

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xifaxan, 100 mg/5 ml, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera w każdych 5 ml sporządzonej zawiesiny: 100 mg ryfaksyminy (*Rifaximinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: mniej niż 1 mmol sodu, około 5,8 g sacharozy, 12 mg benzoesanu sodu w 20 ml zawiesiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: pkt.6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie chorób przewodu pokarmowego, takich jak:

U dorosłych i dzieci powyżej 12 lat:

- zakażenia jelitowe, bakteriami wrażliwymi na ryfaksyminę z wyjątkiem biegunk przebiegających z gorączką i (lub) krwią w kale i także gdy liczba nieuformowanych stolców jest równa lub przekracza 8 na dobę,
- biegunka podróżnych, z wyjątkiem biegunk przebiegających z gorączką i (lub) krwią w kale i także gdy liczba nieuformowanych stolców jest równa lub przekracza 8 na dobę;

U dorosłych:

- zespół jelita nadwrażliwego postać biegunkowa,
- encefalopatia wątrobowa,
- objawowa, niepowikłana choroba uchyłkowa jelita grubego u pacjentów dorosłych stosujących dietę bogatoresztkową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zakażenia jelitowe bakteriami wrażliwymi na ryfaksyminę:

Pacjenci w wieku powyżej 12 lat: od 200 mg (10 ml zawiesiny) co 8 godzin do 400 mg (20 ml zawiesiny) co 8-12 godzin.

Biegunka podróżnych:

Pacjenci w wieku powyżej 12 lat: 200 mg (10 ml zawiesiny) co 8 godzin przez 3 dni.

Nie należy stosować dłużej niż 3 dni.

Nie należy powtórnie wdrażać terapii, jeżeli objawy biegunki powróciły po krótkim okresie remisji (patrz punkt 4.4)

Zespół jelita nadwrażliwego, postać biegunkowa:

Pacjenci dorośli: 550 mg (27,5 ml zawiesiny, tj. jedna pełna miarka o objętości 15 ml oraz 12,5 ml z drugiej miarki) co 8 godzin przez 14 dni.

Encefalopatia wątrobową:

Pacjenci dorośli: 400 mg (20 ml zawiesiny) co 8 godzin.
Okres leczenia nie powinien być dłuższy niż 7 dni.

Objawowa niepowikłana choroba uchyłkowa jelita grubego:

Pacjenci dorośli stosujący dietę bogatoresztkową: 400 mg (20 ml zawiesiny) co 12 godzin przez 7 dni.

W razie potrzeby leczenie można powtarzać co miesiąc w kolejnych 11 miesiącach (w sumie maksymalnie 12 cykli po 7 dni każdy).

Po zupełnym ustąpieniu objawów podawanie produktu leczniczego powinno zostać przerwane.

Pojedynczy okres leczenia ryfaksyminą nie powinien być dłuższy niż 7 dni.

Każde ponowne włączenie ryfaksyminy powinno być poprzedzone okresem bez stosowania produktu leczniczego trwającym 30 dni.

Pacjenci z niewydolnością nerek: pomimo, że zmiana dawkowania nie jest zalecana należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2)

Pacjenci z niewydolnością wątroby: nie ma konieczności modyfikacji dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku: nie jest wymagana modyfikacja dawki, ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Xifaxan, nie wykazywały żadnych różnic pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku i młodszymi.

Dzieci: skuteczność terapii i bezpieczeństwo stosowania ryfaksyminy u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie zostały dotychczas ustalone. Dostępne obecnie dane zostały przedstawione w punkcie 5.1, ale nie można zalecić żadnego dawkowania.

Sposób podawania

Ryfaksymina może być przyjmowana z posiłkiem lub bez posiłku. Podawać doustnie, popić szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ryfaksyminę lub inne ryfamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Reakcje nadwrażliwości obejmują złuszczone zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy oraz anafilaksję (patrz punkt 4.8).

Niedrożność jelit, nawet częściowa oraz ciężkie wrzodziejące uszkodzenia jelit.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie reakcje skórne

W związku z leczeniem ryfaksyminą zgłaszano [częstość nieznana] ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, które mogą stanowić zagrożenie życia lub być przyczyną śmierci. Większość z tych przypadków była raportowana u pacjentów z chorobami wątroby (takimi jak marskość lub zapalenie wątroby). W momencie przepisywania leku pacjenta należy poinformować o objawach podmiotowych i przedmiotowych reakcji skórnych oraz ściśle monitorować pod kątem tych reakcji. Jeżeli wystąpią objawy podmiotowe lub przedmiotowe wskazujące na reakcję skórą, należy niezwłocznie odstawić ryfaksyminę oraz rozważyć leczenie alternatywne (w razie konieczności). Jeżeli u pacjenta rozwinęła się ciężka reakcja skórna, taka jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, nigdy nie należy powtarzać leczenia ryfaksyminą u tego pacjenta.

Produktu Xifaxan nie powinno się stosować u pacjentów z biegunką powikłaną gorączką lub z obecnością krwi w stolcu, lub z wysoką częstością stolców ($\geq 8/\text{dobę}$) – objawy takie są zwykle wyrazem znacznego zajęcia błony śluzowej jelita przez inwazyjne patogeny jelitowe z rodzajów, takich jak: *Campylobacter*, *Salmonella* i *Shigella*. Xifaxan, przy znikomym wchłanianiu w przewodzie pokarmowym (patrz punkty 5.1 i 5.2), nie był skuteczny w tych przypadkach.

W przypadku przedłużania się trwania objawów biegunki zakaźnej ponad 24-48 godzin lub nasilenia choroby Xifaxan należy odstawić i wdrożyć inne leczenie.

Biegunkę związaną z *Clostridium difficile* (ang. Clostridium difficile associated diarrhoea, CDAD) zgłaszano w przypadku stosowania niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym ryfaksyminy. Nie można wykluczyć potencjalnego związku pomiędzy leczeniem ryfaksyminą, a CDAD i rzekomobłoniastym zapaleniem okrężnicy (ang. pseudomembranous colitis, PMC).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania ryfaksyminy i inhibitorów glikoproteiny P takich jak cyklosporyna (patrz punkt 4.5).

Pacjenci powinni być informowani, że pomimo znikomego wchłaniania leku (poniżej 1%), ryfaksymina, tak jak inne pochodne ryfamycyn, może doprowadzić do pojawienia się czerwonego zabarwienia moczu.

U pacjentów leczonych warfaryną, którym przepisano jednocześnie ryfaksyminę, obserwowano przypadki zarówno obniżenia jak i podwyższenia (w niektórych przypadkach związane z incydentem krwotocznym) wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. INR international normalized ratio). Jeżeli jednoczesne podawanie obu leków jest konieczne, INR powinien być starannie monitorowany, podczas włączania i po przerwaniu terapii ryfaksyminą. Może być konieczne dostosowanie dawki doustnych leków przeciwkrzepliwych, w celu utrzymania parametrów krzepnięcia w wymaganym przedziale terapeutycznym (patrz punkt 4.5).

Lek zawiera około 5,8 g sacharozy w 20 ml zawiesiny, należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Xifaxan zawiera 12 mg benzoesu sodu w każdych 20 ml.

Xifaxan zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 20 ml zawiesiny, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak jest doświadczenia w stosowaniu ryfaksyminy u pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie inny antybiotyk z grupy ryfamycyn w celu leczenia ogólnoustrojowego zakażenia bakteryjnego.

Dane uzyskane z badań *in vitro* wykazały, że ryfaksymina nie hamuje głównych enzymów cytochromu P-450 (CYP) odpowiedzialnych za metabolizm leków (CYPs1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, oraz 3A4). W badaniach indukcji przeprowadzonych *in vitro* ryfaksymina nie indukowała CYP1A2 i CYP2B6, natomiast była słabym induktorem CYP3A4.

Badania dotyczące interakcji farmakologicznych u zdrowych ochotników wykazały, że ryfaksymina nie wpływa znacząco na farmakokinetykę substratów CYP3A4. Jednakże u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie można wykluczyć, że ryfaksymina (w związku z większym narażeniem ogólnoustrojowym niż u zdrowych ochotników) może obniżać ekspozycję na równocześnie podawane substraty CYP3A4 (np. warfaryna, leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwaritmiczne, doustne środki antykoncepcyjne).

U pacjentów leczonych warfaryną, którym przepisano jednocześnie ryfaksyminę, obserwowano przypadki zarówno obniżenia jak i podwyższenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego. Jeżeli jednocześnie podawanie obu leków jest konieczne, INR powinien być starannie monitorowany, podczas włączania i po przerwaniu terapii ryfaksyminą. Może być konieczne dostosowanie dawki doustnych leków przeciwkrzepliwych.

Wyniki badania przeprowadzonego metodą *in vitro* wskazują, że ryfaksymina jest umiarkowanym substratem glikoproteiny P (P-gp) oraz jest metabolizowana przez CYP3A4. Nie wiadomo czy podawane równocześnie leki hamujące CYP3A4 mogą zwiększyć ogólnoustrojowe narażenie na ryfaksyminę.

U zdrowych ochotników jednoczesne podanie cyklosporyny (600 mg), która jest silnym inhibitorem glikoproteiny P, z pojedynczą dawką ryfaksyminy (550 mg) powodowało 83-krotny oraz 124-krotny wzrost średniego stężenia C_{max} oraz średniego AUC ryfaksyminy. Znaczenie kliniczne takiego wzrostu narażenia ogólnoustrojowego na ryfaksyminę jest nieznane.

Interakcje między lekami, które mogą się potencjalnie pojawić na poziomie systemu transporterów były oceniane w badaniach przeprowadzonych *in vitro*. Wyniki tych badań wskazują, że kliniczna interakcja pomiędzy ryfaksyminą a innymi substancjami, które podlegają transportowi za pośrednictwem P-gp lub innych białek transportowych (MRP2, MRP4, BCRP i BSEP) są mało prawdopodobne.

W przypadku podawania węgla aktywnego, ryfaksymina powinna być przyjmowana co najmniej 2 godziny po jego zażyciu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania ryfaksyminy u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały przejściowy wpływ na kostnienie oraz na powstawanie zaburzeń układu kostnego u płodów (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tych wyników dla ludzi jest nieznane.

W celu zachowania ostrożności nie zaleca się stosowania ryfaksyminy w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ryfaksymina lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. Ryzyka narażenia dla dziecka karmionego piersią nie da się wykluczyć. W przypadku stosowania ryfaksyminy u kobiet

karmiących piersią należy podjąć decyzję o zaprzestaniu karmienia lub podawania ryfaksyminy, w oparciu o korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z takiej terapii dla matki.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na płodność mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną zgłaszano zawroty głowy i senność. Jednak ryfaksymina wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, były zgłaszane w związku z leczeniem ryfaksyminą. Większość z tych przypadków była raportowana u pacjentów z chorobami wątroby (takimi jak marskość lub zapalenie wątroby) (patrz punkt 4.4.)

W podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach klinicznych lub farmakologicznych porównywano działanie ryfaksyminy do placebo oraz innych antybiotyków, dlatego też dostępne są ilościowe dane dotyczące jej bezpieczeństwa.

Uwaga: większość wymienionych działań niepożądanych (w szczególności ze strony układu pokarmowego – zaburzenia żołądka i jelit) może być również związana z leczoną chorobą zasadniczą i była zgłaszana podczas badań klinicznych z taką samą częstością w grupie pacjentów leczonych placebo.

Działania niepożądane, które obserwowano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Po wprowadzeniu ryfaksyminy do obrotu zaobserwowano dodatkowe działania niepożądane. Częstość ich występowania jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość występowania przedstawionych poniżej działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: wzmożone napięcie powłok brzusznych, ból brzucha, zaparcie, nagła potrzeba

wypróżnienia się, biegunka, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, nudności, bolesne parcie na stolec, wymioty

Niezbyt często: ból w górnej części jamy brzusznej, wodobrzusze, niestrawność, suchość w jamie ustnej, zaburzenie motoryki przewodu pokarmowego, obecność świeżej krwi w stolcu, twarde stolce, stolce z domieszką śluzu, zaburzenia smaku

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często: limfocytoza, monocytoza, neutropenia

Nieznana: trombocytopenia

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: kołatanie serca

Zaburzenia ucha i błędnika:

Niezbyt często: zawroty głowy, ból ucha

Zaburzenia oka:

Niezbyt często: podwójne widzenie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: gorączka

Niezbyt często: stany asteniczne, ból i dyskomfort, dreszcze, zimne poty, nadmierna potliwość, choroba grypopodobna, obrzęk obwodowy,

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Niezbyt często: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej,

Nieznana: nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych

Zaburzenia układu immunologicznego:

Nieznana: reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Niezbyt często: kandydoza, drożdżakowe zakażenie pochwy, zakażenie *Herpes simplex*, zapalenie nosa i gardła, zapalenie gardła, infekcje górnych dróg oddechowych

Nieznana: zakażenia *Clostridium*

Badania diagnostyczne

Nieznana: zaburzenia międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Niezbyt często: zmniejszone łaknienie, odwodnienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Niezbyt często: ból pleców, skurcz mięśni, mialgia, osłabienie siły mięśniowej, ból szyi

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy, ból głowy

Niezbyt często: niedoczulica, migrena, parestezje, zatokowy ból głowy, senność

Nieznana: stan przedomdleniowy

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: zaburzenia snu, obniżony nastrój, bezsenność, nerwowość

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: obecność krwi w moczu, glikozuria, częstomocz, wielomocz, białkomocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: nadmiernie częste miesiączkowanie

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: kaszel, suchość w gardle, duszność, niedrożność nosa, ból gardła i krtani, wodnisty wyciek z nosa

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: wysypki, wykwity skórne i osutka, reakcje fotoalergiczne

Nieznana: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, obrzęk naczynioruchowy, zapalenie skóry, złuszczone zapalenie skóry, wyprysk, rumień, świąd, wybroczyny, pokrzywki.

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: nagłe zaczerwienienie twarzy, wzrost ciśnienia tętniczego krwi,

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych pacjentów z biegunką podróżnych dawki do 1800 mg/dobę były tolerowane i nie występowały żadne poważne działania niepożądane. Nawet u pacjentów/uczestników z normalną florą bakteryjną podanie ryfaksyminy w dawce 2400 mg/dobę przez 7 dni nie powodowało wystąpienia istotnych objawów klinicznych związanych z dużymi dawkami.

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne dojelitowe, antybiotyki (ryfaksymina).
kod ATC: A07AA11

Xifaxan zawiera ryfaksyminę (4-dezoksy-4'-metylo pirydo (1',2'-1,2) imidazo (5,4-c) ryfamycynę SV), w formie polimorficznej α .

Mechanizm działania

Ryfaksymina to antybiotyk należący do grupy ryfamycyn, który nieodwracalnie wiąże się z podjednostką beta bakteryjnej DNA-zależnej polimerazy RNA i wskutek tego hamuje syntezę bakteryjnego RNA i białek.

Ryfaksymina wykazuje szerokie spektrum aktywności przeciwbakteryjnej, wliczając w to większość bakterii, zarówno Gram-ujemnych jak i Gram-dodatnich, tlenowych i beztlenowych, odpowiedzialnych za wywoływanie zakażeń jelitowych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że poniżej wymienione bakterie były wrażliwe na ryfaksyminę, jednakże bardzo niskie wchłanianie ryfaksyminy powoduje, że jest ona antybiotykiem działającym miejscowo w świetle jelita i nie jest klinicznie skuteczna w leczeniu chorób wywołanych przez bakterie, które przeniknęły przez śluzówkę jelit do organizmu.

Gram-ujemne:

Tlenowe: *Salmonella* spp.; *Shigella* spp.; *Escherichia coli*, włącznie ze szczepami enteropatogennymi; *Proteus* spp.; *Campylobacter* spp.; *Pseudomonas* spp.; *Yersinia* spp.; *Enterobacter* spp.; *Klebsiella* spp.; *Helicobacter pylori*;

Beztlenowe: *Bacteroides* spp., włącznie z *Bacteroides fragilis*;
Fusobacterium nucleatum;

Gram-dodatnie:

Tlenowe: *Streptococcus* spp.; *Enterococcus* spp., włącznie z *Enterococcus faecalis*; *Staphylococcus* spp.;
Beztlenowe: *Clostridium* spp., włącznie z *Clostridium difficile* i *Clostridium perfringens*;
Peptostreptococcus spp.

Mechanizm powstawania oporności

Rozwój oporności na ryfaksyminę jest spowodowany przede wszystkim przez odwracalną jednostopniową mutację chromosomalną, w obrębie genu *rpoB* kodującego bakteryjną polimerazę RNA. Przypadki wykrycia subpopulacji szczepów opornych wśród bakterii izolowanych od pacjentów z biegunką podróżnych były bardzo rzadkie. Badania kliniczne nad zmianami w oporności flory jelitowej prowadzone wśród uczestników badania cierpiących na biegunkę podróżnych, nie pozwoliły na wykrycie szczepów opornych wśród bakterii Gram-dodatnich (np. *Enterococcus*) oraz Gram-ujemnych (*E. coli*) w trakcie trwania trzydniowej terapii ryfaksyminą.

Rozwój oporności normalnej flory jelitowej był badany poprzez wielokrotne podawanie wysokich dawek ryfaksyminy zdrowym ochotnikom oraz pacjentom z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Udało się wyselekcjonować szczepy oporne, ale były one niestabilne, nie kolonizowały przewodu pokarmowego i nie zastępowały szczepów wrażliwych. Po zakończeniu terapii szczepy oporne szybko zanikały.

Dane kliniczne i eksperymentalne wskazują na to, że terapia ryfaksyminą biegunki podróżnych u pacjentów będących nosicielami *Mycobacterium tuberculosis* lub *Neisseria meningitidis* nie powodowała selekcji szczepów opornych na ryfampicynę.

Wrażliwość bakterii na ryfaksyminę

Ryfaksymina jest niewchłanianym antybiotykiem o działaniu bakteriobójczym. Wrażliwość lub oporność bakterii, na taki jak ryfaksymina, działający miejscowo antybiotyk, nie może być bezsprzecznie ustalona w badaniach *in vitro*, chociaż dają one pewną ogólną wiedzę na temat jej aktywności przeciwbakteryjnej. Obecnie nie ma wystarczających danych aby określić stężenia graniczne dla badań wrażliwości.

W badaniach klinicznych wykazano kliniczną skuteczność ryfaksyminy w leczeniu biegunki podróżnych wywołanej przez ETEC (enterotoksynogenne szczepy *E. coli*) oraz EAEC (enteroagregacyjne szczepy *E. coli*). To te patogeny są w większości odpowiedzialne za wywoływanie biegunki podróżnych u osób podróżujących do krajów śródziemnomorskich lub w rejon tropikalne i subtropikalne.

W badaniach *in vitro* oceniano wrażliwość na ryfaksyminę bakterii wywołujących biegunkę podróżnych w czterech różnych regionach świata. Bakterie, które badano to: ETEC (enterotoksynogenne szczepy *E. coli*), EAEC (enteroagregacyjne szczepy *E. coli*), *Salmonella* spp., *Shigella* spp., bakterie należące do rodzaju *Vibrio* inne niż *V. cholerae*, *Plesiomonas* spp., *Aeromonas* spp., *Campylobacter* spp. Minimalne stężenie

hamujące MIC90 dla badanych izolatów bakteryjnych wynosiło 32 µg/ml. Może być ono łatwo osiągnięte, ze względu na wysokie stężenie ryfaksyminy w kale. Z powodu bardzo niskiego wchłaniania z przewodu pokarmowego ryfaksymina nie jest klinicznie skuteczna w eradykacji patogenów, które przeniknęły przez ścianę jelita, nawet tych, które wykazywały wrażliwość *in vitro*.

Stosowanie u dzieci: Skuteczność terapii, dawkowanie i bezpieczeństwo stosowania ryfaksyminy u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie zostały dotychczas ustalone. Dostępna literatura obejmuje 9 badań nad skutecznością u dzieci, które przeprowadzono na 371 dzieciach, w tym 233 otrzymywało ryfaksyminę. Przeważająca większość dzieci włączonych do badań była w wieku powyżej 2 lat. Wskazaniem obecnym we wszystkich badaniach była biegunka pochodzenia bakteryjnego (potwierdzona przed, w trakcie lub po zakończeniu terapii). Dane (badania oraz ich metaanaliza) wskazują na pozytywną tendencję w kierunku wykazania skuteczności ryfaksyminy w określonych sytuacjach klinicznych [ostre biegunki (szczególnie nawracające lub ulegające nasileniu), o których wiadomo lub przypuszcza się, że są spowodowane nieinwazyjnymi szczepami bakterii wrażliwymi na ryfaksyminę, takimi jak *Escherichia coli*]. Najczęściej stosowane dawki u dzieci od 2 do 12 lat, w tych nielicznych jeszcze badaniach z udziałem niewielkiej liczby pacjentów, były w zakresie 20-30 mg/kg/dobę 2-4 razy na dobę (patrz punkt 4.2).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Badania farmakokinetyki u szczurów, psów i ludzi wykazały, że po podaniu doustnym ryfaksymina w formie polimorficznej α praktycznie nie jest wchłaniana (poniżej 1%). Po wielokrotnym podaniu ryfaksyminy w dawkach terapeutycznych zdrowym ochotnikom oraz pacjentom z uszkodzoną śluzówką jelit (nieswoiste zapalenia jelit) stężenia ryfaksyminy w osoczu były znikome (poniżej 10 ng/ml). Klinicznie nieistotny wzrost wchłaniania ryfaksyminy obserwowano po podaniu leku w ciągu 30 minut od spożycia wysokotłuszczowego śniadania. Farmakokinetyka ryfaksyminy po jednokrotnym podaniu dorosłym ochotnikom na czczo dawki 400 mg doustnie charakteryzuje się bardzo niskimi średnimi wartościami stężenia C_{max} wynoszącymi poniżej 5 ng/ml oraz AUC poniżej 15 ng•h/ml. Dokładne wartości parametrów farmakokinetycznych zostały oznaczone z zastosowaniem bardzo czułej metody analitycznej, dla której granica oznaczalności wynosi 0,5 ng/ml.

Porównawcze badania farmakokinetyki wykazały, że formy polimorficzne ryfaksyminy, inne niż forma α , są wchłaniane w znacznie większym stopniu.

Dystrybucja

Ryfaksymina w umiarkowanym stopniu wiąże się z białkami osocza u ludzi. W badaniach *in vivo* po podaniu ryfaksyminy średni poziom związania wynosił 67,5% u zdrowych ochotników oraz 62% u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Metabolizm

Badania ryfaksyminy ekstrahowanej z kału wykazały, że występuje ona w niezmienionej formie, co wskazuje, że nie jest rozkładana ani metabolizowana podczas pasażu przez układ pokarmowy. W badaniu z zastosowaniem znakowanej radiologicznie ryfaksyminy wykrywano w moczu 0,025% podanej dawki ryfaksyminy w postaci niezmienionej, podczas gdy <0,01% podanej dawki było wykrywane w moczu w postaci 25-dezacyloryfaksyminy, jedyne metabolitu ryfaksyminy, który zidentyfikowano u ludzi.

Eliminacja

Badania z użyciem znakowanej radiologicznie ryfaksyminy wykazały, że ^{14}C ryfaksymina jest wydalana prawie wyłącznie z kałem (96,9% podanej dawki). Ilość ^{14}C ryfaksymina wykrywana w moczu nie przekracza 0,4% podanej dawki.

Liniowość lub nieliniowość

Procent i stopień narażenia ogólnoustrojowego na ryfaksyminę u ludzi charakteryzują się nieliniową kinetyką (zależną od wielkości dawki), co wynika z ograniczonej stopniem rozpuszczalności możliwości wchłaniania ryfaksyminy.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania ryfaksyminy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dostępne dane kliniczne dla pacjentów z niewydolnością wątroby wskazują na wyższe narażenie ogólnoustrojowe niż obserwowane u pacjentów zdrowych. Jednakże, wzrost narażenia ogólnoustrojowego na ryfaksyminę w tej grupie pacjentów powinien być interpretowany w świetle miejscowego działania ryfaksyminy ograniczonego do przewodu pokarmowego oraz jej bardzo niskiej ogólnoustrojowej biodostępności oraz dostępnych danych o bezpieczeństwie ryfaksyminy u chorych z marskością wątroby. Dlatego nie zaleca się dostosowywania dawkowania w tej grupie chorych.

Dzieci:

Farmakokinetyka ryfaksyminy nie była badana u dzieci w żadnym wieku.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. U szczurów badania rozwoju zarodka i płodu wykazały, podczas stosowania dawki 300 mg/kg/dobę, nieznaczny i przejściowy wpływ na opóźnienie kostnienia, który nie miał wpływu na normalny rozwój potomstwa. U królików po doustnym podaniu ryfaksyminy podczas ciąży zaobserwowano wzrost częstości występowania zmian szkieletowych. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

celuloza mikrokryształiczna, sól sodowa karboksymetylocelulozy, pektyna, kaolin, sodu sacharynian, sodu benzoatan, sacharoza, aromat czarnej wiśni.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Brak danych.

6.3. Okres ważności

3 lata.

Uwaga!

Zawiesina sporządzona poprzez dodanie wody do granulatu zachowuje stabilność przez 7 dni w temperaturze do 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Granulat do sporządzenia zawiesiny doustnej 1,2 g/60 ml

Pudełko tekturowe zawierające butelkę z żółtobrazowego szkła zamkniętą emaliowaną zakrętką aluminiową.

Do butelki dołączona jest wyskalowana miarka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej znajduje się w szczelnie zamkniętej butelce. Należy otworzyć butelkę, dodać zdanej do picia wody do strzałki i silnie wstrząsnąć. Ponownie uzupełnić wodą, aż do strzałki.

Stężenie ryfaksyminy w powstałej zawieszynie wynosi 100 mg/5 ml.

Do butelki zawierającej granulat dołączona jest wyskalowana miarka.

Zawiesina sporządzona w wyżej opisany sposób zachowuje stabilność przez 7 dni w temperaturze do 25°C.

Przed każdym podaniem zawiesinę należy silnie wstrząsnąć.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących usuwania pozostałości.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alfasigma S.p.A.

Via Ragazzi del '99, n. 5

40133 Bologna (BO), Włochy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11457

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 kwietnia 2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 5 maja 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.04.2024