

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.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

NORMIX je indikován k léčbě akutních i chronických střevních infekcí způsobených grampozitivními nebo gramnegativními bakteriemi a průjmů způsobených narušením rovnováhy střevní flóry (letní průjmy, cestovní průjmy, enterokolitida). 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 dospívající nad 12 let je průměrně 10 - 15 mg/kg tělesné hmotnosti denně rozdělené do 2, 3 nebo 4 dávek podle typu indikace. Trvání léčby by obvykle nemělo přesáhnout 7 dní.

Doporučené dávkování v jednotlivých indikacích:

Léčba akutních průjmů

Dospělí a dospívající starší 12 let 200 mg (1 tableta) každých 6 hodin.

Profylaxe při chirurgických výkonech na tlustém střevě

Dospělí a dospívající starší 12 let 400 mg (2 tablety) každých 12 hodin.

Léčba hepatální encefalopatie

Dospělí a dospívající starší 12 let 400 mg (2 tablety) každých 8 hodin.

Symptomatická léčba nekomplikované divertikulární nemoci.

Dospělí a dospívající starší 12 let 400 mg (2 tablety) každých 12 hodin po dobu 7 dní/měsíc s dlouhodobým cyklickým podáváním.

Dávkování může být modifikováno v množství a frekvenci podle stavu pacienta.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost rifaximinu u dětí mladších 12 let nebyla stanovena.

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

Pokud není předepsáno jinak, léčba cestovních průjmů by neměla přesáhnout 3 dny. Pokud symptomy přetrvávají déle, je nutno kontaktovat lékaře.

Přípravek lze užívat s jídlem či bez jídla.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není třeba úpravy dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba úpravy dávkování.

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

Rifaximin nemá být podáván pacientům s průjmem komplikovaným horečkou nebo přítomností krve ve stolici – tyto symptomy obvykle značí významné postižení střevní mukózy invazivními střevními patogeny a rifaximin byl v těchto případech, díky své zanedbatelné absorpci gastrointestinálním traktem (viz body 5.1 a 5.2), neúčinný. Podávání rifaximinu nemá být přerušeno, pokud se symptomy průjmu zhorší nebo přetrvávají více než 48 hodin a má být zvážena léčba alternativními antibiotiky.

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

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

Farmakokinetika rifaximinu u pacientů s porušenou funkcí ledvin nebyla studována.

Velice nízké procento rifaximinu je absorbováno a vylučováno močí (nález v moči <0,3%). Pacienti trpící průjmem komplikovaným horečkou nebo krví ve stolici nemají přípravek užívat.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

In vitro údaje ukázaly, že rifaximin je slabý induktor isoenzymu CYP3A4 cytochromu P450.

Studie klinických interakcí rifaximinu a léků metabolizovaných isoenzymy cytochromu P450 potvrdily, že rifaximin nemá signifikantní vliv na farmakokinetiku midazolamu a perorálních kontraceptiv obsahujících ethinylestradiol a norgestimát. Klinické interakce s léky metabolizovanými těmito isoenzymy nejsou tedy očekávány.

Nicméně, změny střevní flóry v průběhu léčby antibiotiky mohou ovlivnit enterohepatální cirkulaci estrogenu, koncentrace estrogenu v plasmě může být snížena, a tak může být ovlivněna kontrola počte-

tí. Je proto doporučeno použít další kontraceptivní prostředky, zejména pokud je obsah estrogenu pod 50 µg.

Pacienti nemají užívat rifaximin nejdříve 2 hodiny po podání aktivního uhlí.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy a muži ve fertilním věku

Studie na zvířatech nenaznačují žádný přímý nebo nepřímý škodlivý účinek na fertilitu (viz bod 5.3). Díky účinkům na střevní flóru může být po podání rifaximinu účinnost perorálních estrogenových kontraceptiv snížena. Takové interakce však nebyly běžně hlášeny. Přesto je doporučeno použít další kontraceptivní prostředky, zejména je-li obsah estrogenu méně než 50 µg (viz také bod 4.5).

Těhotenství

Data o použití rifaximinu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují žádný přímý nebo nepřímý škodlivý účinek na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Preventivně se podávání rifaximinu v těhotenství nedoporučuje.

Laktace

Zda je rifaximin či jeho metabolity vylučován do mateřského mléka, není známo. Riziko pro kojené dítě nemůže být vyloučeno.

Je proto třeba posoudit, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu rifaximinem v návaznosti na možné riziko pro kojené dítě a benefit terapie pro matku.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V klinických kontrolovaných studiích byla hlášena závrať a somnolence. Nicméně rifaximin má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Klinické studie: v průběhu dvojité zaslepených kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studií a studií klinické farmakologie byly účinky rifaximinu srovnávány s placebem a dalšími antibiotiky, kvantitativní údaje o bezpečnosti jsou tedy dostupné.

Nežádoucí účinky rifaximinu, které se vyskytly s frekvencí $\geq 2\%$ ve dvou kombinovaných placebem kontrolovaných studiích jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1 – Všechny nežádoucí reakce s incidencí $\geq 2\%$ mezi pacienty, kteří v placebem kontrolovaných studiích užívali rifaximin 600 mg nebo 1200 mg/den

Preferovaný termín MedDRA	Počet (%) pacientů	
	Rifaximin N = 446	Placebo N = 228
Plynatost	65 (15%)	43 (19%)
Bolesti hlavy	59 (13%)	24 (11%)
Bolest břicha	51 (11%)	23 (10%)
Naléhavá defekace	40 (9%)	23 (10%)
Nauzea	37 (8%)	20 (9%)
Rektální tenesmus	37 (8%)	21 (9%)
Horečka	17 (4%)	10 (4%)
Zácpa	15 (3%)	8 (4%)
Břišní distenze	12 (3%)	7 (3 %)
Zvracení	10 (2%)	4 (2%)
Závrať	8 (2%)	7 (3 %)

Tabulka 2 zahrnuje nežádoucí účinky pozorované v placebem kontrolovaných studiích, seřazené podle tříd orgánových systémů a kategorií frekvencí podle MedDRA:

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 $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (nelze odhadnout z dostupných údajů).

Tabulka 2 – Nežádoucí účinky dle třídy orgánových systémů dle MedDRA a frekvenční kategorie.

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Časté	Méně časté
Infekce a infestace		Kandidóza Herpes simplex Nasofaryngitida Infekce horního respiračního traktu
Poruchy krve a lymfatického systému		Lymfocytóza Monocytóza Neutropenie
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu Dehydratace
Psychiatrické poruchy		Abnormální sny Depresivní nálada Insomnie Nervozita
Poruchy nervového systému	Závrať, Bolest hlavy	Hypestézie Migréna Parestézie Bolest v oblasti VND Somnolence
Poruchy oka		Diplopie
Poruchy ucha a labyrintu		Bolest ucha Vertigo
Srdeční poruchy		Palpitace
Cévní poruchy		Zvýšený krevní tlak Návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel Sucho v hrdle Dyspnoe Kongesce nosní sliznice Orofaryngeální bolest Rinorea
Gastrointestinální poruchy	Abdominální bolest Konstipace, Nucení na stolici Průjem, Flatulence, nadýmání a břišní distenze, Nauzea a zvracení, Rektální tenesmus	Bolest v epigastriu Ascites Suché rty Dyspepsie Poruchy gastrointestinální motility Tvrdá stolice, Hematochezie Mukózní stolice Změny chuti
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka Erupce a exantémy Fotosenzitivní reakce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Bolest v zádech Svalové křeče Svalová slabost

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Časté	Méně časté
		Myalgie Bolest krku
Poruchy ledvin a močových cest		Krev v moči Glykosurie Polakisurie Polyurie Proteinurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Polymenorea
Celkové reakce a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Astenické stavy Třesavka Studený pot Hyperhidróza Onemocnění podobné chřipce Periferní edém Bolest a diskomfort

Postmarketingové zkušenosti

Během užívání rifaximinu po schválení registrace byly hlášeny další nežádoucí účinky.

Frekvence výskytu těchto reakcí není známa (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Frekvence není známo
Infekce a infestace	Klostridiová infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Anafylaktické reakce Angioedém Hypersenzitivita
Poruchy nervového systému	Presynkopa Synkopa
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormality jaterních funkčních testů
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Dermatitida Ekzém Erytém Pruritus Purpura Urtikarie
Vyšetření	Abnormality 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/subjektů s normální bakteriální fló-

rou 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,
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.

Vzhledem k velmi nízké absorpci z gastrointestinálního traktu působí rifaximin ve formě α -polymorfu místně v intestinálním lumen a není klinicky účinný proti patogenům napadajícím střevní stěnu, i když jsou tyto bakterie *in vitro* citlivé.

Mechanismus rezistence

Vývoj rezistence na rifaximin je primárně reverzibilní chromosomální 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 studentů z USA, kteří trpěli cestovatelskými průjmy neodhalily vznik rezistentních grampozitivních (např. enterokoků) a gramnegativních (*E. coli*) organismů během 3denního průběhu léčby rifaximinem.

Vývoj rezistence v normální 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 antibakteriální léčivo, které není absorbováno. 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.

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

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 cholero*vá *vibria*, *Plesiomonas spp.*, *Aeromonas spp.*, *Campylobacter 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 střešní stěny, i když jsou tyto bakterie *in vitro* citlivé.

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

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 vracející se), u nichž je známa 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 potkanů, psů i lidských subjektů ukázaly, že po perorálním podání se polymorfní α -forma rifaximinu prakticky neabsorbuje (méně než 1%). Po opakovaném podání terapeutických dávek rifaximinu zdravým dobrovolníkům nebo pacientům s poškozenou intestinální mukózou (zánětlivé střešní 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 amorfnní forma a jiné polymorfní formy rifaximinu jsou absorbovány v daleko větší míře než α -polymorf.

Distribuce v organismu

Rifaximin je téměř výhradně vylučován stolicí (96,9% podané dávky), jak bylo potvrzeno studií za použití radioaktivně značené složky.

Rifaximin je vylučován stolicí v nezměněné formě, což značí, že rifaximin není degradován ani metabolizován při průchodu gastrointestinálním traktem. Koncentrace rifaximinu ve stolici během 3 dnů po podání jednorázové dávky 400 mg byly průměrně 670 µg/ml.

Eliminace z organismu

Nález rifaximinu v moči nepřesáhl 0,4% podané dávky.

Zvláštní populace

Data o použití rifaximinu u pacientů s porušenou renální funkcí nejsou dostupná.

U pacientů s hepatickou encefalopatií byly střední plasmatické koncentrace rifaximinu 13,5 ng/ml po podání 800 mg třikrát denně po dobu 7 dnů. Po 7 dnech bylo získáno méně než 0,1% podané dávky. Vzhledem k limitované systémové absorpci rifaximinu není pro pacienty s hepatální insuficiencí doporučeno žádné zvláštní dávkování.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakotoxikologické studie provedené na několika živočišných druzích neprokázaly toxické účinky rifaximinu. Výsledky studií akutní, subakutní a chronické toxicity u potkanů a psů prokázaly velmi dobrou toleranci až již na lokální či systémové úrovni.

Ve studii fetální a neonatální toxicity nebyly zaznamenány žádné změny nebo alterace plodu ani matky.

Mutagenní a karcinogenní účinky rifaximinu nebyly zaznamenány.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety: sodná sůl karboxymethylškrobu, glycerol-distearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mastek, mikrokrytalická celulóza,

Potahová vrstva: hypromelosa, 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. 5. 2018