

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tixteller 550 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține rifaximină 550 mg.

Excipienți:

Pentru lista tuturor excipienților, vezi punctul 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate de culoare roz, ovale, biconvexe, cu dimensiuni de 10 mm x 19 mm, marcate cu „RX“ pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Tixteller este indicat pentru reducerea recurenței episoadelor de encefalopatie hepatică manifestă clinic la pacienți cu vârsta de cel puțin 18 ani (vezi punctul 5.1).

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doză recomandată: 550 mg de două ori pe zi ca și tratament pe termen lung pentru reducerea recurenței episoadelor de encefalopatie hepatică manifestă clinic (vezi punctele 4.4, 5.1 și 5.2).

În studiul pivot, 91% dintre pacienți utilizau concomitent și lactuloză (vezi și punctul 5.1).

Tixteller poate fi administrat cu sau fără alimente.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tixteller la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) nu au fost stabilite.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei, deoarece datele privind siguranța și eficacitatea Tixteller nu au arătat vreo diferență între pacienții vârstnici și cei mai tineri.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi punctul 4.4).

Insuficiență renală

Cu toate că nu se impune modificarea dozei, la pacienții cu insuficiență renală administrarea trebuie făcută cu precauție (vezi punctul 5.2).

Mod de administrare

Administrare orală, cu un pahar cu apă

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la rifaximină, derivați ai rifamicinei sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.
- Cazuri de obstrucție intestinală.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul administrării aproape a tuturor medicamentelor antibacteriene (inclusiv rifaximină) s-au raportat episoade de diaree asociată cu *Clostridium difficile* (DACD) .

Posibila asociere a utilizării rifaximinei cu DACD și colita pseudomembranoasă (CPM) nu poate fi exclusă.

Administrarea concomitentă a rifaximinei cu alte rifamicine nu este recomandată, din cauza lipsei de date și a posibilității apariției unui dezechilibru sever la nivelul florei intestinale, cu consecințe necunoscute.

Pacienții trebuie informați cu privire la faptul că, în pofida absorbției neglijabile a medicamentului (sub 1%), rifaximina poate cauza colorația roșatică a urinei, similar tuturor derivaților de rifamicină.

Insuficiență hepatică: a se utiliza cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C) și la pacienți cu scorul MELD (Model for End-stage Liver Disease) > 25 (vezi punctul 5.2).

Se recomandă prudență atunci când se impune utilizarea concomitentă a rifaximinei și a unui inhibitor al glicoproteinei P cum ar fi ciclosporina (vezi și punctul 4.5).

Atât scăderi cât și creșteri ale INR (international normalized ratio) (în unele cazuri însoțite de evenimente hemoragice) au fost raportate la pacienții tratați cu warfarină și cărora li s-a adăugat rifaximină. În cazul în care este necesară administrarea concomitentă, INR-ul trebuie să fie monitorizat cu atenție, odată cu adăugarea sau după întreruperea tratamentului cu rifaximină. Ajustări ale dozei de anticoagulate orale pot fi necesare pentru a menține nivelul dorit de anticoagulare (vezi pct 4.5).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu există experiență privind administrarea rifaximinei la subiecții cărora li se administrează un alt medicament antibacterian pe bază de rifamicină pentru tratamentul unei infecții bacteriene sistemice.

Datele *in vitro* indică faptul că rifaximina nu a inhibat enzimele principale ale sistemului citocromului P-450 (CYP) implicate în metabolizarea medicamentelor (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4). În cadrul studiilor de inducție efectuate *in vitro*, rifaximina nu a indus enzimele CYP1A2 și CYP2B6, dar a fost un inductor slab al enzimei CYP3A4.

La subiecții sănătoși, studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase au demonstrat că rifaximina nu a influențat în mod semnificativ farmacocinetica substraturilor enzimei CYP3A4. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență hepatică nu poate fi exclusă posibilitatea ca rifaximina să determine scăderea expunerii la substanțele care reprezintă substraturi ale enzimei CYP3A4 administrate concomitent (de

exemplu warfarină, antiepileptice, antiaritmice, contraceptive orale), din cauza expunerii sistemice mai mari la rifaximină, comparativ cu expunerea sistemică întâlnită la subiecții sănătoși.

Atât scăderi, cât și creșteri ale INR (international normalized ratio) au fost raportate la pacienții aflați în tratament cu warfarină cărora li s-a prescris și rifaximină. Dacă este necesară administrarea concomitentă a celor două medicamente, INR-ul trebuie să fie monitorizat cu atenție, odată cu adăugarea sau după întreruperea tratamentului cu rifaximină. Ajustări ale dozei de anticoagulante orale pot fi necesare.

Un studiu *in vitro* a sugerat că rifaximina este un substrat moderat al glicoproteinei P (P-gp) și că este metabolizată de către CYP3A4. Nu se cunoaște dacă medicamentele administrate concomitent, care inhibă CYP3A4, pot crește expunerea sistemică la rifaximină.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de ciclosporină (600 mg), un inhibitor puternic al glicoproteinei P și a unei doze unice de rifaximină (550 mg) la subiecți sănătoși, a determinat creșteri de 83 ori și 124 ori a rifaximinei însemnând creșterea concentrației plasmatice maxime (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC). Semnificația clinică a acestei creșteri a expunerii sistemice este necunoscută.

Posibilitatea apariției interacțiunilor medicamentoase la nivelul sistemelor transportoare a fost evaluată *in vitro* și aceste studii sugerează că este puțin probabilă o interacțiune clinică între rifaximină și alte substanțe care trec în mediul extracelular prin intermediul P-gp și al altor proteine de transport (MRP2, MRP4, BCRP și BSEP).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea rifaximinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte tranzitorii asupra osificării și modificări la nivelul scheletului la fetus (vezi punctul 5.3).

Ca măsură de precauție, nu se recomandă utilizarea rifaximinei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă rifaximina/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugarii alăptați la sân.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a nu începe tratamentul cu rifaximină, funcție de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului pentru femeia care alăptează.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice nocive directe sau indirecte asupra fertilității la masculi și femele.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În studiile clinice controlate s-au raportat amețeli. Cu toate acestea, rifaximina are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8. Reacții adverse

Studii clinice:

Siguranța rifaximinei la pacienții în remisie după encefalopatie hepatică (EH) a fost evaluată în cadrul a două studii, un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, RFHE3001 și un studiu deschis, extins pe termen lung (OLE), RFHE3002.

Studiul RFHE3001 a comparat 140 pacienți cărora li s-a administrat rifaximină (în doză de 550 mg de două ori pe zi, timp de 6 luni) cu 159 pacienți cărora li s-a administrat placebo. În cadrul studiului RFHE3002, celor 322 pacienți incluși (dintre care 152 proveneau din studiul RFHE3001) li s-a administrat tratament cu rifaximină în doză de 550 mg de două ori pe zi, timp de 12 luni (66% dintre pacienți) și timp de 24 luni (39% dintre pacienți), cu o expunere mediană de 512,5 zile.

În plus, în cadrul a trei studii de suport, la 152 pacienți cu EH s-a administrat tratament cu doze diferite de rifaximină, de la 600 mg la 2400 mg pe zi, timp de maximum 14 zile.

În tabelul următor sunt raportate toate reacțiile adverse din cadrul studiului RFHE3001 care au apărut cu o frecvență $\geq 5\%$ la pacienții tratați cu rifaximină, precum și cele care au apărut cu o frecvență mai mare ($\geq 1\%$) la acești pacienți, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo.

Tabelul 1: Reacțiile adverse din cadrul studiului RFHE3001 care au apărut cu o frecvență $\geq 5\%$ la pacienții tratați cu rifaximină, precum și cele care au apărut cu o frecvență mai mare ($\geq 1\%$) la acești pacienți comparativ cu cei la care s-a administrat placebo.

MedDRA Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Eveniment	Placebo N=159		Rifaximină N=140	
		n	%	n	%
Tulburări hematologice și limfatice	anemie	6	3,8	11	7,9
Tulburări gastro-intestinale	ascită	15	9,4	16	11,4
	greață	21	13,2	20	14,3
	durere la nivelul etajului abdominal superior	8	5,0	9	6,4
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	edem periferic	13	8,2	21	15,0
	febră	5	3,1	9	6,4
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	spasme musculare	11	6,9	13	9,3
	artralgie	4	2,5	9	6,4
Tulburări ale sistemului nervos	amețeli	13	8,2	18	12,9
Tulburări psihice	depresie	8	5,0	10	7,1
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	dispnee	7	4,4	9	6,4
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	prurit	10	6,3	13	9,3
	erupții cutanate	6	3,8	7	5,0

Tabelul 2 include reacțiile adverse observate în cadrul studiului placebo-controlat RFHE3001, în cadrul studiului RFHE3002 pe termen lung și din experiența post-marketing, enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de categoria de frecvență.

Categoriile de frecvență sunt definite conform convenției următoare:

foarte frecvente ($\geq 1/10$),

frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$),

mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$),

rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$),

foarte rare ($< 1/10000$),

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacțiile adverse enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		<ul style="list-style-type: none"> • infecții cu <i>Clostridium</i> • infecții ale tractului urinar • candidoză 	<ul style="list-style-type: none"> • pneumonie • celulită • infecții ale tractului respirator superior • rinită 	
Tulburări hematologice și limfatice		<ul style="list-style-type: none"> • anemie 		<ul style="list-style-type: none"> • trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar				<ul style="list-style-type: none"> • reacții anafilactice, • angioedem • hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție		<ul style="list-style-type: none"> • anorexie • hiperkaliemie 	<ul style="list-style-type: none"> • deshidratare 	
Tulburări psihice	<ul style="list-style-type: none"> • depresie 	<ul style="list-style-type: none"> • stare confuzională • anxietate • hipersomnie • insomnie 		
Tulburări ale sistemului nervos	<ul style="list-style-type: none"> • amețeli • cefalee 	<ul style="list-style-type: none"> • tulburări de echilibru • amnezie • convulsii • tulburări de atenție • hipoestezie • tulburări de memorie 		
Tulburări vasculare		<ul style="list-style-type: none"> • bufeuri 	<ul style="list-style-type: none"> • hipertensiune arterială • hipotensiune arterială 	<ul style="list-style-type: none"> • presincopă • sincopă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<ul style="list-style-type: none"> • dispnee 	<ul style="list-style-type: none"> • epanșament pleural 	<ul style="list-style-type: none"> • boală pulmonară obstructivă cronică 	
Tulburări gastro-intestinale	<ul style="list-style-type: none"> • durere la nivelul etajului abdominal superior • distensie abdominală • diaree • greață • vărsături • ascită 	<ul style="list-style-type: none"> • durere abdominală • hemoragie prin ruperea varicelor esofagiene • xerostomie (gură uscată) • disconfort abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> • constipație 	
Tulburări hepatobiliare				<ul style="list-style-type: none"> • valori anormale ale testelor funcției hepatice

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<ul style="list-style-type: none"> • erupții cutanate • prurit 			<ul style="list-style-type: none"> • dermatită • eczemă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<ul style="list-style-type: none"> • spasme musculare • artralgie 	<ul style="list-style-type: none"> • mialgie 	<ul style="list-style-type: none"> • lombalgie 	
Tulburări renale și ale căilor urinare		<ul style="list-style-type: none"> • disurie • polakiurie 	<ul style="list-style-type: none"> • proteinurie 	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<ul style="list-style-type: none"> • edem periferic 	<ul style="list-style-type: none"> • edem • febră 	<ul style="list-style-type: none"> • astenie 	
Investigații diagnostice				<ul style="list-style-type: none"> • valori anormale ale INR-ului (International Normalised Ratio)
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		<ul style="list-style-type: none"> • căderi 	<ul style="list-style-type: none"> • contuzii • durere legată de procedurile utilizate 	

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

În studiile clinice efectuate la pacienții diagnosticați cu diareea călătorilor au fost tolerate doze de până la 1800 mg pe zi, fără să se observe vreun semn clinic sever. Chiar și la pacienții/subiecții cu floră bacteriană normală, rifaximina administrată în doze de până la 2400 mg pe zi, timp de 7 zile, nu a provocat simptome clinice relevante, corelate cu doza crescută.

În cazul supradozajului accidental, se recomandă tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Tixteller conține rifaximină (4-desoxi-4'-metil pirido (1',2'-1,2) imidazo (5,4-c) rifamicină SV), în formă polimorfică α .

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinfecțioase intestinale – antibiotice, codul ATC: A07AA11.

Mecanism de acțiune

Rifaximina este un medicament antibacterian care aparține clasei rifamicinelor; rifaximina se leagă ireversibil de subunitatea beta a ARN-polimerazei ADN-dependență a enzimelor bacteriene, inhibând consecutiv sinteza ARN-ului bacterian.

Rifaximina are un spectru antibacterian larg, fiind activă pe majoritatea bacteriilor Gram-pozitive și Gram-negative, aerobe și anaerobe, incluzând și speciile producătoare de amoniac. Rifaximina poate inhiba diviziunea bacteriilor care dezaminează ureea, reducând astfel producția de amoniac, precum și a altor substanțe considerate a avea un rol important în patogeniza encefalopatiei hepatice.

Mecanism de rezistență

Apariția rezistenței la rifaximină are la bază, în primul rând, o modificare cromozomială reversibilă monofazică a genei *rpoB* care codifică ARN-polimeraza bacteriană.

Studiile clinice care au investigat modificările sensibilității florei intestinale la pacienții cu diaree a călătorilor nu au reușit să detecteze apariția rezistenței la rifaximină pentru microorganismele Gram-pozitive (de exemplu enterococi) și Gram-negative (*E. coli*) pe perioada unui tratament de trei zile cu acest antibiotic.

Dezvoltarea rezistenței la rifaximină a florei bacteriene intestinale normale a fost investigată prin administrarea unor doze de rifaximină mari, repetate, la voluntari sănătoși și la pacienți cu boală inflamatorie intestinală. Au apărut tulpini rezistente la rifaximină, dar acestea au fost instabile și nu au colonizat tractul gastro-intestinal și nici nu au înlocuit tulpinile sensibile la rifaximină. Când tratamentul a fost întrerupt, tulpinile rezistente au dispărut rapid.

Datele experimentale și clinice sugerează faptul că tratamentul cu rifaximină la pacienții purtători de tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* sau *Neisseria meningitidis* nu crează condiții de apariție a rezistenței la rifampicină.

Sensibilitate

Rifaximina este un antibiotic neabsorbabil. Testele de sensibilitate efectuate *in vitro* nu pot fi utilizate pentru a stabili în mod corect sensibilitatea sau rezistența bacteriilor la rifaximină. În prezent sunt insuficiente datele disponibile care ar permite identificarea acelei valori clinice de la care sensibilitatea la rifaximină să poată fi stabilită ca urmare a testelor efectuate.

Rifaximina a fost evaluată *in vitro* pentru mai multe microorganisme patogene, incluzând bacterii producătoare de amoniac cum sunt *Escherichia coli* spp, *Clostridium* spp, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp. Din cauza absorbției foarte scăzute de la nivelul tractului gastro-intestinal, rifaximina nu este eficientă din punct de vedere clinic împotriva microorganismelor patogene invazive, chiar dacă aceste bacterii sunt sensibile *in vitro*.

Eficacitatea clinică

Eficacitatea și siguranța clinică a rifaximinei, administrată în doză de 550 mg de două ori pe zi la pacienții adulți în remisie după EH, au fost evaluate în cadrul studiului pivot de fază 3 RFHE3001 placebo-controlat, dublu-orb, randomizat, cu durata de 6 luni.

Două sute nouăzeci și nouă de subiecți au fost randomizați pentru a li se administra timp de 6 luni tratament cu rifaximină în doză de 550 mg de două ori pe zi (n = 140) sau placebo (n= 159). În studiul pivotal, 91% dintre subiecții din ambele grupuri au utilizat concomitent lactuloză. Nu a fost inclus niciun pacient cu scor MELD > 25.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost intervalul de timp până la apariția primului episod de EH manifestă. După apariția primului episod de EH manifestă, pacienții au fost retrași din studiu.

Treizeci și unu dintre cei 140 de subiecți (22%) din grupul de tratament cu rifaximină și 73 dintre cei 159 subiecți (46%) din grupul la care s-a administrat placebo au prezentat un episod de EH manifestă pe parcursul celor 6 luni. Comparativ cu placebo, rifaximina a redus riscul de EH manifestă cu 58% ($p < 0,0001$) și riscul spitalizărilor legate de EH cu 50% ($p < 0,013$).

În cadrul studiului RFHE3002, au fost evaluate siguranța și tolerabilitatea pe termen lung ale rifaximinei administrată în doză de 550 mg de două ori pe zi, timp de cel puțin 24 luni, la 322 subiecți cu EH în remisie. Au fost incluși o sută cincizeci și doi de subiecți din studiul RFHE3001 (70 din grupul de tratament cu rifaximină și 82 din grupul la care s-a administrat placebo), iar 170 subiecți au fost nou incluși. La optzeci și opt la sută dintre pacienți s-a administrat concomitent și lactuloză.

Tratamentul cu rifaximină pentru perioade de până la 24 luni (Studiul OLE RFHE3002) nu a demonstrat nicio pierdere a eficacității în ceea ce privește protecția împotriva episoadelor de EH manifestă intercurentă și scăderea numărului de spitalizări. Analiza intervalului de timp până la apariția primului episod de EH manifestă a evidențiat menținerea remisiei pe termen lung la ambele grupuri de pacienți, atât la cei care erau deja tratați continuu cu rifaximină, proveniți din studiul anterior, cât și la cei nou incluși.

Terapia combinată cu rifaximină și lactuloză a arătat statistic o reducere semnificativă a mortalității la pacienții cu EH comparativ cu lactuloza în monoterapie într-o revizuire sistematică și o meta-analiză a patru studii randomizate și trei studii observaționale care au implicat 1822 de pacienți (diferență de risc (RD) -0,11, IC 95% -0,19 până la -0,03, $P = 0,009$). Analize de sensibilitate suplimentare au confirmat aceste rezultate. În special, o analiză combinată a două studii randomizate - incluzând 320 de pacienți tratați timp de până la 10 zile și urmăriți în timpul spitalizării - a demonstrat o scădere statistică semnificativă a mortalității (RD -0,22, IC 95% -0,33 până la -0,12, $P < 0,0001$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Studiile farmacocinetice efectuate la șobolan, la câine și la om au demonstrat că rifaximina în forma polimorfică α este slab absorbită (sub 1%) după administrarea orală. După administrarea repetată a dozelor terapeutice de rifaximină la voluntari sănătoși și la pacienți cu afectare a mucoasei intestinale (boală inflamatorie intestinală), concentrațiile plasmatice sunt neglijabile (sub 10 ng/ml). La pacienții cu EH, administrarea rifaximinei în doză de 550 mg de două ori pe zi a demonstrat o expunere medie la rifaximină de aproximativ 12 ori mai mare față de cea observată la voluntarii sănătoși la care s-au utilizat aceleași doze și aceeași schemă de administrare. S-a observat o creștere nesemnificativă clinic a absorbției sistemice a rifaximinei atunci când aceasta a fost administrată în decurs de 30 minute după un mic dejun cu conținut lipidic crescut.

Distribuție

La om rifaximina este legată moderat de proteinele plasmatice. *In vivo*, după administrarea dozei de rifaximină 550 mg, valoarea medie a procentului de legare de proteinele plasmatice a fost de 67,5% la subiecții sănătoși și de 62% la pacienții cu insuficiență hepatică.

Metabolizare

Analiza probelor de materii fecale a demonstrat că rifaximina se regăsește sub formă de moleculă intactă, ceea ce sugerează faptul că aceasta nu este nici degradată și nici metabolizată la trecerea prin tractul gastro-intestinal.

În cadrul unui studiu în care s-a utilizat rifaximină marcată radioactiv, s-a evidențiat că 0,025% din doza de rifaximină administrată oral se regăsește nemodificată în urină, iar $< 0,01\%$ se regăsește în urină sub formă de 25-desacetilrifaximină, singurul metabolit al rifaximinei identificat la om.

Eliminare

Un studiu efectuat cu rifaximină marcată radioactiv relevă faptul că 96,9% din doza de rifaximină ^{14}C administrată este aproape exclusiv și complet eliminată prin materiile fecale. Eliminarea rifaximinei marcate ^{14}C prin urină nu depășește 0,4% din doza administrată.

Liniaritate/Non-liniaritate

La om, rata și gradul expunerii sistemice la rifaximină par a fi caracterizate de o cinetică non-liniară (dependentă de doză), care este concordantă cu posibilitatea unei absorbții limitate a rifaximinei, determinată de rata sa de dizolvare.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea rifaximinei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Datele clinice disponibile pentru pacienții cu insuficiență hepatică au demonstrat o expunere sistemică mai mare decât cea observată la subiecții sănătoși. Expunerea sistemică la rifaximină a fost de aproximativ 10, 13 și 20 de ori mai mare la acei pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A), moderată (clasa Child-Pugh B) și, respectiv, severă (clasa Child-Pugh C), comparativ cu cea observată la voluntarii sănătoși. Creșterea expunerii sistemice la rifaximină la subiecții cu insuficiență hepatică trebuie interpretată ținând cont și de acțiunea locală a rifaximinei la nivel gastro-intestinal, de biodisponibilitatea sistemică scăzută a acesteia, precum și de datele disponibile privind siguranța administrării rifaximinei la pacienții cu ciroză.

De aceea, nu se recomandă ajustarea dozei, rifaximina acționând practic doar la nivel local.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica rifaximinei nu a fost studiată la pacienții copii și adolescenți, indiferent de vârstă. Studiile populaționale, atât în ceea ce privește scăderea recurenței encefalopatiei hepatice (EH), cât și tratamentul acut al EH, au inclus doar pacienți cu vârsta ≥ 18 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice rezultate ca urmare a studiilor convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate după doze repetate, genotoxicitate și carcinogenicitate nu au evidențiat vreun risc special pentru om.

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea embriofetală efectuat la șobolan, s-a observat o întârziere ușoară și tranzitorie a osificării în cazul administrării de doze de 300 mg/kg și pe zi, care nu a afectat dezvoltarea normală a puilor (de 2,7 ori doza clinică propusă pentru encefalopatia hepatică, ajustată în funcție de suprafața corporală). La iepure, după administrarea orală a rifaximinei în timpul gestației, s-a remarcat o creștere a incidenței modificărilor la nivelul scheletului (dozele fiind similare celor propuse în condiții clinice pentru encefalopatia hepatică). Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor constatări.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Amidonglicolat de sodiu tip A

Distearat de glicerol

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Talc

Celuloză microcristalină

Film (opadry OY-S-34907):

Hipromeloză

Dioxid de titan

Edetat disodic

Propilenglicol

Oxid roșu de fier (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din PVC-PE-PVdC/Al care conțin 14, 28, 42, 56 sau 98 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Alfasigma S.p.A.

Via Ragazzi del '99, n. 5

40133 Bologna (BO)

Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10895/2018/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: februarie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2022