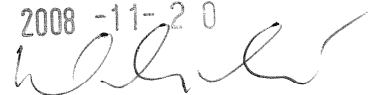


2008 -11-20



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 rifaksyminy (*Rifaximinum*)

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

U dorosłych i dzieci powyżej 12 roku życia:

Leczenie chorób przewodu pokarmowego, które zostały wywołane lub do powstania których przyczyniły się bakterie wrażliwe na rifaksyminę, takich jak zakażenia jelitowe, biegunka podróżnych, encefalopatia wątrobowa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zakażenia jelitowe i biegunka podróżnych:

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

Encefalopatia wątrobowa:

Pacjenci powyżej 12 roku życia: 400 mg (20 ml zawiesiny) co 8 godzin.

Okres leczenia nie powinien przekraczać 7 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: Nie zbadano farmakokinetyki rifaksyminy w żadnej grupie wiekowej u dzieci, a dane z badań klinicznych u pacjentów pediatrycznych poniżej 12 roku życia są ograniczone.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na rifaksyminę lub inne rifamycyny lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.

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 paragrafy 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 zastosować 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.

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek zawiera około 5,8 g sacharozy w zwykle stosowanej dawce (20 ml), należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

4.5 Interakcje z innymi lekami 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 Cięża i laktacja

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

Nie wiadomo, czy rifaksymina przenika do mleka kobiecego, ale prawdopodobnie stężenie jest nieznaczne z powodu niskiego 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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 częstotliwością 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 częstotliwością 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, wzrost stężenia 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: Wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, obecność krwinek/krwii w moczu

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

- Niezbyt często: Jadłowstręt (anoreksja)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, 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 podczas obecności leku na rynku i sklasyfikowano je zgodnie z klasyfikacją układów narządowych (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 naczyniowo-nerwowy, obrzęk twarzy, zapalenie skóry, wykwit, świąd, wysypka, pokrzywka.

4.9 Przedawkowanie

Przy dawkach rifaksyminy do 2400 mg dziennie 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, tlenowców i beztlenowców, odpowiedzialnych za wywoływanie zakażeń układu pokarmowego i biegunkę podróżnych, takich jak:

Gram-ujemnych:

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

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

Gram-dodatnich:

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

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

Wchłanianie po podaniu doustnym rifaksyminy 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 dziennymi dawkami 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 znikome stężenia rifaksyminy we krwi po podaniu doustnym mają znaczenie dla pojawienia się klinicznie istotnej oporności na ryfampinę.

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 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: 300mg/kg; psy: 1000 mg/kg) nie wpływała na istotne parametry fizjologiczne, potwierdzając doskonałą 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:

celuloza mikrokrystaliczna, sól sodowa karboksymetylocelulozy, pektyna, kaolin, sodu sacharynian, sodu benzoesan, sacharoza, czarny aromat wiśniowy.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Brak danych.

6.3. Okres trwałości

3 lata.

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

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Granulat do sporządzenia zawiesiny doustnej 1,2 g/60 ml
Pudełko kartonowe zawierające szczelnie zamkniętą, żółtawo-brunatną butelkę szklaną o pojemności 60 ml z emaliowaną, aluminiową nakrętką, w połowie wypełnioną granulkami do sporządzenia zawiesiny. Do butelki dołączona jest przezroczysta, plastikowa wyskalowana miarka do odmierzania objętości 5, 10 lub 15 ml.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej znajduje się w szczelnie zamkniętej butelce. Należy otworzyć butelkę, dodać zdatnej do picia wody do strzałki i silnie wstrząsnąć. Ponownie uzupełnić wodą, aż do strzałki. Stężenie rifaksyminy w powstałej zawieszynie wynosi 100 mg/5 ml. Do butelki zawierającej granulat dołączona jest wyskalowana miarka do odmierzania 5, 10 lub 15 ml zawiesiny. Zawiesina sporządzona w wyżej opisany sposób zachowuje stabilność przez okres 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

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

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

11457

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA:

30.04.2004

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -12- 15
MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
ul. Miodowa 15
00-952 Warszawa