

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NORMIX 400 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje rifaximinum 400 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Popis přípravku: růžová, bikonvexní tableta o průměru 12 mm s přibližnou tloušťkou 6,5 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

NORMIX je indikován k léčbě chronických střevních infekcí způsobených grampozitivními nebo gram-negativními bakteriemi.

NORMIX je indikován ke komplexní léčbě hepatální encefalopatie a k profylaxi při chirurgických výkonech na tlustém střevě.

Normix je dále indikován k symptomatické léčbě SUDD (symptomatické nekomplikované divertikulární nemoci tlustého střeva) jako doplněk k vláknině z potravy.

Normix mohou užívat dospělí a dospívající od 12 let věku.

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

Běžné dávkování u dospělých a dospívajících od 12 let je 10 - 15 mg/kg tělesné hmotnosti denně rozdělené do 2, 3 nebo 4 dávek podle typu indikace. Trvání léčby obvykle nemá přesáhnout 7 dní.

Doporučené dávkování v jednotlivých indikacích:

Profylaxe při chirurgických výkonech na tlustém střevě  
Dospělí a dospívající starší 12 let 400 mg každých 12 hodin.

Léčba hepatální encefalopatie  
Dospělí a dospívající starší 12 let 400 mg každých 8 hodin.

Symptomatická léčba nekomplikované divertikulární nemoci.  
Dospělí a dospívající starší 12 let 400 mg každých 12 hodin po dobu 7 dní/měsíc s dlouhodobým cyklickým podáváním.

V závislosti na doporučení lékaře, může být upravena celková denní dávka i počet denních dávek.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost rifaximinu u dětí mladších než 12 let nebyly stanoveny.

Dostupná data jsou popsána v bodě 5.1, dávkovací schéma však nelze navrhnout.

Přípravek lze užívat s jídlem či, nalačno, perorálně a zapije se sklenicí vody.

#### *Starší pacienti*

Úprava dávkování není nutná. Údaje o bezpečnosti a účinnosti Normixu neukázaly žádné rozdíly mezi staršími a mladšími pacienty.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater není třeba úpravy dávkování (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

Nutnost úpravy dávkování, se u pacientů s poruchou funkce ledvin nepředpokládá, přesto je zapotřebí opatrnosti (viz bod 5.2).

### **4.3. Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku (rifaximin), deriváty rifamycinu nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Střevní obstrukce (i parciální) a závažnější intestinální ulcerace.

### **4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### *Závažné kožní reakce*

V souvislosti s léčbou rifaximinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální [frekvence není známo]. Většina případů byla hlášena u pacientů s onemocněním jater (např. cirhózou nebo hepatitidou).

Při předepisování mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích a pečlivě sledováni, zda se u nich nevyskytují kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky svědčící o těchto reakcích, je nutné rifaximin okamžitě vysadit a zvážit podle potřeby alternativní léčbu. Pokud se u pacienta při užívání rifaximinu objevila závažná reakce, jako je SJS nebo TEN, nesmí být léčba rifaximinem u tohoto pacienta v žádném případě znovu zahájena.

Rifaximin nemá být podáván pacientům s klinickými příznaky invazivní enteritidy, tj. průjemem komplikovaným horečkou nebo přítomností krve ve stolici.

Průjem spojený s bakterií *Clostridium difficile* (CDAD) byl hlášen při užití téměř všech antibakteriálních přípravků včetně přípravků s terapeutickými účinky proti bakterii *Clostridium difficile*, jako je rifaximin. V důsledku toho nelze vyloučit případnou souvislost rifaximinu s CDAD a pseudomembranózní kolitidou (PMC).

Při souběžném užívání rifaximinu a inhibitoru P-glykoproteinu, jako je například cyklosporin, je třeba opatrnosti (viz bod 4.5).

Pacienti mají být informováni, že navzdory zanedbatelné absorpci léčiva (méně než 1%), může rifaximin, tak jako všechny deriváty rifamycinu, způsobit načervenalé zbarvení moči.

U pacientů léčených warfarinem, kterým byl předepsán rifaximin, bylo hlášeno jak snížení, tak i zvýšení INR (v některých případech s krvácivými epizodami). Pokud je souběžné podávání nezbytné, je nutné pečlivě monitorovat INR, a to jak na začátku léčby rifaximinem, tak při jejím ukončení. Pro udržení požadované úrovně antikoagulace mohou být nutné úpravy dávkování perorálních antikoagulancií (viz

bod 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Potenciál systémových interakcí je vzhledem k zanedbatelné gastrointestinální absorpci perorálně podaného rifaximinu nízký.

Rifaximin je slabým induktorem CYP3A4 (viz bod 5.2).

Studie klinických lékových interakcí u zdravých jedinců prokázaly, že rifaximin neměl významný vliv na farmakokinetiku substrátů CYP3A4, nicméně u pacientů s poruchou funkce jater nelze vyloučit, že by rifaximin mohl snižovat expozici současně podávaných substrátů CYP3A4 (jako jsou např. warfarinu, antiepileptik, antiarytmik, perorální antikoncepce), a to v důsledku vyšší systémové expozice ve srovnání se zdravými jedinci.

U pacientů léčených warfarinem, kterým byl předepsán rifaximin, bylo hlášeno jak snížení tak i zvýšení INR (viz bod 4.4).

Není známo, zda současně podávané léky, které inhibují CYP3A4, mohou zvýšit systémovou expozici rifaximinu (viz bod 5.2).

U zdravých jedinců vedlo souběžné podání jedné dávky cyklosporinu (600 mg), silného inhibitoru glykoproteinu P, s jednou dávkou rifaximinu (550 mg) k 83násobnému a 124násobnému zvýšení průměrné  $C_{max}$  rifaximinu a  $AUC_{\infty}$ . Klinický význam tohoto zvýšení systémové expozice není známý.

V případě souběžného užívání aktivního uhlí má být rifaximin užít nejméně 2 hodiny po jeho podání.

#### **4.6. Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Údaje o podávání rifaximinu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech ukázaly přechodné účinky na osifikaci a skeletální změny u plodu (viz bod 5.3). Klinický význam těchto nálezů u člověka není znám.

Z preventivních důvodů se podávání rifaximinu v těhotenství nedoporučuje.

##### Kojení

Rifaximin je z gastrointestinálního traktu vstřebáván minimálně, takže je nepravděpodobné, že by se vyskytoval v mateřském mléce v signifikantním množství. Protože však nejsou k dispozici žádná data o použití během kojení, je lepší pro kojící ženu zvolit jinou léčbu, zejména pokud kojí novorozence nebo předčasně narozené dítě.

##### Fertilita

Studie na zvířatech nenaznačují žádný přímý nebo nepřímý škodlivý účinek na fertilitu mužů a žen.

#### **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Obecně má rifaximin zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně v klinických kontrolovaných studiích byla hlášena závrať. Pacientům má být doporučeno, aby se vyvarovali řízení vozidla nebo obsluhy jakéhokoli nástroje nebo stroje v případě, že se u nich objeví závrať.

#### **4.8. Nežádoucí účinky**

*Souhrn bezpečnostního profilu*

V souvislosti s léčbou rifaximinem byly hlášeny Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN). Většina případů byla hlášena u pacientů s onemocněním jater (např. cirhózou nebo hepatitidou). (viz bod 4.4).

Bezpečnost rifaximinu byla hodnocena dvojitě zaslepenými kontrolovanými a nekontrolovanými klinickými studiemi. Tyto studie zahrnují více než 1900 pacientů v různých terapeutických oblastech. Hodnocení vychází i z rozsáhlých postmarketingových zkušeností (více než 25 let).

Nejčastější nežádoucí účinky pozorované s frekvencí  $\geq 1,0\%$ , považované za související s rifaximinem, byly zejména gastrointestinální reakce (zvracení 2 %; nauzea 7 %; abdominální distenze 2 %; flatulence 9 %; bolest břicha 7 %; zácpa 4 %; nucení na stolicí 7 %; průjem 1 %). Kromě toho byly také pozorovány závratě (12,9 %), bolesti hlavy (7 %) a pyrexie (6,4 %).

Nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a přechodné, vymizí při pokračující léčbě nebo rychle odezní po ukončení léčby. Často je obtížné odlišit nežádoucí účinky od základních příznaků onemocnění. Potenciálně závažné nežádoucí účinky jsou anafylaktická reakce a klostridiová infekce.

Tabulkový přehled výskytu nežádoucích účinků

Kategorie frekvencí jsou definovány na základě následující konvence:

velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $<1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $<1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $<1/1000$ ), velmi vzácné ( $<1/10000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

| <b>Třídy orgánových systémů dle MedDRA</b> | <b>Časté</b>            | <b>Méně časté</b>                               | <b>Není známo</b>                        |
|--------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Infekce a infestace                        |                         | Kandidóza<br>Herpes simplex<br>Nazofaryngitida  | Klostridiová infekce                     |
| Poruchy krve a lymfatického systému        |                         | Monocytóza<br>Neutropenie                       | Trombocytopenie                          |
| Poruchy imunitního systému                 |                         |                                                 | Anafylaktické reakce<br>Hypersenzitivita |
| Poruchy metabolismu a výživy               |                         | Snížená chuť k jídlu<br>Dehydratace             |                                          |
| Psychiatrické poruchy                      |                         | Abnormální sny<br>Depresivní nálada<br>Insomnie |                                          |
| Poruchy nervového systému                  | Závratě<br>Bolest hlavy | Hypestezie                                      | Presynkopa                               |
| Poruchy oka                                |                         | Diplopie                                        |                                          |
| Poruchy ucha a labyrintu                   |                         | Vertigo                                         |                                          |
| Cévní poruchy                              |                         | Zvýšený krevní tlak<br>Návaly horka             |                                          |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy |                         | Kašel<br>Sucho v hrdle<br>Rinorea               |                                          |

|                                                     |                                                                                                                        |                                                                        |                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gastrointestinální poruchy                          | Abdominální bolest<br>Konstipace<br>Nucení na stolicí<br>Průjem<br>Flatulence<br>Břišní distenze<br>Nauzea<br>Zvracení | Ascites<br>Suché rty<br>Hematochezie                                   |                                                                                                                                                          |
| Poruchy jater a žlučových cest                      |                                                                                                                        |                                                                        | Abnormality funkčních jaterních testů                                                                                                                    |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        |                                                                                                                        | Vyrážka<br>Erupce a exantémy                                           | Angioedém<br>Dermatitida<br>Ekzém<br>Erytém Pruritus<br>Purpura<br>Urtikarie<br>Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS)<br>Toxická epidermální nekrolýza (TEN) |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň |                                                                                                                        | Svalová slabost                                                        |                                                                                                                                                          |
| Poruchy ledvin a močových cest                      |                                                                                                                        | Krev v moči<br>Glykosurie<br>Polakisurie<br>Polyurie<br>Proteinurie    |                                                                                                                                                          |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                |                                                                                                                        | Polymenorea                                                            |                                                                                                                                                          |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace           | Pyrexie                                                                                                                | Zimnice<br>Studený pot<br>Onemocnění podobné chřipce<br>Periferní edém |                                                                                                                                                          |
| Vyšetření                                           |                                                                                                                        |                                                                        | Abnormální INR                                                                                                                                           |

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9. Předávkování**

V klinických studiích s pacienty trpícími cestovatelskými průjmy byly dávky do 1 800 mg/den tolerovány bez jakýchkoliv závažných klinických příznaků. I u pacientů s normální bakteriální flórou nevyvolal rifaximin v dávkách až do 2 400 mg/den po dobu 7 dnů žádné relevantní klinické symptomy spojené s takto vysokou dávkou.

V případě náhodného předávkování je doporučena symptomatická a podpůrná léčba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: střevní antiinfektiva- antibiotika,  
ATC kód: A07AA11

#### Mechanismus účinku

Přípravek Normix obsahuje rifaximin [4-desoxy-4'-methyl pyrido (1',2'-1,2) imidazo (5,4-c) rifamycin SV] v polymorfní formě  $\alpha$ .

Rifaximin je antibakteriální léčivo ze třídy rifamycinů, které ireverzibilně váže podjednotku beta bakteriálního enzymu DNA dependentní RNA polymerázy a následně inhibuje syntézu bakteriální RNA.

Rifaximin má široké antibakteriální spektrum účinku proti většině grampozitivních a gramnegativních aerobních i anaerobních bakterií, které vyvolávají intestinální infekce.

Charakteristickou vlastností rifaximinu v  $\alpha$ -formě polymorfu je lokální antibakteriální účinnost v intestinálním lumen proti patogenům, a pokud je to za klinických podmínek třeba, i schopnost redukovat endogenní bakteriální zátěž střeva.

#### Mechanismus rezistence

Vývoj rezistence na rifaximin je primárně reverzibilní chromozomální jednokroková změna v rpoB genu kódujícím bakteriální RNA polymerázu. Incidence rezistentních subpopulací mezi bakteriemi izolovanými od pacientů s cestovatelskými průjmy byla velmi nízká.

Klinické studie zaměřené na citlivost intestinální flóry u jedinců, kteří trpěli cestovatelskými průjmy, neodhalily vznik rezistentních grampozitivních (např. enterokoky) a gramnegativních (např. *E. coli*) organismů během 3denního průběhu léčby rifaximinem.

Vývoj rezistence v normální střevní bakteriální flóře byl studován na zdravých dobrovolnících a pacientech se zánětlivou střevní chorobou za užití opakovaných vysokých dávek rifaximinu. Kmeny rezistentní k rifaximinu se sice vyvinuly, ale byly nestabilní a nekolonizovaly gastrointestinální trakt ani nenahrazovaly kmeny citlivé k rifaximinu. Po přerušení léčby rezistentní kmeny rychle vymizely.

Experimentální a klinické údaje naznačují, že léčba cestovatelských průjmů rifaximinem u pacientů s kmeny *Mycobacterium tuberculosis* nebo *Neisseria meningitidis* nevyvolává jejich rezistenci k rifampicinu.

#### Citlivost

Rifaximin je absorbován velmi omezeně. Citlivost nebo rezistenci bakterií k lokálně působícím nesystémovým antibiotikům, jako je rifaximin, nelze s určitostí stanovit v *in vitro* testech citlivosti, i když testy dávají některé obecné náznaky antibakteriální aktivity i pro tato antibiotika. V současné době nejsou dostupná dostatečná data ke stanovení klinické hraniční hodnoty v testech citlivosti.

Rifaximin byl studován *in vitro* na patogenech vyvolávajících cestovatelské průjmy ve 4 různých oblastech světa. Studované patogeny byly: ETEC (enterotoxigenní *E. coli*), EAEC (enteroagregativní *E. coli*), *Salmonella* spp., *Shigella* spp., Non-V *Vibrio cholerae*, *Plesiomonas* spp., *Aeromonas* spp., *Campylobacter* spp. MIC<sub>90</sub> izolátů testovaných bakterií byla 32  $\mu$ g/ml, což lze snadno dosáhnout v intestinálním lumen díky vysoké koncentraci rifaximinu ve stolici. Vzhledem k velmi nízké absorpci z gastrointestinálního traktu není rifaximin klinicky účinný proti patogenům napadajícím střevní stěny, i když jsou tyto bakterie *in vitro* citlivé.

#### Použití u dětí:

Účinnost, dávkování a bezpečnost rifaximinu u pediatrických pacientů mladších 12 let nebyly stano-

veny.

Odborná literatura uvádí 9 studií účinnosti v pediatrické populaci, které zahrnovaly 371 dětí, z čehož 233 užívalo rifaximin. Velká většina dětí, které byly zahrnuty do studií, byla starších 2 let. Charakteristickým znakem všech studií byl výskyt průjmu bakteriálního původu (prokázáný před, v průběhu nebo po ukončení léčby).

Získané údaje (studie samotné a metaanalýzy) dokládají pozitivní trend v prokazování účinnosti rifaximinu za zvláštních podmínek jakými jsou akutní průjmy (zejména recidivující), u nichž je známou či předpokládanou příčinou neinvazivní bakterie citlivá na rifaximin jako je *Escherichia coli*.

Nejčastěji používané dávkovací schéma v těchto limitovaných studiích s omezeným počtem pacientů ve věku od 2 do 12 let bylo v rozmezí 20 – 30 mg/kg/den ve 2 až 4 dávkách (viz bod 4.2).

#### Dlouhodobé podávání

Klinická data týkající se bezpečnosti rifaximinu při dlouhodobém cyklickém podávání jsou omezená.

V neintervenční studii se 1003 pacienty nebyly po 3 měsících cyklického podávání zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky. Ve dvou prospektivních kontrolovaných studiích byl rifaximin podáván po dobu 12 měsíců, cyklicky vždy 7 dní v měsíci, v kombinaci s vlákninou celkem 131 pacientům. Nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky.

## 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Farmakokinetické studie provedené u lidí ukázaly, že po perorálním podání se  $\alpha$ -forma polymorfního rifaximinu prakticky neabsorbuje (méně než 1%). Po opakovaném podání terapeutických dávek rifaximinu zdravým dobrovolníkům a pacientům s poškozenou intestinální mukózou (zánětlivé střevní onemocnění) byly plazmatické hladiny zanedbatelné (méně než 10 ng/ml). Klinicky nerelevantní vzestup systémové absorpce rifaximinu byl pozorován po podání během 30 minut po snídani s vysokým obsahem tuků.

Komparativní farmakokinetické studie prokázaly, že amorfní forma a jiné polymorfní formy rifaximinu jsou absorbovány v daleko větší míře než  $\alpha$ -polymorf.

*In vitro* studie naznačuje, že rifaximin je substrát P-glykoproteinu a je metabolizován přes CYP3A4. Potenciál interakce léčivo-léčivo na úrovni transportních systémů byl hodnocen *in vitro* a tyto studie naznačují, že klinická interakce mezi rifaximinem a jinými sloučeninami, které podléhají efluxu prostřednictvím P-gp a dalších transportních proteinů, je nepravděpodobná (MRP2, MRP4, BCRP a BSEP).

### Distribuce

Rifaximin se středně váže na lidské plazmatické proteiny. *In vivo* byl průměrný poměr vazby na bílkoviny u zdravých jedinců 67,5 % a při podání rifaximinu pacientům s poruchou funkce jater 62 %.

### Biotransformace

Analýza vzorku stolice prokázala, že se rifaximin nachází ve formě intaktní molekuly což značí, že rifaximin není degradován ani metabolizován při průchodu gastrointestinálním traktem.

U zdravých jedinců po podání 400 mg radioaktivně značeného  $^{14}\text{C}$ -rifaximinu bylo objeveno v moči pouze 0,32 % podané radioaktivní dávky, a to většinou jako metabolity, z nichž 0,01 % jako 25-de-sacetyl-rifaximin, jediný metabolit identifikovaný u člověka. Pouze 0,03 % podané dávky bylo přítomno v moči jako nezměněný rifaximin.

*In vitro* studie ukázaly, že rifaximin neinhiboval hlavní enzymy cytochromu P-450 (CYP), účastníci se metabolismu léčiv (CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4). V *in vitro* studiích indukce rifaximin neindukoval CYP1A2 a CYP2B6, byl však slabým induktorem CYP3A4.

### Eliminace

Studie s radioaktivně značeným rifaximinem naznačila, že  $^{14}\text{C}$ -rifaximin je téměř výhradně a úplně vylučován stolicí (96,62 % podané dávky). Množství  $^{14}\text{C}$ -rifaximinu nalezené v moči nepřesahuje 0,4 % podané dávky.

### Linearita/nelinearita

Ve farmakokinetické studii vedlo podání 550 mg rifaximinu 3x denně k celkové denní expozici která byla jen o cca 13 % vyšší než po podání 550 mg rifaximinu 2x denně.

Rychlost a rozsah systémové expozice rifaximinu u člověka se zdály být charakterizovány nelineární (na dávce závislou) kinetikou, což je v souladu s omezenou absorpcí rifaximinu limitovanou rychlostí rozpouštění.

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

Data o použití rifaximinu u pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou dostupná.

#### *Porucha funkce jater*

Klinické údaje dostupné u pacientů s poruchou funkce jater prokázaly systémovou expozici vyšší než která byla pozorovaná u zdravých jedinců. Systémová expozice rifaximinu ( $\text{AUC}_{\tau}$ ) byla 10-, 13- a 20krát vyšší u pacientů s lehkou (Child-Pugh A), se středně těžkou (Child-Pugh B) a těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) ve srovnání se zdravými jedinci.

Při hodnocení zvýšení systémové expozice rifaximinu u jedinců s poruchou funkce jater je třeba brát v úvahu gastrointestinální lokální působení rifaximinu a jeho nízkou systémovou biologickou dostupnost (porucha funkce jater nevede k vysokým absolutním hodnotám rifaximinu v plasmě), jakož i dostupné údaje o bezpečnosti rifaximinu u jedinců s cirhózou.

Vzhledem k tomu, že rifaximin působí lokálně, není doporučena žádná úprava dávkování.

#### *Pediatrická populace*

Farmakokinetika rifaximinu nebyla zkoumána u pediatrických pacientů žádného věku.

## **5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii embryofetálního vývoje u potkanů bylo při dávce 300 mg/kg/den pozorováno mírné a přechodné zpoždění osifikace, které nemělo vliv na normální vývoj mláďat.

Po perorálním podávání rifaximinu během březosti u králíků bylo zaznamenáno zvýšení výskytu skeletálních změn.

Klinický význam těchto nálezů není znám. Tato studie o embryonální toxicitě u králíků neprokázala dostatečné bezpečnostní rozpětí ve srovnání s maximálními terapeutickými dávkami pro člověka. Testovaná dávka však představuje maximální dávku, která by mohla být podána králíkům (1 000 mg/kg). Kromě toho je absorpce rifaximinu velmi omezená a neexistuje žádný lineární vztah mezi podanou dávkou a systémovou expozicí.

Léčba neměla žádný efekt na schopnost reprodukce nebo fertilitu. Proces implantace a nitroděložní vývoj plodu nebyly léčbou ovlivněny.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

Jádro tablety: sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), glycerol-distearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mastek, mikrokryсталická celulóza,  
Potahová vrstva: hypromelosa 2910, oxid titaničitý (E 171), dihydrát dinatrium-edetátu, propylenglykol,



červený oxid železitý (E 172).

## **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3. Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5. Druh obalu a obsah balení**

Čirý, bezbarvý PVC/PE/PVdC/Al blistr, krabička

Velikost balení:

36, 54, 90 nebo 98 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

## **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

15/159/17-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. 9. 2021

Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 4. 2024