

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

REFERO 550 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 550 mg rifaximínu.

Pomocné látky:

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ružové okrúhle bikonvexné 10 mm x 19 mm filmom obalené tablety z jednej strany s vyrazeným nápisom „RX“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

REFERO je indikovaný na zníženie výskytu opakovaných epizód zreteľnej hepatálnej encefalopatie u pacientov vo veku 18 rokov a starších (pozri časť 5.1).

Je potrebné zvážiť oficiálne pokyny na správne použitie antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka: 550 mg dvakrát denne ako dlhodobá liečba na zníženie výskytu opakovaných epizód zjavnej hepatálnej encefalopatie (pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2).

V pivotnej štúdii 91 % pacientov súbežne užívalo laktulózu (pozri tiež časť 5.1).

REFERO je možné podávať s jedlom alebo bez jedla.

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť REFERO u detí a dospievajúcich (mladších ako 18 rokov) neboli doteraz stanovené.

Staršie osoby

Nie je potrebná žiadna úprava dávky, pretože údaje o bezpečnosti a účinnosti REFERO nepreukázali žiadne rozdiely medzi staršími a mladšími pacientmi.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s hepatálnou insuficienciou nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky sa nepredpokladá, u pacientov s poruchou funkcie obličiek je však potrebná opatrnosť (pozri časť 5.2).

Spôsob podania

Perorálne, zapit' pohárom vody.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na rifaximín, deriváty rifamycínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Prípady intestinálnej obštrukcie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hnačka vyvolaná *Clostridium difficile* (CDAD) bola hlásená pri užívaní takmer všetkých antibakteriálnych činidiel vrátane rifaximínu. Potenciálny súvis liečby rifaximínom s CDAD a psedomembranóznou kolitídou (PMC) nie je možné vylúčiť.

Z dôvodu nedostatočných údajov a potenciálnemu závažnému narušeniu črevnej flóry s neznámymi dôsledkami sa neodporúča rifaximín podávať súbežne s inými rifamycínmi.

Pacienti musia byť informovaní, že napriek zanedbateľnej absorpcii lieku (menej ako 1 %), rifaximín môže rovnako ako všetky deriváty rifamycínu spôsobiť sfarbenie moču do červena.

Poškodenie funkcie pečene: používať s opatrnosťou u pacientov so závažným (stupeň C podľa Child-Pughovej klasifikácie) poškodením funkcie pečene a u pacientov s MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skóre > 25 (pozri časť 5.2).

V prípade potreby súbežného použitia rifaximínu a inhibítora P-glykoproteínu, ako napríklad cyklosporínu, sa má postupovať opatrne (pozri časť 4.5).

Ako zníženie tak aj zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru (v niektorých prípadoch s udalosťami krvácania) boli hlásené u pacientov liečených warfarínom, ktorým bol predpísaný rifaximín. Ak je súbežné podanie nevyhnutné, medzinárodný normalizovaný pomer sa má pozorne sledovať pri pridaní alebo vysadení liečby rifaximínom. Pre udržanie požadovanej úrovne antikoagulácie môžu byť potrebné úpravy dávky perorálnych antikoagulancií (pozri časť 4.5).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neexistujú skúsenosti s podávaním rifaximínu pacientom, ktorí užívajú ďalšie rifamycínové antibakteriálne liečivo na liečbu systémovej bakteriálnej infekcie.

Údaje *in vitro* ukazujú, že rifaximín neinhiboval hlavné enzýmy cytochrómu P-450 (CYP), ktoré metabolizujú lieky (CYPs1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4). V indukčných štúdiách *in vitro* rifaximín neaktivoval CYP1A2 a CYP2B6, ale bol slabší aktivátor CYP3A4.

U zdravých jedincov klinické liekové interakčné štúdie preukázali, že rifaximín nemal výrazný vplyv na farmakokinetické vlastnosti substrátov CYP3A4, u pacientov s poškodenou funkciou pečene však nie je možné vylúčiť, že rifaximín môže znižovať expozíciu súbežne podávaným substrátom CYP3A4

(napr. warfarín, antiepileptiká, antiarytmiká, perorálne kontraceptíva) z dôvodu vyššej systémovej expozície v porovnaní so zdravými jedincami.

Ako zníženie tak aj zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru boli hlásené u pacientov liečených warfarínom a ktorým bol predpísaný rifaximín. Ak je súbežné podanie nevyhnutné, medzinárodný normalizovaný pomer sa má pozorne sledovať pri pridaní alebo vysadení liečby rifaximínom. Môžu byť potrebné úpravy dávky perorálnych antikoagulancií.

Štúdia *in vitro* naznačila, že rifaximín je mierny substrát P-glykoproteínu (P-gp) a je metabolizovaný CYP3A4. Nie je známe, či súbežne podávané lieky, ktoré inhibujú CYP3A4 môžu zvýšiť systémovú expozíciu rifaximínom.

U zdravých subjektov viedlo súbežné podanie jednorazovej dávky cyklosporínu (600 mg), silného inhibítora P-glykoproteínu, s jednorazovou dávkou rifaximínu (550 mg) k 83-násobnému zvýšeniu C_{max} a a 124-násobnému zvýšeniu AUC_{∞} rifaximínu. Klinický význam tohto zvýšenia systémovej expozície nie je známy.

Možnosť vzájomnej liekovej interakcie na úrovni transportných systémov bola hodnotená *in vitro* a tieto štúdie naznačujú, že klinická interakcia medzi rifaximínom a inými zlúčeninami, ktoré podliehajú efluxu prostredníctvom P-gp a iných transportných proteínov, je nepravdepodobná (MRP2, MRP4, BCRP a BSEP).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití rifaximínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali prechodné účinky na osifikáciu a kostrové zmeny plodu (pozri časť 5.3).

V rámci bezpečnostných opatrení sa neodporúča používať rifaximín počas gravidity.

Laktácia

Nie je známe, či sa rifaximín/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/preušiť liečbu rifaximínom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity u samcov alebo u samíc.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V kontrolovaných štúdiách bol hlásený závrat. Rifaximín však má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Klinické štúdie:

Bezpečnosť rifaximínu u pacientov s remisiou hepatálnej encefalopatie (HE) bola hodnotená v dvoch štúdiách, v III. fáze randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdie RFHE3001 a v dlhodobej otvorenej štúdií RFHE3002.

Štúdia RFHE3001 porovnávala 140 pacientov liečených rifaximínom (dávka 550 mg dvakrát denne po dobu 6 mesiacov) so 159 pacientmi liečených placebom, zatiaľ čo štúdia RFHE3002 skúmala 322

pacientov, z čoho 152 bolo zo štúdie RFHE3001 liečených rifaximínom v dávke 550 mg dvakrát denne po dobu 12 mesiacov (66 % pacientov) a po dobu 24 mesiacov (39 % pacientov), s mediánom expozície 512,5 dní.

V troch podporných štúdiách bolo navyše 152 pacientov s HE liečených rôznymi dávkami rifaximínu od 600 mg do 2400 mg denne po dobu až 14 dní.

Všetky nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u pacientov liečených rifaximínom s frekvenciou výskytu $\geq 5\%$ a s vyššou frekvenciou výskytu ($\geq 1\%$) ako u pacientov užívajúcich placebo v štúdií RFHE3001 sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u $\geq 5\%$ pacientov užívajúcich rifaximín a s vyššou frekvenciou výskytu ako u pacientov užívajúcich placebo v štúdií RFHE3001

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Udalosť	Placebo N=159		Rifaximín N= 140	
		n	%	n	%
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia	6	3,8	11	7,9
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Ascites	15	9,4	16	11,4
	Nauzea	21	13,2	20	14,3
	Bolesť v hornej abdominálnej oblasti	8	5,0	9	6,4
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Periférny edém	13	8,2	21	15,0
	Pyrexia	5	3,1	9	6,4
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové kŕče	11	6,9	13	9,3
	Artralgia	4	2,5	9	6,4
Poruchy nervového systému	Závrat	13	8,2	18	12,9
Psychické poruchy	Depresia	8	5,0	10	7,1
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	7	4,4	9	6,4
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus	10	6,3	13	9,3
	Vyrážka	6	3,8	7	5,0

Tabuľka 2 uvádza nežiaduce reakcie pozorované v placebom kontrolovanej štúdií RFHE3001, v dlhodobej štúdií RFHE3002 a po uvedení lieku na trh, sú uvedené podľa triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie výskytu.

Kategórie frekvencie výskytu sú definované podľa nasledujúcich konvencií:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci každej frekvencie sú nežiaduce reakcie uvádzané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie uvedené podľa triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie výskytu.

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		Klostrídiová infekcia, infekcia močových ciest, kandidióza	Pneumónia, celulitída, infekcie horných dýchacích ciest, rinitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému		Anémia		Trombocytopénia
Poruchy imunitného systému				Anafylaktické reakcie, angioedémy, hypersenzitivita
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia, hyperkaliémia	Dehydratácia	
Psychické poruchy	Depresia	Zmätenosť, úzkosť, hypersomnia, insomnia		
Poruchy nervového systému	Závrat, bolesť hlavy	Poruchy rovnováhy, amnézia, kŕče, poruchy pozornosti, hypoestézia, poruchy pamäte		
Poruchy ciev		Návaly horúčavy	Hypertenzia, Hypotenzia	Presynkopa, synkopa
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Pleurálna efúzia	Chronická obštrukčná choroba pľúc	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť v hornej abdominálnej oblasti, abdominálna distenzia, hnačka, nevoľnosť, vracanie, ascites	Abdominálna bolesť, ezofageálne varixy hemorágia, sucho v ústach, žalúdočná nevoľnosť	Zápcha	
Poruchy pečene a žlčových ciest				abnormality v testoch funkcie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážky, pruritus			Dermatitída, ekzém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové kŕče, artralgia	Myalgia	Bolesť chrbta	
Poruchy obličiek a močových ciest		Dysúria, polakisúria	Proteinúria	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Periférny edém	Edém, pyrexia	Asténia	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				Abnormality INR

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Pád	Kontúzie, procedurálna bolesť (procedural pain)	

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

V klinických štúdiách u pacientov trpiacich cestovateľskou hnačkou boli dávky až do 1800 mg denne tolerované bez žiadnych závažných klinických prejavov. Dokonca aj u pacientov s normálnou bakteriálnou flórou nespôsobil rifaximín v dávkach až do 2400 mg denne po dobu 7 dní žiadne relevantné klinické symptómy súvisiace s vysokou dávkou.

V prípade náhodného predávkovania sa odporúča symptomatická liečba a podporná starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

REFERO obsahuje rifaximín (4-dezoxy-4'-metylpyrido (1',2'-1,2)imidazo (5,4-c) rifamycín SV, v polymorfnej forme α .

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: intestinálne antiinfektíva, antibiotiká, ATC kód: A07AA11.

Mechanizmus účinku

Rifaximín je antibakteriálne liečivo z triedy rifamycínov, ktoré ireverzibilne viaže beta subjednotku bakteriálneho enzýmu DNA-dependentnej RNA polymerázy a následne inhibuje syntézu bakteriálnej RNA.

Rifaximín má široké antimikrobiálne spektrum proti väčšine grampozitívnych a gramnegatívnych aeróbných a anaeróbných baktérií vrátane druhov produkujúcich amoniak. Rifaximín môže inhibovať delenie baktérií deaminujúcich ureu, čím zníži produkciu amoniaku a iných látok, ktoré sú považované za dôležité pri patogenéze hepatálnej encefalopatie.

Mechanizmus rezistencie

Vznik rezistencie na rifaximín je primárne reverzibilná chromozomálne jedнокroková alterácia génu *rpoB* kódujúceho bakteriálnu RNA polymerázu.

Klinické štúdie, ktoré skúmali zmeny citlivosti črevnej flóry pacientov postihnutých cestovateľskou hnačkou, nepreukázali výskyt lieku odolných grampozitívnych (napr. *enterococci*) a gramnegatívnych (*E. coli*) organizmov počas trojdňovej liečby rifaximínom.

Vznik rezistencie v normálnej črevnej bakteriálnej flóre bol skúmaný pri opakovaných vysokých dávkach rifaximínu u zdravých dobrovoľníkov a u pacientov trpiacich zápalovým ochorením čriev. Vzniknuté kmene rezistentné na rifaximín boli však nestabilné a nekolonizovali gastrointestinálny trakt, ani nenahradili kmene citlivé na rifaximín. Po prerušení liečby rezistentné kmene rýchlo zmizli.

Experimentálne a klinické údaje naznačujú, že liečba rifaximínom u pacientov s prítomnosťou kmeňov *Mycobacterium tuberculosis* alebo *Neisseria meningitidis* nebude vytvárať rezistenciu voči rifampicínu.

Citlivosť

Rifaximín je neabsorbovaná antibakteriálna látka. Testovanie citlivosti *in vitro* nie je možné použiť na spoľahlivé stanovenie citlivosti alebo rezistencie baktérií na rifaximín. V súčasnosti sú dostupné nedostatočné údaje, ktoré by podporovali nastavenie hraničných hodnôt citlivosti na testovanie citlivosti.

Rifaximín sa hodnotil *in vitro* na viacero patogénov vrátane baktérií produkujúcich amoniak, ako *Escherichia coli* spp, *Clostridium* spp, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp. Z dôvodu veľmi nízkej absorpcie z gastrointestinálneho traktu nie je rifaximín klinicky účinný proti invazívnym patogénom, aj keď sú tieto baktérie citlivé *in vitro*.

Klinická účinnosť

Účinnosť a bezpečnosť rifaximínu v dávke 550 mg dvakrát denne u dospelých pacientov s remisiou HE bola hodnotená v III. fáze pivotnej 6-mesačnej randomizovanej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdie RFHE3001.

Dvestodevät'desiatdeväť účastníkov bolo randomizovaných na liečbu rifaximínom v dávke 550 mg dvakrát denne (n=140) alebo placebom (n=159) po dobu 6 mesiacov. V pivotnej štúdii 91 % pacientov v oboch skupinách súbežne dostávalo laktulózu. Štúdie sa nezúčastnili žiadni pacienti so skóre MELD > 25.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol čas do prvej prelomovej epizódy zjavnej HE a u pacientov bola liečba prerušená po prelomovej epizóde zjavnej HE. Prelomová epizóda zjavnej HE bola definovaná ako výrazné zhoršenie neurologickej funkcie a zvýšenie Connovho skóre na ≥ 2 . stupeň. U pacientov s Connovým skóre 0 na začiatku bola prelomová epizóda zjavnej HE definovaná ako zvýšenie Connovho skóre o 1 a stupňa asterixis o 1.

Tridsaťjeden zo 140 pacientov (22 %) v rifaximínovej skupine a 73 zo 159 (46 %) pacientov v placebovej skupine zaznamenalo prelomovú epizódu zjavnej HE počas 6 mesiacov. Rifaximín znížil riziko nástupu HE o 58 % ($p < 0,0001$) a riziko hospitalizácie z dôvodu HE o 50 % ($p < 0,013$) v porovnaní s placebom.

Dlhodobá bezpečnosť a tolerancia rifaximínu v dávke 550 mg dvakrát denne podávanej po dobu minimálne 24 mesiacov bola hodnotená u 322 účastníkov s remisiou HE v štúdii RFHE3002. Stopäťdesiatdva pacientov prešlo zo štúdie RFHE3001 (70 z rifaximínovej skupiny a 82 z placebo skupiny) a 170 pacientov bolo nových. Osemdesiatosem percent pacientov súbežne dostávalo laktulózu.

Liečba rifaximínom po dobu až 24 mesiacov (OLE štúdia RFHE3002) nevyústila do žiadnej straty účinku, čo sa týka ochrany pred nástupom epizód zjavnej HE a zníženia záťaže v dôsledku hospitalizácie. Analýza času do prvej prelomovej epizódy zjavnej HE preukázala dlhodobé udržanie remisie v oboch skupinách pacientov, u nových aj u pacientov pokračujúcich v liečbe rifaximínom.

Pri systematickom preskúmaní a metaanalýze štyroch randomizovaných a troch observačných štúdií zahŕňajúcich 1 822 pacientov sa pri kombinovanej liečbe rifaximínom a laktulózou preukázalo štatisticky významné zníženie mortality u pacientov s HE v porovnaní so laktulózou osamote (rozdiel rizika (RD) -0,11; 95 % IS -0,19 až -0,03; $p = 0,009$). V ďalších analýzach citlivosti sa tieto výsledky potvrdili. Štatisticky významný pokles mortality (RD -0,22; 95 % IS -0,33 na -0,12; $p < 0,0001$) sa preukázal najmä v združenej analýze dvoch randomizovaných štúdií zahŕňajúcich 320 pacientov liečených až do 10 dní a sledovaných počas hospitalizácie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetické štúdie u potkanov, psov a ľudí preukázali, že po perorálnom podaní sa rifaximín v polymorfnej forme α slabo absorbuje (menej ako 1 %). Po opakovanom podaní liečebných dávok rifaximínu u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s poškodenou črevnou sliznicou (zápalové ochorenie čriev) sú plazmatické hladiny zanedbateľné (menej ako 10 ng/ml). U pacientov s HE podávanie rifaximínu v dávke 550 mg dvakrát denne preukázalo stredovú expozíciu rifaximínu približne 12-násobne vyššiu, ako bola pozorovaná u zdravých dobrovoľníkov po rovnakom režime dávkovania. Klinicky bezvýznamný nárast systémovej absorpcie rifaximínu bol pozorovaný, ak bol podaný do 30 minút po raňajkách s vysokým obsahom tukov.

Distribúcia

Rifaximín sa mierne viaže na proteíny v ľudskej plazme. Stredový pomer viazania na proteíny *in vivo* bol 67,5 % u zdravých účastníkov a 62 % u pacientov s poruchou funkcie pečene pri podaní rifaximínu v dávke 550 mg.

Biotransformácia

Analýza fekálnych výlučkov preukázala, že rifaximín je prítomný ako neporušená molekula, čo naznačuje, že nie je ani degradovaný ani metabolizovaný počas prechodu cez gastrointestinálny trakt.

V štúdií, v ktorej sa používal rádioaktívne značený rifaximín, bol obrat rifaximínu v moči 0,025 % z podanej dávky, zatiaľ čo obrat <0,01 % dávky v moči bol vo forme 25-dezacetylriifaximín, jediný metabolit rifaximínu, ktorý bol u ľudí identifikovaný.

Eliminácia

Štúdia rádioaktívne značeného rifaximínu naznačovala, že ^{14}C -rifaximín je takmer výhradne a kompletne vylučovaný v stolici (96,9 % z podanej dávky). Obrat ^{14}C -rifaximínu v moči nepresahuje 0,4 % podanej dávky.

Linearita/nelinearita

Rýchlosť a rozsah systémovej expozície rifaximínu u ľudí bola evidentne charakterizovaná nelineárnou (závislou na dávke) kinetikou, ktorá je v súlade s možnosťou absorpcie rifaximínu obmedzenej rýchlosťou rozpustenia.

Špeciálne populácie

Porucha funkcie obličiek

Nie sú dostupné klinické údaje o použití rifaximínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Klinické údaje u pacientov s poruchou funkcie pečene preukázali systémovú expozíciu vyššiu ako bola pozorovaná u zdravých jedincov. Systémová expozícia rifaximínu bola približne 10-, 13- a 20-násobne vyššia u pacientov s miernou (Child-Pughov A), stredne závažnou (Child-Pughov B) a závažnou (Child-Pughov C) poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Nárast systémovej expozície rifaximínu u pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebné interpretovať vzhľadom na lokálny účinok rifaximínu v gastrointestinálnom trakte a jeho nízku systémovú biologickú dostupnosť, ako aj vzhľadom na dostupné údaje bezpečnosti u pacientov s cirhózou.

Neodporúča sa preto úprava dávkovania, pretože rifaximín pôsobí lokálne.

Deti a dospievajúci

Farmakokinetika rifaximínu sa neštudovala u pediatrických pacientov v akomkoľvek veku. Populácia skúmaná na pokles rekurencie hepatálnej encefalopatie (HE) a akútnu liečbu HE zahŕňala pacientov vo veku ≥ 18 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiu embryofetálneho vývoja potkanov bola pozorovaná mierna a prechodná oneskorená osifikácia, ktorá neovplyvnila normálny vývin potomkov pri dávke 300 mg/kg/deň (2,7-násobok navrhovanej klinickej dávky pre hepatálnu encefalopatiu, prispôbená na veľkosť povrchu tela). U králikov bol pozorovaný nárast výskytu skeletálnych zmien po perorálnom podaní rifaximínu počas gestácie (v dávkach podobných navrhovaným klinickým dávkam pre hepatálnu encefalopatiu). Klinický význam týchto nálezov nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

sodná soľ karboxymetylškrobu, typ A
glycerol-distearát
koloidný oxid kremičitý
mastenec
mikrokryštalická celulóza

Filmový obal (opadry oy-s-34907):

hydroxypropylmetylcelulóza
oxid titaničitý (E171)
edetán disodný
propylénglykol
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z PVC-PE-PVDC/hliníkovej fólie v škatuliach po 14, 28, 42, 56 alebo 98 tabliet.
Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0076/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. marca 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. marca 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

September 2022