

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

REFERO 550 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 550 mg rifaximínu.

Pomocné látky:

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ružové okrúhle bikonvexné 10 mm x 19 mm filmom obalené tablety s vyrazeným „RX“ na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

REFERO je indikovaný na zníženie výskytu opakovaných epizód zjavnej hepatálnej encefalopatie u pacientov vo veku 18 rokov a starších (pozri časť 5.1).

Je potrebné zvážiť oficiálne pokyny na správne použitie antibakteriálnych látok.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podania

##### Dávkovanie

Odporúčaná dávka: 550 mg dvakrát denne ako dlhodobá liečba na zníženie výskytu opakovaných epizód zjavnej hepatálnej encefalopatie (pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2).

V pivotnej štúdií 91 % pacientov súbežne užívalo laktulózu (pozri tiež časť 5.1).

REFERO je možné podávať s jedlom alebo bez jedla.

##### *Deti a dospelí*

Bezpečnosť a účinnosť REFERO u detí a dospelých (mladších ako 18 rokov) neboli doteraz stanovené.

##### *Staršie osoby*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky, pretože údaje o bezpečnosti a účinnosti REFERO nepreukázali žiadne rozdiely medzi staršími a mladšími pacientmi.

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s hepatálnou insuficienciou nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.4).

##### *Porucha funkcie obličiek*

Úprava dávky sa nepredpokladá, u pacientov s poruchou funkcie obličiek je však potrebná opatrnosť (pozri časť 5.2).

### Spôsob podávania

Perorálne, zapíť pohárom vody.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na rifaximín, deriváty rifamycínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Prípady intestinálnej obštrukcie.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Závažné kožné reakcie

Závažné kožné nežiaduce reakcie (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne, boli hlásené [frekvencia neznáma] v súvislosti s liečbou rifaximínom. Pacienta je v čase predpisovania liečby potrebné poučiť o prejavoch a príznakoch a má byť pozorne sledovaný z hľadiska kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy a príznaky pripomínajúce tieto reakcie, rifaximín sa má okamžite vysadiť a má sa (podľa potreby) zvážiť alternatívna liečba. Ak sa pri užívaní rifaximínu u pacienta objaví závažná reakcia, ako je SJS alebo TEN, u takéhoto pacienta sa liečba rifaximínom nesmie nikdy opätovne začať.

Hnačka vyvolaná *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile associated diarrhoea*, CDAD) bola hlásená pri užívaní takmer všetkých antibakteriálnych látok vrátane rifaximínu. Potenciálny súvis liečby rifaximínom s CDAD a pseudomembranóznou kolitídou (*pseudomembranous colitis*, PMC) nie je možné vylúčiť.

Z dôvodu nedostatočných údajov a potenciálnemu závažnému narušeniu črevnej flóry s neznámymi dôsledkami sa neodporúča rifaximín podávať súbežne s inými rifamycínmi.

Pacienti musia byť informovaní, že napriek zanedbateľnej absorpcii lieku (menej ako 1 %), rifaximín môže rovnako ako všetky deriváty rifamycínu spôsobiť sfarbenie moču do červena.

Porucha funkcie pečene: používať s opatrnosťou u pacientov so závažnou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene a u pacientov s MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) skóre > 25 (pozri časť 5.2).

V prípade potreby súbežného použitia rifaximínu a inhibítora P-glykoproteínu, ako napríklad cyklosporínu, sa má postupovať opatrne (pozri časť 4.5).

Ako zníženie tak aj zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru (v niektorých prípadoch s udalosťami krvácania) boli hlásené u pacientov liečených warfarínom, ktorým bol predpísaný rifaximín. Ak je súbežné podanie nevyhnutné, medzinárodný normalizovaný pomer sa má pozorne sledovať pri pridaní alebo vysadení liečby rifaximínom. Pre udržanie požadovanej úrovne antikoagulácie môžu byť potrebné úpravy dávky perorálnych antikoagulancií (pozri časť 4.5).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neexistujú skúsenosti s podávaním rifaximínu pacientom, ktorí užívajú ďalšie rifamycínové antibakteriálne liečivo na liečbu systémovej bakteriálnej infekcie.

Údaje *in vitro* ukazujú, že rifaximín neinhiboval hlavné enzýmy cytochrómu P-450 (CYP), ktoré metabolizujú lieky (CYPs1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4). V indukčných štúdiách *in vitro* rifaximín neaktivoval CYP1A2 a CYP2B6, ale bol slabší aktivátor CYP3A4.

Klinické štúdie liekových interakcií u zdravých osôb preukázali, že rifaximín nemal výrazný vplyv na farmakokinetické vlastnosti substrátov CYP3A4, u pacientov s poruchou funkcie pečene však nie je možné vylúčiť, že rifaximín môže znižovať expozíciu súbežne podávaným substrátom CYP3A4 (napr. warfarín, antiepileptiká, antiarytmiká, perorálne kontraceptíva) z dôvodu vyššej systémovej expozície v porovnaní so zdravými osobami.

Ako zníženie tak aj zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru boli hlásené u pacientov liečených warfarínom a ktorým bol predpísaný rifaximín. Ak je súbežné podanie nevyhnutné, medzinárodný normalizovaný pomer sa má pozorne sledovať pri pridaní alebo vysadení liečby rifaximínom. Môžu byť potrebné úpravy dávky perorálnych antikoagulancií.

Štúdia *in vitro* naznačila, že rifaximín je stredne silným substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a je metabolizovaný CYP3A4. Nie je známe, či súbežne podávané lieky, ktoré inhibujú CYP3A4 môžu zvýšiť systémovú expozíciu rifaximínu.

U zdravých osôb viedlo súbežné podanie jednorazovej dávky cyklosporínu (600 mg), silného inhibítora P-glykoproteínu, s jednorazovou dávkou rifaximínu (550 mg) k 83-násobnému zvýšeniu  $C_{max}$  a 124-násobnému zvýšeniu  $AUC_{\infty}$  rifaximínu. Klinický význam tohto zvýšenia systémovej expozície nie je známy.

Možnosť vzájomnej liekovej interakcie na úrovni transportných systémov bola hodnotená *in vitro* a tieto štúdie naznačujú, že klinická interakcia medzi rifaximínom a inými zlúčeninami, ktoré podliehajú efluxu prostredníctvom P-gp a iných transportných proteínov, je nepravdepodobná (MRP2, MRP4, BCRP a BSEP).

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití rifaximínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali prechodné účinky na osifikáciu a kostrové zmeny plodu (pozri časť 5.3).

V rámci bezpečnostných opatrení sa neodporúča používať rifaximín počas gravidity.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa rifaximín/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu rifaximínom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

##### Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska fertility samcov alebo samíc.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

V kontrolovaných štúdiách bol hlásený závrat. Rifaximín však má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu:

V súvislosti s liečbou rifaximínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxikkej epidermálnej nekrolýzy (TEN) (pozri časť 4.4).

**Klinické štúdie:**

Bezpečnosť rifaximínu u pacientov s remisiou hepatálnej encefalopatie (HE) bola hodnotená v dvoch štúdiách, v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií fázy 3 RFHE3001 a v dlhodobej otvorenej štúdií RFHE3002.

Štúdia RFHE3001 porovnávala 140 pacientov liečených rifaximínom (dávka 550 mg dvakrát denne po dobu 6 mesiacov) so 159 pacientmi dostávajúcimi placebo, zatiaľ čo štúdia RFHE3002 skúmala 322 pacientov, z čoho 152 bolo zo štúdie RFHE3001 liečených rifaximínom v dávke 550 mg dvakrát denne po dobu 12 mesiacov (66 % pacientov) a po dobu 24 mesiacov (39 % pacientov), s mediánom expozície 512,5 dní.

V troch podporných štúdiách bolo navyše 152 pacientov s HE liečených rôznymi dávkami rifaximínu od 600 mg do 2 400 mg denne po dobu až 14 dní.

Všetky nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u pacientov liečených rifaximínom s frekvenciou výskytu  $\geq 5\%$  a s vyššou frekvenciou výskytu ( $\geq 1\%$ ) ako u pacientov užívajúcich placebo v štúdií RFHE3001 sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

**Tabuľka 1:** Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u  $\geq 5\%$  pacientov užívajúcich rifaximín a s vyššou frekvenciou výskytu ako u pacientov užívajúcich placebo v štúdií RFHE3001

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Udalosť	Placebo N=159		Rifaximín N=140	
		n	%	n	%
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	anémia	6	3,8	11	7,9
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	ascites	15	9,4	16	11,4
	nauzea	21	13,2	20	14,3
	bolesť v hornej abdominálnej oblasti	8	5,0	9	6,4
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	periférny edém	13	8,2	21	15,0
	pyrexia	5	3,1	9	6,4
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	svalové kŕče	11	6,9	13	9,3
	artralgia	4	2,5	9	6,4
<b>Poruchy nervového systému</b>	závrat	13	8,2	18	12,9
<b>Psychické poruchy</b>	depresia	8	5,0	10	7,1
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	dyspnoe	7	4,4	9	6,4
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	pruritus	10	6,3	13	9,3
	vyrážka	6	3,8	7	5,0

Tabuľka 2 uvádza nežiaduce reakcie pozorované v placebom kontrolovanej štúdií RFHE3001, v dlhodobej štúdií RFHE3002 a po uvedení lieku na trh, ktoré sú uvedené podľa tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie výskytu.

Kategórie frekvencie výskytu sú definované podľa nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci každej frekvencie sú nežiaduce reakcie uvádzané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 2:** Nežiaduce reakcie uvedené podľa tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie výskytu.

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<b>Infekcie a nákazy</b>		klostrídiová infekcia, infekcia močových ciest, kandidóza	pneumónia, celulitída, infekcie horných dýchacích ciest, rinitída	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		anémia		trombocytopenia
<b>Poruchy imunitného systému</b>				anafylaktické reakcie, angioedémy, hypersenzitivita
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		anorexia, hyperkaliémia	dehydratácia	
<b>Psychiatrické poruchy</b>	depresia	zmätenosť, úzkosť, hypersomnia, insomnia		
<b>Poruchy nervového systému</b>	závrat, bolesť hlavy	poruchy rovnováhy, amnézia, kŕče, poruchy pozornosti, hypestézia, poruchy pamäte		
<b>Poruchy ciev</b>		návaly horúčavy	hypertenzia, hypotenzia	presynkopa, synkopa
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	dyspnoe	pleurálna efüzia	chronická obštrukčná choroba pľúc	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	bolesť v hornej abdominálnej oblasti, abdominálna distenzia, hnačka, nevoľnosť, vracanie, ascites	abdominálna bolesť, ezofageálne varixy, hemorágia, sucho v ústach, žalúdočná nevoľnosť	zápcha	
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>				abnormality v testoch funkcie pečene
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	vyrážky, pruritus			Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), dermatitída, ekzém

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové kŕče, artralgia	myalgia	bolesť chrbta	
Poruchy obličiek a močových ciest		dyzúria, polakizúria	proteinúria	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	periférny edém	edém, pyrexia	asténia	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				abnormality INR
Poranenia, otravy a komplikácie pri zákroku		pád	kontúzie, procedurálna bolesť	

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

#### **4.9 Predávkovanie**

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

V klinických štúdiách u pacientov trpiacich cestovateľskou hnačkou boli dávky až do 1 800 mg denne tolerované bez žiadnych závažných klinických prejavov. Dokonca aj u pacientov s normálnou bakteriálnou flórou nespôsobil rifaximín v dávkach až do 2 400 mg denne po dobu 7 dní žiadne relevantné klinické symptómy súvisiace s vysokou dávkou.

V prípade náhodného predávkovania sa odporúča symptomatická liečba a podporná starostlivosť.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

REFERO obsahuje rifaximín (4-dezoxy-4'-metylpyrido (1',2'-1,2) imidazo (5,4-c) rifamycín SV, v polymorfnej forme  $\alpha$ .

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: črevné antiinfektíva, antibiotiká, ATC kód: A07AA11.

##### Mechanizmus účinku

Rifaximín je antibakteriálne liečivo z triedy rifamycínov, ktoré ireverzibilne viaže beta subjednotku bakteriálneho enzýmu DNA-dependentnej RNA polymerázy a následne inhibuje syntézu bakteriálnej RNA.

Rifaximín má široké antimikrobiálne spektrum proti väčšine grampozitívnych a gramnegatívnych aeróbných a anaeróbných baktérií vrátane druhov produkujúcich amoniak. Rifaximín môže inhibovať delenie baktérií deaminujúcich ureu, čím zníži produkciu amoniaku a iných látok, ktoré sú považované za dôležité pri patogenéze hepatálnej encefalopatie.

##### Mechanizmus rezistencie

Vznik rezistencie na rifaximín je primárne reverzibilná chromozomálne jednokroková alterácia génu *rpoB* kódujúceho bakteriálnu RNA polymerázu.

Klinické štúdie, ktoré skúmali zmeny citlivosti črevnej flóry pacientov postihnutých cestovateľskou hnačkou, nepreukázali výskyt lieku odolných grampozitívnych (napr. *enterococci*) a gramnegatívnych (*E. coli*) organizmov počas trojdňovej liečby rifaximínom.

Vznik rezistencie v normálnej črevnej bakteriálnej flóre bol skúmaný pri opakovaných vysokých dávkach rifaximínu u zdravých dobrovoľníkov a u pacientov trpiacich zápalovým ochorením čriev. Vzniknuté kmene rezistentné na rifaximín boli však nestabilné a nekolonizovali gastrointestinálny trakt, ani nenahradili kmene citlivé na rifaximín. Po prerušení liečby rezistentné kmene rýchlo zmizli.

Experimentálne a klinické údaje naznačujú, že liečba rifaximínom u pacientov s prítomnosťou kmeňov *Mycobacterium tuberculosis* alebo *Neisseria meningitidis* nebude vytvárať rezistenciu voči rifampicínu.

#### Citlivosť

Rifaximín je neabsorbovaná antibakteriálna látka. Testovanie citlivosti *in vitro* nie je možné použiť na spoľahlivé stanovenie citlivosti alebo rezistencie baktérií na rifaximín. V súčasnosti sú dostupné nedostatočné údaje, ktoré by podporovali nastavenie hraničných hodnôt citlivosti na testovanie citlivosti.

Rifaximín sa hodnotil *in vitro* na viacero patogénov vrátane baktérií produkujúcich amoniak, ako *Escherichia coli* spp, *Clostridioides* spp, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp. Z dôvodu veľmi nízkej absorpcie z gastrointestinálneho traktu nie je rifaximín klinicky účinný proti invazívnym patogénom, aj keď sú tieto baktérie citlivé *in vitro*.

#### Klinická účinnosť

Účinnosť a bezpečnosť rifaximínu v dávke 550 mg dvakrát denne u dospelých pacientov s remisiou HE sa hodnotili v pivotnej 6-mesačnej randomizovanej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdie fázy 3 RFHE3001.

Dvestodeväťdesiatdeväť účastníkov bolo randomizovaných na liečbu rifaximínom v dávke 550 mg dvakrát denne (n=140) alebo placebom (n=159) po dobu 6 mesiacov. V pivotnej štúdii 91 % pacientov v oboch skupinách súbežne dostávalo laktulózu. Štúdie sa nezúčastnili žiadni pacienti so skóre MELD > 25.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol čas do prvej prelomovej epizódy zjavnej HE a u pacientov bola liečba prerušená po prelomovej epizóde zjavnej HE. Prelomová epizóda zjavnej HE bola definovaná ako výrazné zhoršenie neurologickej funkcie a zvýšenie Connovho skóre na  $\geq 2$ . stupň. U pacientov s Connovým skóre 0 na začiatku bola prelomová epizóda zjavnej HE definovaná ako zvýšenie Connovho skóre o 1 a stupňa asterixis o 1.

Tridsaťjeden zo 140 pacientov (22 %) v skupine s rifaximínom a 73 zo 159 (46 %) pacientov v skupine s placebom zaznamenalo prelomovú epizódu zjavnej HE počas 6 mesiacov. Rifaximín znížil riziko nástupu HE o 58 % ( $p < 0,0001$ ) a riziko hospitalizácie z dôvodu HE o 50 % ( $p < 0,013$ ) v porovnaní s placebom.

Dlhodobá bezpečnosť a tolerancia rifaximínu v dávke 550 mg dvakrát denne podávanej po dobu minimálne 24 mesiacov boli hodnotené u 322 účastníkov s remisiou HE v štúdiu RFHE3002. Stopäťdesiatdva pacientov prešlo zo štúdie RFHE3001 (70 zo skupiny s rifaximínom a 82 zo skupiny s placebom) a 170 pacientov bolo nových. Osemdesiatosem percent pacientov súbežne dostávalo laktulózu.

Liečba rifaximínom po dobu až 24 mesiacov (OLE štúdia RFHE3002) nevyústila do žiadnej straty účinku, čo sa týka ochrany pred nástupom epizód zjavnej HE a zníženia záťaže v dôsledku hospitalizácie. Analýza času do prvej prelomovej epizódy zjavnej HE preukázala dlhodobé udržanie remisie v oboch skupinách pacientov, u nových aj u pacientov pokračujúcich v liečbe rifaximínom.

Pri systematickom preskúmaní a metaanalýze štyroch randomizovaných a troch observačných štúdií zahŕňajúcich 1 822 pacientov sa pri kombinovanej liečbe rifaximínom a laktulózou preukázalo štatisticky významné zníženie mortality u pacientov s HE v porovnaní so laktulózou osamote (rozdiel rizika (RD) -0,11; 95 % IS -0,19 až -0,03;  $p = 0,009$ ). V ďalších analýzach citlivosti sa tieto výsledky potvrdili. Štatisticky významný pokles mortality (RD -0,22; 95 % IS -0,33 na -0,12;  $p < 0,0001$ ) sa preukázal najmä v združenej analýze dvoch randomizovaných štúdií zahŕňajúcich 320 pacientov liečených až do 10 dní a sledovaných počas hospitalizácie.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Farmakokinetické štúdie na potkanoch, psoch a u ľudí preukázali, že po perorálnom podaní sa rifaximín v polymorfnej forme  $\alpha$  slabo absorbuje (menej ako 1 %). Po opakovanom podaní liečebných dávok rifaximínu zdravým dobrovoľníkom a pacientom s poškodenou črevnou sliznicou (zápalové ochorenie čriev) sú plazmatické hladiny zanedbateľné (menej ako 10 ng/ml). U pacientov s HE podávanie rifaximínu v dávke 550 mg dvakrát denne preukázalo stredovú expozíciu rifaximínu približne 12-násobne vyššiu, ako bola pozorovaná u zdravých dobrovoľníkov po rovnakom režime dávkovania. Klinicky bezvýznamný nárast systémovej absorpcie rifaximínu bol pozorovaný, ak bol podaný do 30 minút po raňajkách s vysokým obsahom tukov.

### Distribúcia

Rifaximín sa stredne silno viaže na proteíny v ľudskej plazme. Priemerný pomer väzby na proteíny *in vivo* bol 67,5 % u zdravých účastníkov a 62 % u pacientov s poruchou funkcie pečene pri podaní rifaximínu v dávke 550 mg.

### Biotransformácia

Analýza fekálnych výlučkov preukázala, že rifaximín je prítomný ako neporušená molekula, čo naznačuje, že nie je ani degradovaný ani metabolizovaný počas prechodu cez gastrointestinálny trakt.

V štúdií s použitím rifaximínu značeného rádioaktívnym izotopom sa 0,025 % podanej dávky rifaximínu vylúčilo močom, pričom  $< 0,01$  % dávky sa vylúčilo vo forme 25-dezacetylriifaximínu, čo je jediný metabolit rifaximínu, ktorý bol identifikovaný u ľudí.

### Eliminácia

Štúdia rifaximínom značeným rádioaktívnym izotopom naznačuje, že  $^{14}\text{C}$ -rifaximín je takmer výhradne a kompletne vylučovaný v stolici (96,9 % z podanej dávky). Množstvo  $^{14}\text{C}$ -rifaximínu vylúčeného močom nepresiahlo 0,4 % podanej dávky.

### Linearita/nelinearita

Rýchlosť a rozsah systémovej expozície rifaximínu u ľudí bola evidentne charakterizovaná nelineárnou (závislou na dávke) kinetikou, čo je v súlade s možnosťou absorpcie rifaximínu obmedzenej rýchlosťou rozpustenia.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

Nie sú dostupné klinické údaje o použití rifaximínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

#### *Porucha funkcie pečene*

Klinické údaje u pacientov s poruchou funkcie pečene preukázali systémovú expozíciu vyššiu ako bola pozorovaná u zdravých osôb. Systémová expozícia rifaximínu bola približne 10-, 13- a 20-násobne vyššia u pacientov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha), stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) a závažnou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Nárast systémovej expozície rifaximínu u pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebné interpretovať vzhľadom na lokálny účinok rifaximínu v gastrointestinálnom trakte a jeho nízku systémovú biologickú dostupnosť, ako aj vzhľadom na dostupné údaje bezpečnosti u pacientov s cirhózou.

Neodporúča sa preto úprava dávkovania, pretože rifaximín pôsobí lokálne.

#### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetika rifaximínu sa neštudovala u pediatrických pacientov v akomkoľvek veku. Populácia v ktorej sa skúmal pokles rekurencie hepatálnej encefalopatie (HE) a akútna liečba HE zahŕňala pacientov vo veku  $\geq 18$  rokov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdií embryofetálneho vývoja potkanov bola pozorovaná mierna a prechodná oneskorená osifikácia, ktorá neovplyvnila normálny vývin potomkov pri dávke 300 mg/kg/deň (2,7-násobok navrhovanej klinickej dávky pre hepatálnu encefalopatiu, prispôbená na veľkosť povrchu tela). U králikov bol pozorovaný nárast výskytu skeletálnych zmien po perorálnom podaní rifaximínu počas gestácie (v dávkach podobných navrhovaným klinickým dávkam pre hepatálnu encefalopatiu). Klinický význam týchto nálezov nie je známy.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

sodná soľ karboxymetylškrobu A  
glycerol-dístearát  
bezvodý koloidný oxid kremičitý  
mastenec  
mikrokryštalická celulóza

#### Obal tablety:

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec  
makrogol  
červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blistre z PVC-PE-PVDC/hliníkovej fólie v škatuľkách po 14, 28, 42, 56 alebo 98 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Alfasigma S.p.A.  
Via Ragazzi del'99, n. 5  
40133 Bologna (BO)  
Taliansko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

15/0076/13-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 5. marca 2013  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. marca 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2026