

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xifaxan 400 mg, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera:
400 mg ryfaksyminy (*Rifaximinum*)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane, różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe o średnicy 12 mm i wysokości około 6,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowa, niepowikłana choroba uchyłkowa jelita grubego u pacjentów dorosłych stosujących dietę bogatoresztkową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Objawowa niepowikłana choroba uchyłkowa jelita grubego

Pacjenci dorośli stosujący dietę bogatoresztkową: 400 mg (1 tabletka 400 mg) co 12 godzin przez 7 dni.

W razie potrzeby leczenie można powtarzać co miesiąc przez kolejne 11 miesięcy (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.

Sposób podawania

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

Szczególne grupy pacjentów

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.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną 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 zapalenie jelita grubego.

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.

Xifaxan 400 mg 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 400 mg, przy znikomym wchłanianiu w przewodzie pokarmowym (patrz punkty 5.1 i 5.2), nie był skuteczny w tych przypadkach.

Z danych klinicznych wynika, że ryfaksymina jest nieskuteczna w leczeniu zakażeń jelitowych wywołanych przez inwazyjne patogeny jelitowe, takie jak *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp. i *Shigella* spp., które zazwyczaj powodują wystąpienie biegunki, gorączki, krwi w stolcu oraz częste oddawanie stolca.

W przypadku trwania objawów biegunki zakaźnej przez ponad 24-48 godzin lub pogorszenia się przebiegu 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.

Ze względu na oddziaływanie ryfaksyminy na mikrobiotę jelitową, skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych może być niższa w czasie trwania terapii tą substancją. Niemniej jednak, takie interakcje nie były często zgłaszane. Zalecane jest stosowanie dodatkowych środków

antykonceptyjnych, szczególnie w przypadku produktów leczniczych, w których zawartość estrogenów jest niższa niż 50 µg.

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 (z 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).

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Xifaxan 400 mg w leczeniu objawowej, niepowikłanej choroby uchyłkowej jelita grubego pacjentom w wieku poniżej 18 lat.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy Xifaxan 400 mg zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 1 tablecie, to znaczy produkt 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 (CYP 1A2, 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. warfarynę, leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwwarymalne).

Wyniki przeprowadzonego *in vitro* badania 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 aktywowanego, ryfaksymina powinna być przyjmowana co najmniej 2 godziny po jego zażyciu. U pacjentów leczonych warfaryną, którym przepisano jednocześnie ryfaksyminę, obserwowano przypadki zarówno obniżenia jak i podwyższenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR). 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.

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 przemijający 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 kobiet karmiących piersią. 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 zaślepienych, kontrolowanych badaniach klinicznych lub farmakologicznych porównywano działanie ryfaksyminy do placebo oraz innych antybiotyków, dlatego też dostępne są ilościowe dane dotyczące bezpieczeństwa jej stosowania.

Uwaga: większość wymienionych działań niepożądanych (w szczególności dotyczących 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 ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość 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.

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Wzdęcie, ból brzucha, zaparcie, nagła potrzeba wypróżnienia, biegunka, wzdęcie z oddawaniem gazów, nudności, bolesne parcie na stolec, wymioty	Ból w górnej części jamy brzusznej, wodobrzusze, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenie motoryki przewodu pokarmowego, obecność świeżej krwi w stolcu, stolce z domieszką śluzu, zaburzenia smaku	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Limfocytoza, monocytoza, neutropenia	Trombocytopenia
Zaburzenia serca		Kołatanie serca	
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy, ból ucha	
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Stany asteniczne, ból i dyskomfort, dreszcze, nadmierna potliwość, brak skuteczności leku, zmęczenie, choroba grypopodobna, obrzęk obwodowy	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza, drożdżakowe zakażenie pochwy, zakażenie <i>Herpes simplex</i> , zapalenie nosa i gardła, zapalenie gardła, infekcje górnych dróg oddechowych	Zakażenia <i>Clostridium</i>

Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, obecność krwinek i krwi w moczu	Zaburzenia międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt (zmniejszone łaknienie), odwodnienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców, skurcz mięśni, osłabienie siły mięśniowej, ból szyi, ból mięśni	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy	Niedoczulica, migrena, parestezje, zatokowy ból głowy, senność	Stan przedomdleniowy
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu, obniżony nastrój, bezsenność, nerwowość	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz, glikozuria, częstomocz, wielomocz, białkomocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Nadmiernie częste miesiączkowanie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel, suchość w gardle, duszność, nieżyt nosa, ból gardła i krtani, wodnisty wyciek z nosa	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zimne poty, wysypki, osutka, reakcje fotowrażliwości	zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, obrzęk naczyńioruchowy, zapalenie skóry, złuszczone zapalenie skóry, wyprysk, rumień, świąd, wybroczyny, pokrzywki, płamica

Zaburzenia naczyniowe		Nagłe zaczerwienienie twarzy	

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 prawidłową mikrobiotą 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 się przez błonę śluzową 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 cierpiących na biegunkę podróżnych były bardzo rzadkie. Badania kliniczne nad zmianami w oporności mikroflory jelitowej prowadzone wśród uczestników badania z biegunką 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 prawidłowej mikroflory jelitowej był badany poprzez wielokrotne podawanie wysokich dawek ryfaksyminy zdrowym ochotnikom oraz pacjentom z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Udało się wyselekcjonować szczepy odporne, ale były niestabilne, nie kolonizowały przewodu pokarmowego i nie zastępowały szczepów wrażliwych. Po zakończeniu terapii szczepy odporne szybko zanikały.

Dane kliniczne i eksperymentalne wskazują, 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 działający miejscowo antybiotyk, taki jak ryfaksymina, nie może być bezsprzecznie ustalona w badaniach *in vitro*, chociaż dają one pewną ogólną wiedzę na temat aktywności przeciwbakteryjnej działających miejscowo antybiotyków. 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*). Patogeny te są w większości odpowiedzialne za wywoływanie biegunki podróżnych u osób podróżujących do krajów śródziemnomorskich lub w rejonach tropikalnych i subtropikalnych.

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 małego wchłaniania z przewodu pokarmowego ryfaksymina nie jest klinicznie skuteczna w eradykacji patogenów, które przeniknęły przez ścianę jelita, nawet tych, które wykazywały wrażliwość *in vitro*.

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-dezacetyloryfaksyminy, 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.

Liniiowość 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 wykazują 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

Rdzeń tabletki:

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A),
Glicerolu distearynian (typ I),
Krzemionka koloidalna bezwodna,
Talk,
Celuloza mikrokrystaliczna.

Otoczka tabletki Opadry OY-S-34907:

Hypromeloza 5 cP
Hypromeloza 15 cP,
Tytanu dwutlenek (E 171),
Disodu edetynian,
Glikol propylenowy,
Żelaza tlenek czerwony (E 172).

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/Aluminium, w tekturowym pudełku, zawierający 14 tabletek powlekanych.

Opakowanie 14 tabletek zawiera: 1 blister po 14 sztuk w pudełku tekturowym.

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

ALFASIGMA S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna (BO),
Włochy

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

26591

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

23-08-2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.04.2024