

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XIFAXAN 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera:
200 mg rifaksyminy (*Rifaximinum*)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane, różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych i dzieci powyżej 12 lat:

Leczenie chorób przewodu pokarmowego, które zostały wywołane lub do powstania których przyczyniły się bakterie wrażliwe na rifaksyminę, takich jak zakażenia jelitowe, biegunka podróźnych, encefalopatia wątrobowa, objawowa, niepowikłana choroba uchyłkowa jelita grubego u pacjentów dorosłych stosujących dietę bogatą w błonnik.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zakażenia jelitowe i biegunka podróźnych:

Pacjenci powyżej 12 lat: od 200 mg (1 tabletki) co 8 godzin do 400 mg (2 tabletki) co 8-12 godzin.

Encefalopatia wątrobowa:

Pacjenci powyżej 12 lat: 400 mg (2 tabletki) co 8 godzin.

Okres leczenia nie powinien przekraczać 7 dni.

Objawowa niepowikłana choroba uchyłkowa jelita grubego

Pacjenci dorośli stosujący dietę bogatą w błonnik: 400 mg (2 tabletki po 200 mg) 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 leczenie powinno zostać przerwane.

Pojedynczy okres leczenia rifaksyminą nie powinien przekraczać 7 dni.

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

Pacjenci z niewydolnością nerek: nie badano farmakokinetyki rifaksyminy w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z niewydolnością wątroby: nie ma potrzeby modyfikacji dawki w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku: nie badano farmakokinetyki rifaksyminy u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Liczba pacjentów w tym wieku włączonych do badania klinicznego nie pozwoliła na ustalenie czy ich reakcja na lek jest inna niż u pacjentów młodszych.

Dzieci: skuteczność terapii i bezpieczeństwo stosowania rifaksyminy 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.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na rifaksyminę lub inne rifamycyny, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niedrożność jelit, nawet częściowa oraz ciężkie wrzodziejące uszkodzenia jelit.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

XIFAXAN nie powinien być stosowany u pacjentów z biegunką powikłaną gorączką lub z obecnością krwi w stolcu – objawy takie są zwykle wyrazem znacznego zajęcia błony śluzowej jelita przez inwazyjne patogeny jelitowe i 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 pogorszenia przebiegu choroby XIFAXAN należy odstawić i wdrożyć inne leczenie.

W wyniku leczenia prawie wszystkimi antybiotykami może wystąpić rzekomobłoniaste zapalenie jelit o różnym stopniu nasilenia. U pacjentów z biegunką po leczeniu antybiotykami należy rozważyć możliwość jego wystąpienia.

Przy długotrwałym leczeniu wysokimi dawkami lub w razie występowania uszkodzeń błony śluzowej jelita niewielka ilość leku (poniżej 1%) może być wchłonięta, co może doprowadzić do pojawienia się czerwonego zabarwienia moczu. Jest to spowodowane przez substancję czynną, która, jak większość antybiotyków z tej samej rodziny (rifamycyny), posiada czerwono-pomarańczową barwę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Mimo że badania w warunkach *in vitro* wykazały, że rifaksymina może indukować cytochrom P450 3A4 (CYP3A4), to badanie kliniczne interakcji między lekami wykazało, że rifaksymina nie wpływa znacząco na farmakokinetykę midazolamu ani pozaukładowo, ani układowo.

Dodatkowe badanie kliniczne interakcji między lekami nie wykazało wpływu rifaksyminy na metabolizm pozaukładowy doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego etynyloestradiol i norgestymat.

Dlatego też nie stwierdzono interakcji klinicznych z lekami metabolizowanymi przez izoenzymy cytochromu P450 u ludzi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak jest dostatecznych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania rifaksyminy u kobiet w ciąży. Dlatego też preparatu nie powinno się podawać podczas ciąży (patrz punkt 5.3).

Nie wiadomo, czy rifaksymina przenika do mleka kobiecego, ale prawdopodobnie jej stężenie jest nieznaczne z powodu małego wchłaniania ustrojowego. W przypadku stosowania rifaksyminy u kobiet karmiących piersią należy podjąć decyzję o zaprzestaniu karmienia lub podawania rifaksyminy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieznany.

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane:

Działania niepożądane prawdopodobnie związane z terapią rifaksyminą mają prawie zawsze słabe lub umiarkowane nasilenie i zwykle ustępują samoistnie bez konieczności zmiany dawkowania lub wstrzymania terapii.

Częstość ich występowania jest niska zważywszy, że podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo większość z nich występowała także z większą (wszystkie działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, oprócz zaparć) lub podobną częstością również w grupach pacjentów przyjmujących placebo, wskazując tym samym, iż większość stwierdzonych działań niepożądanych może być związana z chorobą zasadniczą (podstawową) lub z chorobami towarzyszącymi.

Następujące działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych rifaksyminą stwierdzono z większą lub podobną częstością u pacjentów przyjmujących odpowiednią dawkę placebo: wzdęcie z oddawaniem wiatrów, bóle brzucha lub wzdęcie, nudności, nagła potrzeba wypróżnienia się, bolesne parcie na stolec, wymioty, biegunka, gorączka, zawroty głowy, kołatanie serca, astenia, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, bóle pleców, skurcze mięśni i niedrożność nosa. 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). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: Wzdęcie, 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, stolce z domieszką śluzu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często: Limfocytoza, monocytoza, neutropenia

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: Kołatanie serca

Zaburzenia ucha i błędnika:

Niezbyt często: Zawroty głowy

Zaburzenia oka:

Niezbyt często: Podwójne widzenie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: Gorączka

Niezbyt często: Astenia, nieokreślone przykre uczucie bólu w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, dreszcze, brak skuteczności leku, zmęczenie, choroba grypopodobna, obrzęk obwodowy, ból

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Niezbyt często: Kandydoza, drożdżakowe zakażenie pochwy

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach:

Niezbyt często: Oparzenie słoneczne

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, obecność krwinek i krwi w moczu

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Niezbyt często: Jadłowstręt (anoreksja)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Niezbyt często: Ból pleców, skurcz mięśni, osłabienie siły mięśniowej, ból mięśni

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: Ból głowy

Niezbyt często: Brak smaku, niedoczulica

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: Zaburzenia snu, bezsenność

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: Glikozuria, częstomocz, wielomocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: Nadmiernie częste miesiączkowanie

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: Suchość w gardle, duszność, niedrożność nosa, ból gardła i krtani

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: Zimne poty, wysypka, wysypka plamista

Zaburzenia naczyńiowe:

Niezbyt często: Zaczerwienienie twarzy.

Oprócz działań niepożądanych stwierdzonych podczas badań klinicznych, następujące działania niepożądane zaobserwowano lub spontanicznie zgłaszano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i sklasyfikowano je zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (klasyfikacja MedDRA) następująco:

Bardzo rzadko:

Zaburzenia żołądka i jelit: ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty

Zaburzenia układu nerwowego: reakcja rzekomoanafilaktyczna, ból głowy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, zapalenie skóry, wykwit, świąd, wysypka, pokrzywka.

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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Przy dawkach rifaksyminy do 2400 mg na dobę przez okres 5 dni nie wystąpiły przypadki przedawkowania.

W przypadku przedawkowania zaleca się płukanie żołądka oraz leczenie objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwbakteryjne dojelitowe, antybiotyki (rifaksymina).
kod ATC: A07AA11

Rifaksymina to antybiotyk o szerokim spektrum działania. Jest ona półsyntetyczną pochodną rifamycyny SV i analogicznie jak pozostałe antybiotyki z grupy rifamycyn nieodwracalnie wiąże się z podjednostką beta bakteryjnej DNA-zależnej polimerazy RNA i wskutek tego hamuje syntezę bakteryjnego RNA i białek. Ze względu na nieodwracalność wiązania się z enzymem, rifaksymina działa bakteriobójczo na wrażliwe bakterie.

Rifaksymina wykazuje szerokie spektrum aktywności przeciwbakteryjnej, wliczając w to większość szczepów bakterii, zarówno Gram-ujemnych jak i Gram-dodatnich, tlenowych i beztlenowych, odpowiedzialnych za wywoływanie zakażeń układu pokarmowego i biegunkę podróżnych, takich jak:

Gram-ujemnych:

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

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

Gram-dodatnich:

Tlenowych: *Streptococcus* spp.; *Enterococcus* spp., włącznie z *Enterococcus faecalis*; *Staphylococcus* spp.;

Beztlenowych: *Clostridium* spp., włącznie z *Clostridium difficile* i *Clostridium perfringens*;
Peptostreptococcus spp. .

Wchłanianie rifaksyminy po podaniu doustnym w przewodzie pokarmowym jest nieznaczne (poniżej 1%), wskutek czego antybiotyk działa miejscowo w jelicie, w którym uzyskuje bardzo wysokie stężenia. Są one znacznie wyższe niż wartość minimalnego stężenia hamującego (MIC) dla badanych enteropatogenów (stężenia w kale 4000-8000 µg/g osiągane są po 3 dniach leczenia dawkami dobowymi 800 mg). Dzięki temu rifaksymina wywiera skuteczne działanie przeciwbakteryjne, które powoduje eradykację wrażliwych szczepów chorobotwórczych.

Szerokie spektrum przeciwbakteryjne rifaksyminy pozwala na zmniejszenie obecności nadmiaru bakterii w jelicie grubym i wskutek tego produkcji przez bakterie amoniaku oraz innych substancji toksycznych, które w przypadku zaawansowanego schorzenia wątroby z zaburzeniem procesów detoksykacyjnych zaangażowane są w patogenezę i symptomatologię encefalopatii wątrobowej. Prawie nieistniejące wchłanianie leku w układzie pokarmowym minimalizuje ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. W licznych przeprowadzonych badaniach klinicznych rifaksymina była zawsze dobrze tolerowana.

Pozostałe informacje: nie ma danych na to, że niewielkie stężenia rifaksyminy we krwi po podaniu doustnym mają znaczenie dla pojawienia się klinicznie istotnej oporności na ryfampicynę.

Stosowanie u dzieci: skuteczność terapii, dawkowanie i bezpieczeństwo stosowania rifaksyminy 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 otrzymało rifaksyminę. 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 rifaksyminy 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 rifaksyminę 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

Badania farmakokinetyki u szczurów, psów i ludzi wykazały, że po podaniu doustnym produkt praktycznie nie jest wchłaniany (poniżej 1%). Farmakokinetyka rifaksyminy 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. Wydalanie rifaksyminy w moczu po podaniu doustnym u ludzi nie przekracza 0.4% podanej dawki. Porównawcze badania farmakokinetyki wykazały, że formy polimorficzne rifaksyminy, inne niż forma α , są wchłaniane w znacznie większym stopniu.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania farmako-toksykologiczne przeprowadzone na kilku gatunkach zwierząt (szczury, króliki, psy) nie wykazały toksyczności produktu.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów (6 miesięcy) i u psów (9 miesięcy) rifaksymina w najwyższych badanych dawkach po podaniu doustnym (szczury: 300 mg/kg; psy: 1000 mg/kg) nie wpływała na istotne parametry fizjologiczne, potwierdzając dobrą tolerancję produktu. Badania wpływu na funkcje rozrodcze, badania toksyczności dla zarodka i płodu wykluczyły jakikolwiek wpływ terapii na równowagę fizjologiczną matki i płodu. Rifaksymina nie działa mutagennie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki: sodu glikolan skrobiowy, glicerolu palmitynostearynian, krzemionka koloidalna, talk, celuloza mikrokrystaliczna.

Otoczka tabletki: hydroksypropylometyloceluloza, tytanu dwutlenek E171, sodu edetynian, glikol propylenowy, żelaza tlenek czerwony E172.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Brak danych.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PCV/PE/PVDC/Al, w tekturowym pudełku, zawierający 9, 12 lub 14 różowych, okrągłych, obustronnie wypukłych tabletek powlekanych.

Opakowanie 9 tabletek zawiera: 1 blister po 9 sztuk pakowany w pudełko tekturowe.

Opakowanie 12 tabletek zawiera: 1 blister po 12 sztuk pakowany w pudełko tekturowe.
Opakowanie 14 tabletek zawiera: 1 blister po 14 sztuk pakowany w pudełko tekturowe.
Opakowanie 28 tabletek zawiera: 2 blistry po 14 sztuk opakowane w pudełko tekturowe.
Opakowanie 42 tabletki zawiera: 3 blistry po 14 sztuk opakowane w pudełko tekturowe.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ALFA WASSERMANN S.p.A.
Via Enrico Fermi 1 - 65020 ALANNO (PE)
Włochy

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

11456

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / 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

26.01.2015