

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

NORMIX 200 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg rifaximínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta
Ružová okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba cestovateľskej hnačky a akútnych alebo chronických infekcií spôsobených neinvazívnymi enteropatogénnymi baktériami citlivými na rifaximín.
Rifaximín sa nemá používať u pacientov s hnačkou komplikovanou horúčkou alebo prítomnosťou krvi v stolici.
- Liečba symptomatickej nekomplikovanej divertikulózy hrubého čreva.
- Súčasť komplexnej liečby hepatálnej encefalopatie.
- Prevencia relapsu infekcie vyvolanej baktériou *Clostridioides difficile* v kombinácii s vankomycínom po liečbe vankomycínom osamote.

NORMIX 200 mg je indikovaný dospelým a dospievajúcim starším ako 12 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zvyčajná dávka u dospelých a detí starších ako 12 rokov je 10 – 15 mg/kg telesnej hmotnosti denne. Dĺžka trvania liečby nemá presiahnuť 7 dní.

Odporúčané dávkovanie pre jednotlivé indikácie

Liečba cestovateľskej hnačky:

Dospelí a deti staršie ako 12 rokov: 600 mg (3 tablety) rozdelených do 3 dávok (každých 8 hodín) počas troch dní.

Liečba akútnych alebo chronických infekcií spôsobených neinvazívnymi enteropatogénnymi baktériami citlivými na rifaximín:

Dospelí a deti staršie ako 12 rokov: 600 mg (3 tablety) rozdelených do 3 dávok (každých 8 hodín) alebo 800 mg (4 tablety) rozdelených do 2 jednotlivých dávok (každých 12 hodín) počas 5 – 7 dní.

Liečba symptomatickej nekomplikovanej divertikulózy:

Dospelí a deti staršie ako 12 rokov: 800 mg (4 tablety) rozdelených do 2 dávok (každých 12 hodín) počas 7 dní. V prípade potreby sa liečba môže zopakovať každý mesiac až počas 24 po sebe nasledujúcich mesiacov (celkovo 24 cyklov, každý po 7 dní).

Súčasť komplexnej liečby hepatálnej encefalopatie:

Dospelí a deti staršie ako 12 rokov: 1 200 mg (6 tabliet) rozdelených do 3 jednotlivých dávok (každých 8 hodín) formou dlhodobej liečby.

V prípade liečebných cyklov má každému liečebnému cyklu (nepresahujúcemu 15 dní) počas obdobia 3 – 6 mesiacov predchádzať 15-dňové obdobie na vyplavenie liečiva z tela.

Prevenia relapsu infekcie vyvolanej baktériou Clostridioides difficile v kombinácii s vankomycínom po liečbe vankomycínom osamote:

Dospelí a deti staršie ako 12 rokov: 1 200 mg (6 tabliet) rozdelených do 3 jednotlivých dávok (každých 8 hodín) počas 20 dní.

Dávka a frekvencia podávania dávky sa môže na základe stavu pacienta upravovať.

Staršie osoby

Nevyžaduje sa žiadna úprava dávkovania, pretože údaje týkajúce sa bezpečnosti a účinnosti lieku NORMIX nepreukázali žiadne rozdiely medzi staršími a mladšími pacientmi.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s hepatálnou insuficienciou nie je potrebné upravovať dávkovanie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Hoci sa nepredpokladá zmena dávkovania, u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má postupovať s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť rifaximínu u detí mladších ako 12 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú uvedené v časti 5.1, ale neumožňujú vykonať odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne a zapíť pohárom vody.

Tablety rifaximínu sa majú prehĺnúť vcelku.

Rifaximín sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

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

Prípady obštrukcie čreva a závažných ulcerózných lézií čreva.

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 toxikkej epidermálnej nekrolýzy (TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne, boli hlásené [frekvencia neznáma] v súvislosti s liečbou rifaximínom.

Väčšina prípadov bola hlásená u pacientov s ochorením pečene (ako je cirhóza alebo hepatitída).

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 vyskytne závažná reakcia, ako je SJS alebo TEN, u takéhoto pacienta sa liečba rifaximínom nesmie nikdy opätovne začať.

Klinické údaje preukázali, že rifaximín nie je účinný pri liečbe črevných infekcií spôsobených invazívnymi enteropatogénmi ako *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp. a *Shigella* spp., ktoré zvyčajne vyvolávajú hnačku, horúčku, krv v stolici a časté vyprázdňovanie stolice. Podávanie rifaximínu sa má ukončiť, ak sa príznaky hnačky zhoršia alebo pretrvávajú viac ako 48 hodín a má sa zvážiť alternatívna liečba antibiotikami.

Pri užívaní takmer všetkých antibakteriálnych liečiv vrátane rifaximínu bol zaznamenaný prípad hnačky vyvolanej baktériami *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile associated diarrhoea*, CDAD). Potenciálne použitie rifaximínu pri liečbe CDAD a pseudomembranóznej kolitídy nie je možné vylúčiť.

Z dôvodu jeho slabšej systémovej absorpcie sa rifaximín nemá používať na liečbu systémových bakteriálnych infekcií. Nemá sa podávať pacientom s cestovateľskou hnačkou komplikovanou horúčkou alebo prítomnosťou krvi v stolici.

Pri súbežnom užívaní rifaximínu s inhibítorom P-glykoproteínu, ako je napr. cyklosporín, je potrebné postupovať s opatrnosťou (pozri časť 4.5).

U pacientov s poruchou funkcie pečene triedy C podľa Childa-Pugha sa má postupovať s opatrnosťou pri súbežnom užívaní rifaximínu a substrátov CYP3A4, ako je napr. warfarín, antiepileptiká, antiarytmiká, perorálne kontraceptíva (pozri časť 4.5).

Po podaní lieku NORMIX sa pozorovali reakcie z precitlivenosti zahŕňajúce závažné kožné reakcie, exfoliatívnu dermatitídu, angioedém a anafylaxiu (pozri časť 4.8).

Pacientov je potrebné poučiť o možnom výskyte závažných kožných reakcií a majú byť pozorne sledovaní. Ak sa takéto reakcie objavia, NORMIX sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Pacientov je potrebné informovať, že napriek zanedbateľnej absorpcii liečiva (menej ako 1 %) môže rifaximín, podobne ako všetky deriváty rifamycínu, vyvolať červené sfarbenie moču.

U pacientov liečených liekom NORMIX bol hlásený výskyt nezvyčajných snov a depresívnej nálady. Pacientov je potrebné sledovať pre výskyt týchto udalostí a podobných prejavov. Ak sa takéto príznaky objavia, liečba liekom NORMIX sa má ukončiť a pacienta je potrebné poučiť, aby vyhľadal lekársku pomoc.

U pacientov s udržiavacou liečbou warfarínom a ktorým bol predpísaný rifaximín, bolo hlásené zníženie a aj zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru (v niektorých prípadoch s príhodami krvácania). Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, je potrebné pozorne sledovať medzinárodný normalizovaný pomer pri pridávaní alebo vysadzovaní liečby rifaximínom. Na udržanie želanej miery antikoagulácie môžu byť nevyhnutné úpravy dávky antikoagulantov (pozri časť 4.5).

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Pretože perorálne podávaný rifaximín sa z gastrointestinálneho traktu vstrebáva v zanedbateľnej miere, potenciál jeho interakcie so systémovými liekmi je nízky.

Neexistujú žiadne skúsenosti týkajúce sa podávania rifaximínu osobám, ktoré na liečbu systémovej bakteriálnej infekcie užívajú iné antibakteriálne liečivá odvodené od rifamycínu.

Údaje *in vitro* preukazujú, že rifaximín neinhiboval hlavné enzýmy (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4) cytochrómu P450 (CYP) metabolizujúce liečivá. V štúdiách indukčného

účinku *in vitro* rifaximín neindukoval CYP1A2 a CYP 2B6, ale mal slabý indukčný účinok na CYP3A4.

Interakcia rifaximínu so substrátmi CYP3A4 u zdravých osôb nie je klinicky významná, u pacientov s poruchou funkcie pečene však nie je možné vylúčiť, že rifaximín môže spôsobiť pokles expozície súbežne podaným substrátom CYP3A4 (napr. antiepileptiká, antiarytmiká, perorálne kontraceptíva) z dôvodu vysokej systémovej expozície v porovnaní so zdravými osobami.

U pacientov s udržiavacou liečbou warfarínom a ktorým bol predpísaný rifaximín, bolo hlásené zníženie a aj zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, je potrebné pozorne sledovať medzinárodný normalizovaný pomer pri pridávaní alebo vysadzovaní liečby rifaximínom. Môžu byť nevyhnutné úpravy dávky perorálnych antikoagulancií.

Štúdia *in vitro* naznačuje, že rifaximín je stredne silným substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a metabolizovaný je prostredníctvom CYP3A4. Nie je známe, či súbežne podávané liečivá, 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 priemernej hodnoty C_{max} rifaximínu a 124-násobnému zvýšeniu priemernej hodnoty AUC_{∞} . Klinický význam tohto zvýšenia systémovej expozície nie je známy.

Možné liekové interakcie, ktoré sa objavujú na úrovni transportných systémov, boli vyhodnocované *in vitro* a tieto štúdie naznačujú, že klinická interakcia medzi rifaximínom a inými liečivami, ktoré podliehajú efluxu prostredníctvom P-gp a iných transportných proteínov, je nepravdepodobná (MRP2, MRP4, BCRP a BSEP).

V prípade podávania čierneho uhlia z preventívnych dôvodov, sa má rifaximín užiť minimálne 2 hodiny pred podaním, hoci to nie je podložené klinickými dôkazmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo sú len obmedzené údaje týkajúce sa užívania rifaximínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nenaznačili žiadne priame alebo nepriame škodlivé účinky s výnimkou tých, ktoré sa týkajú reprodukčnej toxicity a sú uvedené nižšie (pozri časť 5.3).

V štúdiách na zvieratách sa preukázali prechodné účinky na osifikáciu a zmeny kostry plodu (pozri časť 5.3). Klinický význam týchto zistení u ľudí nie je známy.

Z preventívnych dôvodov sa neodporúča užívať rifaximín počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa rifaximín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčeného dieťaťa 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

V štúdiách na zvieratách sa nezistil žiaden priamy ani nepriamy škodlivý vplyv na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V kontrolovaných klinických skúšaní bol hlásený výskyt závratu a somnolencie, rifaximín má však 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 toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN). Väčšina prípadov bola hlásená u pacientov s ochorením pečene (ako je cirhóza alebo hepatitída) (pozri časť 4.4).

Klinické skúšania:

V dvojito zaslepených, kontrolovaných klinických skúšaniach a klinických farmakologických skúšaniach sa účinky rifaximínu porovnávali s placebom a inými antibiotikami, preto sú k dispozícii kvantitatívne údaje o bezpečnosti.

Poznámka: Väčšina uvádzaných nežiaducich reakcií (najmä v prípade porúch gastrointestinálneho traktu) sa môže pripisovať aj základným liečeným ochoreniam a bola počas klinických skúšaní zistená s rovnakou frekvenciou výskytu aj u pacientov dostávajúcich placebo.

Kategórie frekvencií sú definované pomocou nasledujúceho pravidla:

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 (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Časté	Menej časté	Neznáme
Infekcie a nákazy		kandidóza herpes simplex nazofaryngitída, faryngitída infekcia horných dýchacích ciest	infekcia vyvolaná klostrídiami
Poruchy krvi a lymfatického systému		lymfocytóza monocytóza neutropénia	trombocytopénia
Poruchy imunitného systému			anafylaktické reakcie precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla dehydratácia	
Psychické poruchy		abnormálne sny depresívna nálada nespavosť nervozita	
Poruchy nervového systému	závrat bolesť hlavy	hypotenzia migréna parestézia sinusová bolesť hlavy somnolencia	presynkopa
Poruchy oka		dvojité videnie	
Poruchy ucha a labyrintu		bolesť ucha vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie	
Poruchy ciev		zvýšený tlak krvi návaly tepla	

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ suché hrdlo dyspnoe upchatie nosa orofaryngeálna bolesť rinorea	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha zápcha nutkanie na stolicu hnačka flatulencia abdominálna distenzia nevoľnosť vracanie tenezmus	bolesť v hornej časti brucha ascites suché pery dyspepsia porucha gastrointestinálnej motility tvrdá stolica hematochézia hlienovitá stolica poruchy chuti	
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	abnormálne výsledky vyšetrení funkcie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážky erupcie a exantémy spálenie slnkom ¹	angioedém dermatitída exfoliatívna dermatitída ekzém erytém pruritus purpura urtikária Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) toxická epidermálna nekrolýza (TEN).
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť chrbta kŕče svalov svalová slabosť myalgia bolesť krku	
Poruchy obličiek a močovej sústavy		krv v moči glykozúria polakizúria polyúria proteinúria	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		polymenorea	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka	stavy slabosti zimnica studený pot hyperhidróza ochorenie podobné chrípke, periférny edém bolesť a diskomfort	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		úbytok telesnej hmotnosti	abnormálne hodnoty medzinárodného normalizovaného

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Časté	Menej časté	Neznáme
			pomeru

¹ Keďže skúšajúci hlásil „spálenie slnkom“, ktoré sa nepovažuje za všeobecne sa vzťahujúce na fotosenzitivitu, ale za „spálenie slnkom“.

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

V klinických skúšaníach u pacientov trpiacich cestovateľskou hnačkou boli dávky až do 1 800 mg/deň znášané bez akýchkoľvek závažných klinických príznakov. Dokonca aj v prípade pacientov/osôb s normálnou bakteriálnou flórou rifaximín pri dávkovaní až do 2 400 mg/deň počas 7 dní nevyvolal žiadne významné klinické príznaky súvisiace s vysokou dávkou.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiaroidá, črevné antiinfektíva a antiflogistiká, antibiotiká, ATC skupina: A07AA11.

Mechanizmus účinku

Rifaximín je antibiotikum zo skupiny rifamycínu, ktoré sa ireverzibilne viaže na beta podjednotku bakteriálneho enzýmu DNA-závislej RNA polymerázy a následne inhibuje syntézu bakteriálnej RNA. Rifaximín má široké antimikrobiálne spektrum proti väčšine grampozitívnych a gramnegatívnych aeróbných a anaeróbných baktérií zodpovedných za intestinálne infekcie.

Z dôvodu veľmi nízkej miery absorpcie z gastrointestinálneho traktu účinkuje rifaximín v polymorфnej forme α miestne v lúмене čreva a klinicky nie je účinný proti invazívnym patogénom aj napriek tomu, že tieto baktérie sú citlivé *in vitro*.

Mechanizmus rezistencie

Vznik rezistencie voči rifaximínu je primárne reverzibilnou chromozomálnou jednokrokovou zmenou v gène *rpoB* kódujúcom bakteriálnu RNA polymerázu.

Výskyt rezistentných subpopulácií medzi baktériami izolovanými z pacientov s cestovateľskou hnačkou je veľmi nízky.

V klinických štúdiách, ktoré skúmali zmeny v citlivosti črevnej mikroflóry jedincov postihnutých cestovateľskou hnačkou, sa nepodarilo zistiť vývoj grampozitívnych (napr. *Enterococci*) a gramnegatívnych (*E. Coli*) mikroorganizmov rezistentných na liek počas trojdňového cyklu liečby rifaximínom.

Vznik rezistencie pri normálnej črevnej bakteriálnej mikroflóre sa skúmal s opakovanými, vysokými dávkami rifaximínu u zdravých dobrovoľníkov a pacientov so zápalovým ochorením čreva. Objavili sa kmene rezistentné na rifaximín, ale boli nestabilné a nevytvárali kolónie v gastrointestinálnom trakte ani nenahradili kmene citlivé na rifaximín.

Experimentálne a klinické údaje naznačujú, že liečba cestovateľskej hnačky rifaximínom u pacientov s latentnými kmeňmi *Mycobacterium tuberculosis* alebo *Neisseria meningitidis* nebude voľbou pri rezistencii na rifampicín.

Citlivosť

Rifaximín je antibakteriálna látka, ktorá sa nevstrebáva. Testovanie citlivosti *in vitro* nie je možné použiť na spoľahlivé stanovenie citlivosti alebo rezistencie baktérie voči rifaximínu. V súčasnosti sú k dispozícii nedostatočné údaje na podporu vytvorenia klinických hraničných bodov pre testovanie citlivosti.

Rifaximín bol hodnotený *in vitro* na patogénoch spôsobujúcich cestovateľskú hnačku v štyroch rôznych miestach na svete. Tieto patogény boli: ETEC (enterotoxigénna *E. coli*), EAEC (enteroagregatívna *E. coli*), *Salmonella* spp., *Shigella* spp., Non-V cholerae vibrios, *Plesiomonas* spp., *Aeromonas* spp., *Campylobacter* spp. MIC₉₀ pre skúmané bakteriálne izoláty bola 32 µg/ml, ktorá sa dá ľahko dosiahnuť v lúmene čreva v dôsledku vysokej koncentrácie rifaximínu v stolici. Z dôvodu veľmi nízkej miery vstrebávania z gastrointestinálneho traktu rifaximín nie je klinicky účinný proti invazívnym patogénom aj napriek tomu, že sú tieto baktérie citlivé *in vitro*.

Klinická účinnosť

V klinických štúdiách u pacientov s cestovateľskou hnačkou sa preukázala klinická účinnosť rifaximínu voči ETEC (enterotoxigénna *E. coli*) a EAEC (enteroagregatívna *E. coli*). Tieto baktérie sú prednostne zodpovedné za príčinu cestovateľskej hnačky u jedincov cestujúcich do krajín v Stredomorskej oblasti alebo do tropických a subtropických regiónov.

Pediatrická populácia

Účinnosť, dávkovanie a bezpečnosť rifaximínu u detí mladších ako 12 rokov neboli stanovené. V prehľade literatúry sa uvádza 9 štúdií účinnosti v pediatrickej populácii, ktorých sa zúčastnilo 371 detí, pričom 233 z nich dostávalo rifaximín. Veľká väčšina detí zaradených do štúdií bola staršia ako 2 roky. Ako charakteristické ochorenie sa vo všetkých štúdiách sledovala hnačka bakteriálneho pôvodu (preukázaná pred, počas alebo po liečbe).

Získané údaje (zo samotných štúdií a z metaanalýzy) ukazujú, že preukazovanie účinnosti rifaximínu pre špeciálnu chorobu má pozitívny trend (akútne hnačky (hlavne rekurentné alebo recidivujúce), o ktorých sa vie alebo sa predpokladá, že sú spôsobené neinvazívnymi baktériami citlivými na rifaximín ako *Escherichia coli*).

Dávkovanie u detí vo veku 2 – 12 rokov v týchto štúdiách malého rozsahu s niekoľkými pacientmi sa pohybovalo v rozsahu 20 – 30 mg/kg/deň rozdelené na 2 až 4 dávky (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetické štúdie na potkanoch, psoch a u ľudí preukázali, že po perorálnom podaní rifaximínu v polymorfnej forme α sa prakticky neabsorbuje (menej ako 1 %). Po opakovanom podaní terapeutických dávok rifaximínu je u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s poškodenou črevnou sliznicou (zápalové ochorenia čriev) hladina rifaximínu v krvnej plazme zanedbateľná (menej ako 10 ng/ml). Klinicky bezvýznamný nárast systémovej absorpcie sa pozoroval, keď sa podal v priebehu 30 minút po raňajkách s vysokým obsahom tukov.

Distribúcia

Rifaximín sa stredne silno viaže na plazmatické bielkoviny ľudí. Priemerná hodnota pomeru väzby pri podávaní rifaximínu *in vivo* bola 67,5 % u zdravých jedincov a 62 % u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Biotransformácia

Analýza vzoriek stolice preukázala, že sa rifaximín našiel vo forme nezmenenej molekuly, z čoho vyplýva, že nedochádza k jeho degradácii a ani metabolizmu pri jeho prechode gastrointestinálnym traktom.

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

Eliminácia

Priemerný polčas rifaximínu u zdravých jedincov v ustálenom stave je 5,6 hodín.

Štúdia s rifaximínom značeným rádioaktívnym izotopom naznačuje, že ¹⁴C-rifaximín sa takmer výhradne a úplne vylučuje stolicou (96,9 % podanej dávky).

Množstvo ¹⁴C-rifaximínu vylúčeného močom nepresiahlo 0,4 % podanej dávky.

Linearita/nelinearita

Zdá sa, že miera a rozsah systémovej expozície rifaximínu u ľudí je charakterizovaná nelineárnou (od dávky závislou) kinetikou, čo je v súlade s možnosťou absorpcie rifaximínu z dôvodu obmedzenej miery disolúcie.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Žiadne klinické údaje nie sú k dispozícii pre použitie rifaximínu u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek.

Porucha funkcie pečene

Dostupné klinické údaje u pacientov s poruchou funkcie pečene preukázali systémovú expozíciu vyššiu ako je expozícia pozorovaná u zdravých jedincov.

Napriek tomuto sa má zvýšenie expozície rifaximínu u jedincov s poruchou funkcie pečene interpretovať v zmysle miestneho gastrointestinálneho účinku rifaximínu a jeho nízkej systémovej biologickej dostupnosti ako aj dostupných údajov o bezpečnosti rifaximínu u jedincov s cirhózou. Preto sa z dôvodu miestneho účinku rifaximínu neodporúča žiadna úprava dávkovania.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika rifaximínu nebola skúmaná u pediatrických pacientov v akomkoľvek veku.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdií embryofetálneho vývinu na potkanoch sa pri dávke 300 mg/kg/deň pozorovalo mierne a prechodné spomalenie osifikácie, ktoré neovplyvnilo normálny vývin mláďat. U králikov sa po perorálnom podaní rifaximínu počas gestácie pozorovalo zvýšenie výskytu zmien kostry.

Klinický význam týchto zistení nie je známy.

V štúdiách na zvieratách sa nezistili iné bezpečnostné riziká, ktoré by neboli spomenuté už vyššie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

sodná soľ karboxymetylškrobu

glycerol-distearát

koloidný oxid kremičitý bezvodý

mastenec

mikrokryštalická celulóza

Filmový obal:

hydroxypropylmetylcelulóza
oxid titaničitý (E171)
edetát disodný, dihydrát
propylénglykol
oxid železitý červený (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale pri teplote do 25 °C na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC-ALU blister.

Veľkosť balenia: 12, 28, 56, 120, 132, 140, 154 filmom obalených tablet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

15/0273/03-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. septembra 2003

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. októbra 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2024