

W. H. H. H.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XIFAXAN 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera:

200 mg rifaksyminy (*Rifaximinum*)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane, różowe, okrągłe, dwustronnie wypukłe.

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 wątrobową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zakażenia jelitowe i biegunka podróżnych:

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

Encefalopatia wątrobową:

Pacjenci powyżej 12 roku życia: 400 mg (2 tabletki) 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 punkt 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.

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 Ciąża i laktacja

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 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
Niezbyst 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:

Niezbyst często: Kandydoza, drożdżakowe zakażenie pochwy

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach:

Niezbyst często: Oparzenie słoneczne

Badania diagnostyczne

Niezbyst często: Wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, obecność krwinek/krwi w moczu

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Niezbyst często: Jadłowstręt (anoreksja)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej:

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

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: Ból głowy
Niezbyst często: Brak smaku, niedoczulica

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyst często: Zaburzenia snu, bezsenność

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyst często: Glikozuria, częstomocz, wielomocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyst często: Nadmiernie częste miesiączkowanie

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyst często: Zimne poty, wysypka, wysypka plamista

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyst 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 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 entropatogenów (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 ryfampicynę.

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: 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 jakiegokolwiek wpływ terapii na równowagę fizjologiczną matki i płodu.

Rifaksymina nie działa mutagennie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Otoczka tabletki: hydroksypropylometyloceluloza, tytanu dwutlenek E171, wersenian dwusodowy, glikol propylenowy, czerwony tlenek żelaza E172.

Rdzeń tabletki: skrobi glikolan sodowy, palmityno-stearynowy ester glicerolu, krzemionka, talk, celuloza mikrokrystaliczna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak danych.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PCV/Al zawierający 12 różowych, okrągłych, dwustronnie wypukłych tabletek powlekanych, opakowany w pudełko tekturowe.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku 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 SCALO (PE) - Włochy

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

11456

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