

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NORMIX 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje rifaximinum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Popis přípravku: růžové kulaté bikonvexní potahované tablety. Na jedné straně vyraženo AW.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

NORMIX je indikován k léčbě akutních i chronických střevních infekcí způsobených citlivými gram-pozitivními nebo gramnegativními bakteriemi a průjmů způsobených narušením rovnováhy střevní flóry (letní průjmy, cestovatelské průjmy, enterokolitida) (viz bod 5.1.).

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

Normix je indikován k symptomatické léčbě SUDD (nekomplikované symptomatické 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:

Léčba akutních průjmů

Dospělí a dospívající starší 12 let 200 mg každých 6 hodin.

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 12 let nebyly stanoveny.

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

Pokud není předepsáno jinak, léčba cestovatelských průjmů nemá přesáhnout 3 dny. Pokud symptomy přetrvávají déle, je nutno kontaktovat lékaře.

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.

Sřevní 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. průjmem komplikovaným horečkou nebo přítomností krve ve stolici. Pokud se symptomy zhorší nebo přetrvávají více než 48 hodin, podávání rifaximinu má být přerušeno a má být zvážena léčba alternativními antibiotiky.

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 krváčovými 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 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_{∞} . Klinický význam tohoto zvýšení systémové expozice není známý.

V případě souběžného užívání aktivního uhlí má být rifaximin užit 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, aby 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 dvojité zaslepenými kontrolovanými a nekontrolovanými klinickými studiemi. Tyto studie zahrnují více než 1900 pacientů ve věku od 12 let až po dospělé nad 65 let 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 závrať (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 ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$), velmi vzácné ($<1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Časté	Méně časté	Není známo
		Rinorea	
Gastrointestinální poruchy	Abdominální bolest Konstipace Nucení na stolicí Průjem Flatulence Břišní distenze Nauzea Zvracení	Ascites Suché rty Hematochezie	
Poruchy jater a žlučových cest			Abnormality funkčních jaterních testů
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Erupce a exantémy	Angioedém Dermatitida Ekzém Erytém Pruritus Purpura Urtikarie Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) Toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalová slabost	
Poruchy ledvin a močových cest		Krev v moči Glykosurie Polakisurie Polyurie Proteinurie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Polymenorea	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Třesavka Studený pot Onemocnění podobné chřipce 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

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 α .

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 α -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., *Ca-*

mpylobacter spp. MIC90 izolátů testovaných bakterií byla 32 µg/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 stěnu, i když jsou tyto bakterie *in vitro* citlivé.

Klinická účinnost

Klinické studie s pacienty trpícími cestovatelskými průjmy prokázaly klinickou účinnost rifaximinu proti ETEC (enterotoxigenní *E. coli*) a EAEC (enteroagregativní *E. coli*). Tyto bakterie jsou z velké části zodpovědné za cestovatelské průjmy osob cestujících do Středozeří nebo tropických či subtropických oblastí.

Klinické údaje ukázaly, že rifaximin není účinný v léčbě střevních infekcí způsobených invazivními střevními patogeny jako je *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp. A *Shigella* spp., které obvykle způsobují průjem, horečku, přítomnost krve ve stolici a vysoké frekvence stolice.

Použití u dětí:

Účinnost, dávkování a bezpečnost rifaximinu u pediatrických pacientů mladších 12 let nebyly stanoveny.

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 (prokázaný 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 opakující se, či zhoršující se), 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 α -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 vztup systémové absorpce rifaximinu byl pozorován po podání během 30 minut po snídani s vysokým obsahem tuků.

Komparativní farmakokinetické studie prokázaly, že amorfnní forma a jiné polymorfní formy rifaximinu jsou absorbovány v daleko větší míře než α -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 rifaximínem a jinými sloučeninami, které podléhají efluxu pro-

střednictvím 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}C -rifaximinu bylo objeveno v moči pouze 0,32 % podané radioaktivní dávky, a to většinou jako metabolity, z nichž 0,01 % jako 25-desacetyl-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 (CYPs1A2, 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 z organismu

Studie s radioaktivně značeným rifaximinem naznačila, že ^{14}C -rifaximin je téměř výhradně a úplně vylučován stolicí (96,62 % podané dávky). Množství ^{14}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 možností omezené absorpce 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 pozorována u zdravých jedinců. Systémová expozice rifaximinu (AUC_t) byla 10-, 13- a 20-krát 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, glycerol-distearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mastek, mikrokrytalická celulóza,

Potahová vrstva: hypromelóza, 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

PVC/PE/PVdC/Al blistr, krabička

Velikost balení:

12 tablet

28 tablet

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Všechn nepoužitý 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 Boloňa (BO), Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

15/286/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5.5.1999

Datum posledního prodloužení registrace: 17.6.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 4. 2024