (дозозависимой) кинетикой, что согласуется с возможным ограничением абсорбции рифаксими́на скоростью растворения.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Клинических данных о применении рифаксими́на у пациентов с почечной недостаточностью нет.

Печёночная недостаточность

Системная экспозиция у пациентов с печёночной недостаточностью превышает таковую у здоровых добровольцев. Системная экспозиция у пациентов с лёгкой (класс А по классификации Чайлд-Пью), средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) и тяжёлой печёночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) была выше в 10, 13 и 20 раз соответственно, чем у здоровых добровольцев. Увеличение системной экспозиции рифаксими́на 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 рекомендована, поскольку рифаксимин оказывает локальное действие.

Дети

Фармакокинетика рифаксимины у детей любого возраста не изучена. Применение рифаксимины для сокращения рецидива ПЭ и лечения острой ПЭ изучено в популяции пациентов старше 18 лет.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности и канцерогенного потенциала, особый вред для человека не выявлен. В исследовании эмбриофетального развития у крыс в дозе 300 мг/кг/сут (в 2,7 раз выше предложенной клинической дозы для лечения ПЭ с коррекцией по площади поверхности тела) наблюдалась небольшая временная задержка оссификации, которая не повлияла на нормальное развитие потомства. У кроликов после перорального введения рифаксимины во время беременности наблюдалось повышение частоты скелетных вариаций (в дозах аналогичных предложенным клиническим дозам для лечения ПЭ). Клиническая значимость данных наблюдений неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102

Глицерил дистеарат

Карбоксиметилкрахмал натрия

Кремния диоксид коллоидный

Тальк

Пленочная оболочка (опадрай ОУ-S-34907 розовый):

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Пропиленгликоль

Динатрия эдетат

Краситель железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистере из комбинированного материала поливинилхлорида / полиэтилена / поливинилиденхлорида (ПВХ/ПЭ/ПВДХ) и фольги алюминиевой.

По 1, 2, 3, 4 или 7 блистеров вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в пачке картонной.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования к утилизации отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Италия

Альфасигма С.п.А.,

Виа Рагацци Дель 99, 5 40133 – Болонья (Болонья)/

Via Ragazzi Del 99, 5 40133 – Bologna (BO)

Тел: +39 0516489511; Факс: +39 051388593

Эл. почта: info.it@alfasigma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Альфасигма Рус»

РФ, 115054, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Замоскворечье, пл. Павелецкая,

д.2 стр. 2.

Тел: +7 (495) 150 01 23

Адрес электронной почты: info.ru@alfasigma.com

Республика Армения

Pharmagate Ltd

0018, Армения, г. Ереван, ул. Хоренаци 72, кв. №12

Тел. + 374 91 406456

Адрес электронной почты: marutyunyan@pharmagate.co.uk

Республика Казахстан

ТОО «СОНА-ФАРМЕКСИМ»

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

Телефон: +7 771 753 42 66, +7 727 221 90 91

Адрес электронной почты: safety@eastpharm.eu

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004534)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 07.02.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Альфа Нормикс Форте доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>