

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RIFACOL 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει: 200 mg ριφαξιμίνη

Έκδοχα:

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Ηπατική εγκεφαλοπάθεια.
- Διάρροια των ταξιδιωτών.
- Γαστρεντερίτιδα από μικρόβια ευαίσθητα στη ριφαξιμίνη.
- Προ και μετεγχειρητική αντισηψία του εντέρου σε χειρουργικές επεμβάσεις του γαστρεντερικού σωλήνα.

Δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με διάρροια που εκδηλώνεται με πυρετό ή αίμα στα κόπρανα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς με γαστρεντερίτιδα από μικρόβια ευαίσθητα στη ριφαξιμίνη και σε διάρροια των ταξιδιωτών

Ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών: 800 mg την ημέρα (1 δισκίο, ισοδύναμο με 200 mg ριφαξιμίνη, κάθε 6 ώρες).

Συνιστώμενη δοσολογία σε ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών: 1200 mg την ημέρα (2 δισκία, ισοδύναμο με 400 mg ριφαξιμίνη, κάθε 8 ώρες).

Η διάρκεια της θεραπείας δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 7 ημέρες.

Εκτός και αν συνταγογραφηθεί διαφορετικά, η θεραπεία της διάρροιας των ταξιδιωτών δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 3 ημέρες. Εάν τα συμπτώματα επιμένουν για περισσότερο από 3 ημέρες, πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή γιατρού.

Στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια, στην οποία συχνά απαιτούνται κύκλοι θεραπείας, πρέπει να προηγείται διάστημα 20-30 ημερών ελεύθερο φαρμάκου πριν από κάθε κύκλο (ο οποίος δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 7 ημέρες).

Ωστόσο, ο γιατρός θα καθορίσει τη δόση και τη συχνότητα της χορήγησης ανάλογα με την περίπτωση.

Τρόπος χορήγησης

Η ριφαξιμίνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.
Τα δισκία λαμβάνονται από του στόματος με ένα ποτήρι νερό.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας καθώς τα στοιχεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για το RIFACOL δεν έδειξαν διαφορές ανάμεσα σε ηλικιωμένους και νεότερους ασθενείς.

Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.2).

Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας

Παρόλο που δεν προβλέπεται αλλαγή της δοσολογίας, απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριφαξιμίνης σε παιδιά μικρότερα των 12 ετών δεν έχουν εδραιωθεί.

Τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα στοιχεία περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 αλλά δεν μπορεί να δοθεί σύσταση για δοσολογία.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε άλλες ριφαμυκίνες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που παρατίθενται στην παράγραφο 6.1.

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβάνουν αποφολιδωτική δερματίτιδα, αγγειονευρωτικό οίδημα και αναφυλαξία (βλέπε παράγραφο 4.8).

Περιπτώσεις εντερικής απόφραξης. Σοβαρά έλκη του γαστρεντερικού σωλήνα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs), συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί (συχνότητα μη γνωστή) σε συσχέτιση με τη θεραπεία με ριφαξιμίνη. Οι περισσότερες περιπτώσεις αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ηπατοπάθεια (όπως κίρρωση ή ηπατίτιδα). Κατά τη στιγμή της συνταγογράφησης, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Αν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα υποδηλωτικά αυτών των αντιδράσεων, η ριφαξιμίνη πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να εξετάζεται εναλλακτική θεραπεία (ανάλογα με την περίπτωση). Αν ο ασθενής έχει αναπτύξει σοβαρή αντίδραση όπως SJS ή TEN με

τη χρήση της ριφαξιμίνης, η θεραπεία με ριφαξιμίνη δεν πρέπει να ξεκινήσει ξανά σε αυτόν τον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή.

Σύμφωνα με κλινικά δεδομένα, η ριφαξιμίνη δεν είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των εντερικών λοιμώξεων λόγω διηθητικών εντερικών παθογόνων όπως τα *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp. και *Shigella* spp., που συνήθως προκαλούν διάρροια, πυρετό, αίμα στα κόπρανα και υψηλή συχνότητα κενώσεων.

Η ριφαξιμίνη πρέπει να διακόπτεται εάν τα συμπτώματα της διάρροιας χειροτερεύουν ή επιμένουν για περισσότερο από 48 ώρες και πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με εναλλακτικό αντιβιοτικό.

Διάρροια που σχετίζεται με το *Clostridioides difficile* (CDAD) έχει αναφερθεί με τη χρήση σχεδόν όλων των αντιμικροβιακών παραγόντων, περιλαμβανομένης της ριφαξιμίνης. Η ενδεχόμενη συσχέτιση της θεραπείας με ριφαξιμίνη με την CDAD και τη ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Απαιτείται προσοχή όταν η συγχορήγηση της ριφαξιμίνης και ενός αναστολέα P-γλυκοπρωτεΐνης όπως η κυκλοσπορίνη είναι απαραίτητη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν ότι, παρά την αμελητέα απορρόφηση του φαρμάκου (λιγότερο από το 1%), όπως όλα τα παράγωγα ριφαμυκίνης, η ριφαξιμίνη μπορεί να προκαλέσει ερυθρόχρωμα ούρα.

Έχουν αναφερθεί τόσο μειώσεις όσο και αυξήσεις στη διεθνή ομαλοποιημένη σχέση (INR) (σε ορισμένες περιπτώσεις με αιμορραγικά συμβάντα) σε ασθενείς που διατηρούνται σε βαρφαρίνη και τους έχει συνταγογραφηθεί ριφαξιμίνη. Εάν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση, η διεθνής ομαλοποιημένη σχέση (INR) θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με ριφαξιμίνη. Προσαρμογές στη δόση των από του στόματος αντιπηκτικών μπορεί να είναι αναγκαίες για να διατηρηθεί το επιθυμητό επίπεδο αντιπηξίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 200 mg περιέχουν λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερα νατρίου».

Δεν συνιστάται η χορήγηση σε παιδιά μικρότερα των 12 ετών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν υπάρχει εμπειρία όσον αφορά τη χορήγηση της ριφαξιμίνης σε άτομα, τα οποία λαμβάνουν άλλο αντιβακτηριακό παράγοντα ριφαμυκίνης, προκειμένου να αντιμετωπίσουν μία συστηματική βακτηριακή λοίμωξη.

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι η ριφαξιμίνη δεν ανέστειλε τα κύρια ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 (CYP) (CYPs1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, και 3A4) που μεταβολίζουν φάρμακα. Σε *in vitro* επαγωγικές μελέτες, η ριφαξιμίνη δεν επήγε τα CYP1A2 και CYP 2B6 αλλά ήταν ασθενής επαγωγέας του CYP3A4.

Σε υγιή άτομα, κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων έδειξαν ότι η ριφαξιμίνη δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική των υποστρωμάτων του CYP3A4, εντούτοις σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η ριφαξιμίνη να μειώνει την έκθεση στα συγχορηγούμενα υποστρώματα του CYP3A4 (π.χ. βαρφαρίνη, αντιεπιληπτικά, αντιαρρυθμικά, αντισυλληπτικά από του στόματος) λόγω υψηλότερης συστηματικής έκθεσης σε σύγκριση με υγιή άτομα.

Έχουν αναφερθεί τόσο μειώσεις όσο και αυξήσεις στη διεθνή ομαλοποιημένη σχέση (INR) σε ασθενείς που διατηρούνται σε βαρφαρίνη και τους έχει συνταγογραφηθεί ριφαξιμίνη. Εάν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση, η διεθνής ομαλοποιημένη σχέση (INR) θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά

την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με ριφαξιμίνη. Προσαρμογές στη δόση των από του στόματος αντιπηκτικών μπορεί να είναι αναγκαίες.

Μια *in vitro* μελέτη υπέδειξε ότι η ριφαξιμίνη είναι ένα μέτριο υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και μεταβολίζεται από το CYP3A4. Δεν είναι γνωστό εάν η συγχρόνηση φαρμάκων που αναστέλλουν το CYP3A4 μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στη ριφαξιμίνη.

Σε υγιή άτομα, η συγχρόνηση εφάπαξ δόσης κυκλοσπορίνης (600 mg), ενός ισχυρού αναστολέα της P-γλυκοπρωτεΐνης, με μια εφάπαξ δόση ριφαξιμίνης (550 mg) οδήγησε σε αύξηση των μέσων τιμών των C_{max} και AUC_∞ κατά 83 και 124 φορές. Η κλινική σημασία της αύξησης αυτής της συστηματικής έκθεσης δεν είναι γνωστή.

Η ενδεχόμενη αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα σε επίπεδο συστημάτων μεταφοράς αξιολογήθηκε *in vitro* και οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι είναι απίθανο να υπάρχει κλινική αλληλεπίδραση μεταξύ της ριφαξιμίνης και άλλων ουσιών που υφίστανται εκροή μέσω p-γλυκοπρωτεΐνης και άλλων πρωτεϊνών μεταφοράς (, MRP2, MRP4, BCRP και BSEP).

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν τη ριφαξιμίνη τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη χορήγηση άνθρακα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της ριφαξιμίνης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν παροδική επίδραση στην οστεοποίηση και σκελετικές παραλλαγές στο έμβryo (βλέπε παράγραφο 5.3). Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών δεν είναι γνωστή.

Το Rifacol δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ριφαξιμίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για νεογνά/βρέφη.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με RIFACOL, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στη γονιμότητα του άρρενος ή του θήλεος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έχει αναφερθεί ζάλη και υπνηλία, η ριφαξιμίνη όμως έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας: Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs), συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), σε συσχέτιση με τη θεραπεία με ριφαξιμίνη. Οι περισσότερες περιπτώσεις αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ηπατοπάθεια (όπως κίρρωση ή ηπατίτιδα) (βλ. ενότητα 4.4).

Κλινικές Μελέτες:

Σε διπλά-τυφλές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ή κλινικές φαρμακολογικές μελέτες, οι δράσεις της ριφαξιμίνης συγκρίθηκαν με αυτές του placebo και άλλων αντιβιοτικών, συνεπώς υπάρχουν ποσοτικά στοιχεία ασφάλειας.

Σημείωση: Η πλειονότητα των αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (ιδιαίτερα οι διαταραχές του γαστρεντερικού) μπορεί να αποδοθεί επίσης σε υποκείμενες νόσους και έχουν αναφερθεί στη διάρκεια κλινικών μελετών με την ίδια συχνότητα όπως και η αναφερόμενη από ασθενείς που έλαβαν placebo.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Κατά την χρήση του προϊόντος μετά την έγκριση, έχουν αναφερθεί περαιτέρω ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συχνότητα των ενεργειών αυτών δεν είναι γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος κατά MedDRA	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Καντιντίαση Απλός έρπητας Ρινοφαρυγγίτιδα Φαρυγγίτιδα Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Λοίμωξη από κλωστηρίδια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λεμφοκυττάρωση Μονοκυττάρωση Ουδετεροπενία	Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλακτική αντίδραση Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία Αφυδάτωση	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Εφιάλτες Μελαγχολία Αϋπνία Νευρική	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη, Κεφαλαλγία	Υπαισθησία Ημικρανία Παραισθησία, Κεφαλαλγία από παραρρινοκολπίτιδα Υπνηλία	Προ-συγκοπτικό επεισόδιο
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ωταλγία Ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών	
Αγγειακές διαταραχές		Αύξηση της αρτηριακής πίεσης Έξαμη	

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος κατά MedDRA	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βήχας Ξηρός λαιμός Δύσπνοια Ρινική συμφόρηση Φαρυγγο-λαρυγγικός πόνος Ρινόρροια	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος Δυσκοιλιότητα Επιτακτικότητα αφόδευσης Διάρροια Μετεωρισμός Κοιλιακή διάταση Ναυτία και έμετος Ορθικός τενεσμός	Πόνος στην άνω κοιλία Ασκίτης Ξηρά χείλη Δυσπεψία Διαταραχές της γαστρεντερικής κινητικότητας Σκληρά κόπρανα Αιματοχεσία Βλενώδη κόπρανα Διαταραχές της γεύσης	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης	Μη φυσιολογικές δοκίμασιες της ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, Εξάνθημα ΜΚΑ Ηλιακό έγκαυμα	Σύνδρομο Stevens- Johnson (SJS), Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), Αγγειοίδημα Δερματίτιδα Αποφολιδωτική δερματίτιδα Έκζεμα Ερύθημα Κνησμός Πορφύρα Κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Οσφυαλγία Μυϊκοί σπασμοί Μυϊκή αδυναμία Μυαλγία Αυχνεαλγία	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αιματουρία Γλυκοζουρία Πολλακιουρία Πολυουρία Πρωτεϊνουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Πολυμηνόρροια	

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος κατά MedDRA	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία	Αδυναμία Ρίγη Κρύος ιδρώτας Υπεριδρωσία Νόσος τύπου γρίπης Περιφερικό οίδημα, Πόνος και δυσφορία	
Έρευνες			Μη φυσιολογικό INR

¹ Στις περιπτώσεις που ο ερευνητής ανέφερε “ηλιακό έγκαυμα”, αυτό θεωρήθηκε ως πραγματικό “ηλιακό έγκαυμα”, και όχι ως αντιδράσεις φωτοευαισθησίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337, <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με διάρροια των ταξιδιωτών δόσεις μέχρι και 1800 mg/ημέρα έγιναν ανεκτές χωρίς κάποιο σοβαρό κλινικό πρόβλημα. Ακόμα και σε ασθενείς/άτομα με φυσιολογική βακτηριακή χλωρίδα, η ριφαξιμίνη σε δόσεις μέχρι και 2400 mg/ημέρα για 7 ημέρες δεν προκάλεσε σχετικά κλινικά συμπτώματα που να σχετίζονται με υψηλή δοσολογία.

Σε περίπτωση τυχαίας υπερδοσολογίας, συνιστάται συμπτωματική και υποστηρικτική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Το προϊόν RIFACOL περιέχει rifaximin [4-desoxy-4'methyl pyrido (1',2'-1,2) imidazo (5,4-c) rifamicin SV], στην πολυμορφική μορφή α.

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιμικροβιακά του εντέρου, αντιβιοτικά – Κωδικός ATC A07AA11

Μηχανισμός δράσης

Η ριφαξιμίνη είναι ένα αντιβακτηριακό φάρμακο της ομάδας των ριφαμυκινών που δεσμεύει μη αναστρέψιμα τη βήτα υπομονάδα του βακτηριακού ενζύμου DNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση και ως εκ τούτου αναστέλλει τη σύνθεση του βακτηριακού RNA.

Η ριφαξιμίνη διαθέτει ένα ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα έναντι των περισσότερων Gram-θετικών και αρνητικών, αερόβιων και αναερόβιων, βακτηρίων που είναι υπεύθυνα για εντερικές λοιμώξεις.

Λόγω της πολύ χαμηλής απορρόφησης από το γαστρεντερικό σωλήνα η ριφαξιμίνη στην πολυμορφική μορφή α δρα τοπικά στον εντερικό αυλό και κλινικά δεν είναι αποτελεσματική έναντι διεισδυτικών παθογόνων, ακόμη και αν τα βακτήρια αυτά είναι ευαίσθητα *in vitro*.

Μηχανισμός αντοχής

Η ανάπτυξη αντοχής στη ριφαξιμίνη είναι πρωτίστως μία αναστρέψιμη σε ένα βήμα χρωμοσωμική αλλαγή στο *rrxB* γονίδιο που κωδικοποιεί τη βακτηριακή RNA πολυμεράση. Η συχνότητα εμφάνισης ανθεκτικών υποπληθυσμών μεταξύ των βακτηρίων που απομονώθηκαν από ασθενείς με διάρροια των ταξιδιωτών ήταν πολύ χαμηλή. Κλινικές μελέτες που ερεύνησαν τις αλλαγές στην ευαισθησία της εντερικής χλωρίδας ατόμων που προσεβλήθησαν από διάρροια των ταξιδιωτών, δεν μπόρεσαν να εντοπίσουν την εμφάνιση ανθεκτικών στα φάρμακα Gram-θετικών (π.χ. *εντερόκοκκοι*) και Gram-αρνητικών (*E. coli*) μικροοργανισμών, στη διάρκεια θεραπείας τριών ημερών με ριφαξιμίνη.

Η ανάπτυξη αντοχής στη φυσιολογική εντερική βακτηριακή χλωρίδα διερευνήθηκε με επαναλαμβανόμενες, υψηλές δόσεις της ριφαξιμίνης σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου. Στελέχη ανθεκτικά στη ριφαξιμίνη αναπτύχθηκαν, αλλά ήταν ασταθή και δεν αποίκισαν το γαστρεντερικό σωλήνα ή δεν αντικατέστησαν ευαίσθητα στελέχη στη ριφαξιμίνη. Όταν η θεραπεία διακόπηκε τα ανθεκτικά στελέχη εξαφανίστηκαν γρήγορα.

Πειραματικά και κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η θεραπεία της διάρροιας των ταξιδιωτών με ριφαξιμίνη, σε ασθενείς που φέρουν στελέχη του *Mycobacterium tuberculosis* ή της *Neisseria meningitidis*, δεν είχε ως αποτέλεσμα την επιλογή ανθεκτικών στη ριφαμικίνη στελεχών.

Ευαισθησία

Η ριφαξιμίνη είναι ένας μη απορροφήσιμος αντιμικροβιακός παράγοντας. Οι *in vitro* δοκιμασίες ευαισθησίας δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να τεκμηριώσουν αξιόπιστα την ευαισθησία ή αντοχή των μικροβίων στη ριφαξιμίνη. Δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμα επαρκή στοιχεία για να υποστηρίξουν τη δημιουργία ενός κλινικού breakpoint για τη δοκιμασία ευαισθησίας.

Η ριφαξιμίνη έχει αξιολογηθεί *in vitro* για τα παθογόνα που προκαλούν διάρροια των ταξιδιωτών σε τέσσερις διαφορετικές περιοχές του κόσμου. Τα παθογόνα αυτά ήταν τα: ETEC (Enterotoxigenic *E. coli*), EAEC (Enteroaggregative *E. coli*), *Salmonella* spp., *Shigella* spp., non-V *cholera vibrios*, *Plesiomonas* spp., *Aeromonas* spp., *Campylobacter* spp. Η MIC90, για τα βακτηριακά στελέχη που δοκιμάστηκαν, ήταν 32 µg/ml, η οποία μπορεί εύκολα να επιτευχθεί στον εντερικό αυλό, λόγω των υψηλών συγκεντρώσεων της ριφαξιμίνης στα κόπρανα. Λόγω της πολύ χαμηλής απορρόφησης από τον γαστρεντερικό σωλήνα, η ριφαξιμίνη δεν είναι κλινικά αποτελεσματική έναντι διεισδυτικών παθογόνων μικροοργανισμών, ακόμη και αν τα μικρόβια αυτά είναι ευαίσθητα *in vitro*.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με διάρροια των ταξιδιωτών κατέδειξαν κλινική αποτελεσματικότητα της ριφαξιμίνης κατά των ETEC (Enterotoxigenic *E. coli*) και EAEC (Enteroaggregative *E. coli*). Αυτά τα μικρόβια είναι κυρίως υπεύθυνα για την πρόκληση της διάρροιας των ταξιδιωτών σε άτομα που ταξιδεύουν προς χώρες της Μεσογείου ή σε τροπικές και υποτροπικές περιοχές.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα, δοσολογία και ασφάλεια της ριφαξιμίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς μικρότερους των 12 ετών δεν έχουν εδραιωθεί.

Η επισκόπηση της βιβλιογραφίας προσδιόρισε 9 μελέτες αποτελεσματικότητας σε παιδιατρικό πληθυσμό οι οποίες περιλαμβάνουν 371 παιδιά, εκ των οποίων 233 έλαβαν ριφαξιμίνη. Η μεγάλη πλειονότητα των παιδιών που συμμετείχαν ήταν μεγαλύτερα των 2 ετών. Ο κύριος λόγος χορήγησης της ριφαξιμίνης, σε όλες τις μελέτες, ήταν η διάρροια μικροβιακής αιτιολογίας (που επιβεβαιώθηκε πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία). Τα στοιχεία (μελέτες *per se* και μετα-ανάλυση) δείχνουν ότι υπάρχει μία θετική τάση που καταδεικνύει την αποτελεσματικότητα της ριφαξιμίνης σε ιδιαίτερες καταστάσεις (οξείες διάρροιες (κύρια υπόστροφες ή υποτροπιάζουσες)) που είναι γνωστό ή υποτιθέμενο ότι προκαλούνται από μη διεισδυτικά μικρόβια ευαίσθητα στη ριφαξιμίνη όπως η *Escherichia coli*).

Η πιο συχνά χορηγηθείσα δοσολογία σε παιδιά 2-12 ετών, σε αυτές τις περιορισμένες μελέτες με λίγους ασθενείς, ήταν 20-30mg/kg την ημέρα, σε 2 έως 4 χορηγήσεις (βλέπε παράγραφο 4.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Φαρμακοκινητικές μελέτες σε αρουραίους, σκύλους και ανθρώπους έδειξαν ότι μετά από του στόματος χορήγηση η ριφαξιμίνη στην πολυμορφική μορφή α ουσιαστικά δεν απορροφείται (λιγότερο από 1%). Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων ριφαξιμίνης σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με βλάβη του εντερικού βλεννογόνου (Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου), τα επίπεδα στο πλάσμα είναι αμελητέα (λιγότερο από 10 ng/ml). Μία κλινικά μη σχετική αύξηση της συστηματικής απορρόφησης της ριφαξιμίνης παρατηρήθηκε όταν αυτή χορηγήθηκε μέσα σε 30 λεπτά από ένα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά πρωινό.

Κατανομή

Η ριφαξιμίνη δεσμεύεται σε μέτριο βαθμό στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος. Όταν η rifaximin χορηγήθηκε *in vivo*, ο μέσος λόγος δέσμευσης των πρωτεϊνών ήταν 67,5% σε υγιή άτομα και 62% σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.

Βιομετασχηματισμός

Από την ανάλυση δειγμάτων κοπράνων προέκυψε ότι η ριφαξιμίνη ανευρίσκεται ως ακέραιο μόριο, κάτι που δείχνει ότι ούτε αποικοδομείται ούτε μεταβολίζεται κατά τη διέλευσή της από τον γαστρεντερικό σωλήνα.

Σε μία μελέτη με χρήση ραδιοσημασμένης ριφαξιμίνης, η ανάκτηση της ριφαξιμίνης στα ούρα ήταν 0,025% της χορηγούμενης δόσης, ενώ <0,01% της δόσης ανακτήθηκε ως 25-desacetyl-rifaximin, ο μόνος μεταβολίτης της ριφαξιμίνης που εντοπίστηκε στον άνθρωπο.

Αποβολή

Μελέτη με ραδιοσημασμένη ριφαξιμίνη έδειξε ότι η ¹⁴C-rifaximin απεκκρίνεται σχεδόν αποκλειστικά και πλήρως στα κόπρανα (96,9 % της χορηγούμενης δόσης). Η ανάκτηση στα ούρα της ¹⁴C-rifaximin δεν υπερβαίνει το 0,4% της χορηγούμενης δόσης.

Γραμμικότητα / μη γραμμικότητα

Ο ρυθμός και η έκταση της συστηματικής έκθεσης του ανθρώπου στη ριφαξιμίνη φάνηκε ότι χαρακτηρίζεται από μη γραμμική (δοσοεξαρτώμενη) κινητική, η οποία συμφωνεί με την πιθανότητα περιορισμού της απορρόφησης λόγω ρυθμού διαλυτοποίησης της ριφαξιμίνης.

Ειδικές Ομάδες Πληθυσμού

Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ριφαξιμίνης σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.

Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

Τα κλινικά δεδομένα, που υπάρχουν για ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας έδειξαν ότι η συστηματική έκθεση ήταν υψηλότερη από εκείνη που παρατηρείται σε υγιή άτομα. Παρά ταύτα, η αύξηση της συστηματικής έκθεσης ατόμων με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας στη ριφαξιμίνη θα πρέπει να ερμηνευθεί υπό το φως της τοπικής δράσης της ριφαξιμίνης στον γαστρεντερικό σύστημα και της χαμηλής συστηματικής βιοδιαθεσιμότητας της, καθώς και με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας για τη ριφαξιμίνη σε άτομα με κίρρωση. Επομένως, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης, επειδή η ριφαξιμίνη δρα τοπικά.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ριφαξιμίνης δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς οποιασδήποτε ηλικίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και καρκινογόνου δυναμικού.

Σε μία μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, σε δόση 300 mg/kg/ημέρα, παρατηρήθηκε ελαφρά και παροδική καθυστέρηση της οστεοποίησης, η οποία δεν επηρέασε την φυσιολογική ανάπτυξη του απογόνου. Σε κουνέλια, μετά από του στόματος χορήγηση της ριφαξιμίνη κατά την κύηση, παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης σκελετικών διαταραχών. Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο, παλμιτοστεατικός εστέρας γλυκερόλης, πυριτίου οξείδιο καταβυθισμένο, τάλκης, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική,

Επικάλυψη δισκίου:

Υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο E171, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, προπυλενογλυκόλη, σιδήρου οξείδιο ερυθρό E 172.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25° C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει 12, 24 ή 30 δισκία σε blisters.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BIANEE A.E., Οδός Βαρυμπόμπης 8, 14671 Ν. Ερυθραία, Κηφισιά
Τηλ. 210 8009111

RIFACIOL - οδηγίες από THERAPIA.GR

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

5604/07-09-2018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

4-9-2001 / 16-3-2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

RIFACAOOL - οδηγίες από THERAPIA.GR