

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нормикс 200 mg/10 ml гранули за перорална суспензия
Normix 200 mg/10 ml granules for oral suspension

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

100 ml готова суспензия съдържа: 2 g рифаксимин (rifaximin)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули за перорална суспензия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Остри и хронични чревни инфекции, причинени от чувствителни на рифаксимин грам-положителни и грам-отрицателни микроорганизми: диариеен синдром;
- Диария, причинена от нарушено равновесие в чревната микробна флора (летни диарии, диария при пътуване, ентероколит);
- Пред- и постоперативна профилактика на инфекциозни усложнения при операции на стомашно-чревния тракт;
- В комбинирано лечение на хиперамониемия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Противодиарийно лечение

Възрастни и деца над 12 години: 10 ml перорална суспензия (еквивалентни на 200 mg рифаксимин) на всеки 6 часа.

Пред- и следоперативно лечение

Възрастни и деца над 12 години: 20 ml перорална суспензия (еквивалентни на 400 mg рифаксимин) на всеки 12 часа.

Допълващо лечение при хиперамониемия

Възрастни и деца над 12 години: 20 ml перорална суспензия (еквивалентни на 400 mg рифаксимин) на всеки 8 часа.

Гранулите за перорална суспензия могат да се прилагат при пациенти с трудности в преглъщането на таблетки.

ЧЕСТОТАТА И КОЛИЧЕСТВОТО НА ДОЗИТЕ МОГАТ ДА СЕ ПРОМЕНЯТ ПО ПРЕПОРЪКА НА ЛЕКУВАЩИЯ ЛЕКАР.

Ако не е предписано друго, лечението на диария при пътуване не трябва да надвишава 5 дни.
Ако симптомите продължат повече от 3 дни е необходима консултация с лекар.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рев. №	96 00 244
Разрешение №	28362 / 05-02-2015
Одобрение №	/



Начин на приложение

Рифаксимин може да се приема със или без храна.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата тъй като безопасността и ефикасността на рифаксимин при пациенти в старческа възраст не се различават от тези при по-млади пациенти.

Пациенти с чернодробно нарушение

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Бъбречно нарушение

Въпреки, че не се предполага промяна на дозировката, необходимо е повишено внимание при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на рифаксимин при деца под 12-годишна възраст не са установени.

Наличната информация е описана в точка 5.1, но не могат да се направят препоръки за дозиране.

В случай, че не е предписано друго лечението следва да продължи не повече от 7 дни.

ПРИГОТВЯНЕ

Гранулите за перорална суспензия са придружени от мерителна лъжичка от 15 ml, отговаряща на 300 mg от лекарственото вещество.

Разтваряне на суспензията

Прибавете вода към гранулите до първото обозначение на бутилката и разклатете добре. Добавете още вода докато суспензията достигне обозначеното ниво.

Когато е приготвена, както е обозначено по-горе, суспензията може да се използва в продължение на 7 дни, като се съхранява при стайна температура.

ДА СЕ РАЗКЛАТИ ДОБРЕ ПРЕДИ УПОТРЕБА.

4.3 Противопоказания

Изразена свръхчувствителност към активното вещество, рифамицин, производни на рифамицин, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.

Реакциите на свръхчувствителност включват ексфолиативен дерматит, ангионевротичен оток и анафилаксия (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Интестинална обструкция. Тежки улцерозни лезии на червата.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Клиничните данни показват, че рифаксимин не е ефективен при лечение на чревни инфекции дължащи се на инвазивни ентерични патогени като *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., които обикновено причиняват диария, повишена температура, кръв в изпражненията, висока честота на дефекация. Рифаксимин не трябва да се използва при пациенти с усложнена от повишена температура или кръв в изпражненията.



Лечението с рифаксимин трябва да се прекрати, ако симптомите на диария се влошат или персистират повече от 48 часа и да се обмисли алтернативна антибиотична терапия.

Clostridium difficile - асоциирана диария (CDAD) е докладвана при употребата на почти всички антибактериални средства, включително рифаксимин. Потенциална връзка между лечението с рифаксимин с CDAD и псевдомембранозен колит (PMC) не може да бъде изключена.

С повишено внимание трябва да се подхожда ако е необходимо едновременно приложение на рифаксимин и инхибитор на P-гликопротеин, като циклоспорин (вж. точка 4.5).

Пациентите трябва да бъдат информирани, че, въпреки пренебрежимата абсорбция на лекарството (по-малко от 1 %), като всички производни на рифамицин, и рифаксимин може да причини червеникаво оцветяване на урината.

В следствие на ефекта върху чревната флора, ефективността на пероралните естрогенни контрацептиви може да намалее след прием на рифаксимин. Въпреки това, такива взаимодействия не са докладвани често. Препоръчително е да се вземат други контрацептивни мерки, особено ако нивата на естроген са по-ниски от 50 µg.

Гранулите за перорална суспензия съдържат захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукраза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма достатъчно опит относно приложението на рифаксимин при лица, които приемат друг рифамицинов антибактериален лекарствен продукт за лечение на системна бактериална инфекция.

In vitro данните показват, че рифаксимин не инхибира основните цитохром P-450 (CYP) ензими, които метаболизират лекарства (CYPs1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4). В *in vitro* проучвания, рифаксимин не индуцира CYP1A2 и CYP2B6, но е слаб индуктор на CYP3A4.

При здрави лица, клиничните проучвания за лекарствени взаимодействия са показали, че рифаксимин не засяга значително фармакокинетиката на субстратите на CYP3A4, но все пак, при пациенти с чернодробни нарушения не може да се изключи, че при едновременен прием рифаксимин може да намали експозицията на субстратите на CYP3A4 (т.е. варфарин, антиепилептици, антиаритмици), благодарение на по-високата системна експозиция при здрави лица.

In vitro проучванията предполагат, че рифаксимин е умерен субстрат на P-гликопротеин и се метаболизира от CYP3A4. Не е известно дали едновременният прием с лекарства, които инхибират CYP3A4 може да увеличи системната експозиция на рифаксимин.

При здрави лица, едновременният прием на еднократна доза циклоспорин (600 mg), силен инхибитор на P-гликопротеин, с еднократна доза рифаксимин (550 mg) е довел до увеличение на средната C_{max} на рифаксимин с 83 пъти и на AUC_∞ със 124 пъти. Клиничното значение на тези увеличения в системната експозиция е неизвестно. Потенциалът за лекарствени взаимодействия на ниво транспортна система е оценен *in vitro* и тези проучвания предполагат, че клинично взаимодействие между рифаксимин и други вещества, които подлежат на ефект чрез P-гликопротеин и други транспортни протеини, е малко вероятно (MDR1, MRP2, BCRP и BSEP).

В случай на прием на активен въглен, рифаксимин трябва да бъде приет поне 2 часа след приема на активен въглен.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма или има само ограничени данни за употребата на рифаксимин при бременни жени.

Проучванията при животни са показали преходни ефекти върху осификацията и скелетните промени при фетуса (вж. точка 5.3). Клиничното значение на тези данни при хора не е известно.

Като предпазна мярка, употребата на рифаксимин по време на бременност не се препоръчва.

Кърмене

Не е известно дали рифаксимин/метаболитите му се екскретират в човешкото мляко. Рискът за кърменото дете не може да бъде изключен. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се преустанови/да не се започва терапията с рифаксимин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Проучвания при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на мъжкия и женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При контролирани клинични проучвания са съобщени замаяност и сънливост, но рифаксимин има пренебрежимо влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клинични проучвания

По време на двойно-слепи контролирани клинични проучвания и клинични фармакологични проучвания ефектите на рифаксимин са сравнявани с плацебо и други антибиотици, поради което има налични количествени данни за безопасност.

Забележка: Голяма част от изброените нежелани реакции (в частност стомашно-чревните нарушения) могат да се обяснят с лекуваните основни заболявания и са докладвани при клиничните проучвания със същата честота, с която са съобщени и при пациентите, третирани с плацебо.

Пост-маркетингов опит

По време на пост-маркетинговата употреба на рифаксимин са докладвани допълнителни нежелани реакции. Честотата на тези реакции е неизвестна (не може да бъде определена от наличните данни).

Реакциите са групирани по честота както следва:

много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни).

MedDRA системно-органен клас	Чести	Нечести	С неизвестна честота
------------------------------	-------	---------	----------------------



MedDRA системно-органен клас	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Кандидози, херпес симплекс, назофарингит, фарингит, инфекция на горните дихателни пътища	Клостридиални инфекции
Нарушения на кръвта и лимфната система		Лимфоцитоза, моноцитоза, неутропения	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Анафилактичен отговор, свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит, дехидратация	
Психични нарушения		Нетипични сънища, депресивно настроение, безсъние, нервност	
Нарушения на нервната система	Замаяност, главоболие	Хипоестезия, мигрена, парестезия, синусово главоболие, сънливост	Пресинкоп
Нарушения на очите		Диплопия	
Нарушения на ухото и лабиринта		Болка в ушите, вертиго	
Сърдечни нарушения		Палпитации	
Съдови нарушения		Увеличено кръвно налягане, горещи вълни	
Респираторни, гръдни, и медиастинални нарушения		Кашлица, сухота в гърлото, диспнея, назална конгестия, орофарингеална болка, ринорея	
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка, констипация, спешна нужда от дефекация, диария, флатуленция, подуване и дистензия, симптоми на гадене и повръщане, ректални тенезми	Болка в горната част на корема, асцит, сухота на устните, диспепсия, нарушение на стомашно-чревния мотилитет, твърди изпражнения, хематохезия, мукозни изпражнения, вкусови нарушения	
Хепатобилнарни нарушения		Увеличение на нивата на аспартат аминотрансфераза	Отклонения в резултатите от тестове за чернодробна функция



MedDRA системно-органен клас	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обриви, ерупция и екзантем, NEC, слънчево изгаряне	Ангиоедем, дерматит, ексфолиативен дерматит, екзема, еритема, пруритус, пурпура, уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба, мускулни спазми, мускулна слабост, миалгия, болка във врата	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Кръв в урината, глюкозурия, полакиурия, полиурия, протеинурия	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Полименорея	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Астенични състояния, студени тръпки, студена пот, хиперхидроза, грипоподобно заболяване, периферен едем, болка и дискомфорт, NEC	
Изследвания			Отклонения в международното нормализирано съотношение

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

При клинични проучвания при пациенти, страдащи от диария при пътуване дози до 1 800 mg/дневно са понасяни без проява на каквито и да е тежки клинични признаци. Дори и при пациенти/лица с нормална бактериална флора рифаксимин в дози до 2 400 mg/дневно за 7 дни не са довели да каквито и да е съответни клинични симптоми, свързани с високата доза.

В случай на инцидентно предозиране се препоръчват симптоматично лечение и поддържащи мерки.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Лекарственият продукт Нормикс съдържа рифаксимин (*rifaximin*) [4-дезокси-4'-метилпиридо (1',2'-1, 2) имидазо (5,4-с) рифаксимин SV], в α -полиморфна форма.

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Чревни антиинфекциозни средства, антибиотици, АТС код: A07AA11

Механизъм на действие

Рифаксимин е антибактериално лекарство от класа на рифамицин, което свързва необратимо бета-субединицата на бактериалния ензим ДНК-зависима РНК полимераза в резултат, на което инхибира бактериалната РНК синтеза.

Рифаксимин притежава широк антимикробен спектър срещу повечето грам-положителни и грам-отрицателни, аеробни и анаеробни бактерии, отговорни за чревните инфекции.

Поради много слабата абсорбция от стомашно-чревния тракт, рифаксимин в α -полиморфна форма действа локално в интестиналния лумен и не е клинично активен срещу инвазивни патогени, дори и тези бактерии да са чувствителни *in vitro*.

Механизъм на резистентност

Развитието на резистентност към рифаксимин се дължи преди всичко на обратима хромозомна едностъпална алтерация в *rpoB* гена, кодиращ бактериалната РНК полимераза. Честотата на резистентни субпопулации сред бактериите, изолирани от пациенти с диария при пътуване, е много ниска. Клинични проучвания, изследващи промените в чувствителността на интестиналната флора на лица, засегнати от диария при пътуване, не са успели да установят поява на резистентни към лекарството грам-положителни (напр. *enterococci*) и грам-отрицателни организми (напр. *E. coli*) по време на тридневен курс на лечение с рифаксимин.

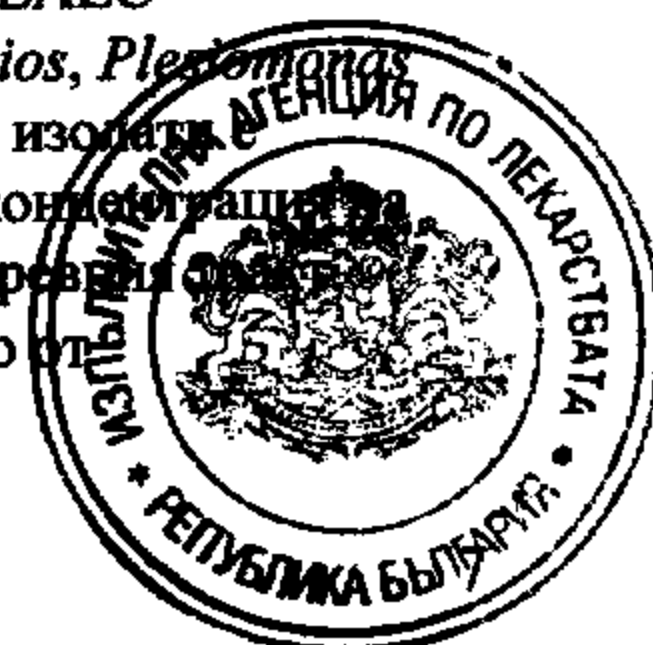
Развитието на резистентност при нормалната бактериална флора е изследвано с многократни дози рифаксимин при здрави доброволци и пациенти с възпалително чревно заболяване. Развили са се резистентни към рифаксимин щамове, но те не са били стабилни и не са колонизирали стомашно-чревния тракт или заменили рифаксимин-чувствителните щамове. При прекратяване на лечението резистентните щамове са изчезнали бързо.

Експериментални и клинични данни предполагат, че лечението на диария при пътуване с рифаксимин при пациенти, при които има наличие на *Mycobacterium tuberculosis* или *Neisseria meningitidis*, няма да селектира резистентност към рифаксимин.

Чувствителност

Рифаксимин е неабсорбируемо антибактериално средство. Тестовите за чувствителност *in vitro* не могат да се използват за надеждно определяне на чувствителността или резистентността на бактериите към рифаксимин. Понастоящем има налични недостатъчно данни, които да подкрепят определянето на граничните стойности за изследване на чувствителността.

Рифаксимин е оценен *in vitro* върху патогени, причиняващи диария при пътуване в четири различни части на света. Тези патогени са: ЕТЕС (ентеротоксигенни *E. coli*), ЕАЕС (ентероагрегативни *E. coli*), *Salmonella* spp., *Shigella* spp., Non-V *cholerae* vibrios, *Plesiomonas* spp., *Aeromonas* spp., *Campylobacter* spp. MIC₉₀ на изследваните бактериални изолати е 32 $\mu\text{g/ml}$, което е лесно постижимо в интестиналния лумен поради високата концентрация на рифаксимин във фекалиите. Поради много ниската абсорбция от стомашно-чревния тракт, рифаксимин не е клинично ефективен срещу инвазивни патогени, независимо от чувствителността на тези бактерии *in vitro*.



Клинична ефективност

Клинични проучвания при пациенти с диария при пътуване са доказали клиничната ефективност на рифаксимин срещу ЕТЕС (ентеротоксигенни *E. coli*) и ЕАЕС (ентероагрегативни *E. coli*). Тези микроорганизми са основно отговорни за причиняване на диария при пътуване при лица, пътуващи в страни от Средиземноморието или тропични и субтропични региони.

Педиатрична употреба

Ефикасността, дозировката и безопасността на рифаксимин при педиатрични пациенти под 12-годишна възраст не са установени.

Литературният преглед идентифицира 9 проучвания за ефикасността при педиатричната популация, които включват 371 деца, 233 приели рифаксимин. По-голямата част от участващите деца са били над 2-годишна възраст. Характеристиката, която е присъствала във всичките проучвания, е била диарията от бактериален произход (доказана преди, по време или след лечението).

Данните (проучванията *per se* и мета-анализите) показват, че има положителна тенденция за показване на ефикасност на рифаксимин при специални условия (остри диарии – основно повтарящи се или влошаващи се), за които е известно или подозирано, че са причинени от неинвазивни чувствителни към рифаксимин бактерии като *Escherichia coli*). Най-често използваната дозировка при деца на възраст 2-12 години в тези ограничени проучвания с няколко пациента е в рамките на 20-30 mg/kg/ден в 2 до 4 приема (вж. точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетичните проучвания при плъхове, кучета и хора са показали, че рифаксимин в α -полиморфна форма практически не се абсорбира (по-малко от 1 %). След многократно приложение на терапевтични дози рифаксимин при здрави доброволци и пациенти с увредена интестинална лигавица (възпалително заболяване на червата), плазмените нива са незначителни (по-малко от 10 ng/ml). Клинично незначимо увеличение на системната абсорбция на рифаксимин е наблюдавано при приложение в рамките на 30 минути след закуска с високо съдържание на мазнини.

Разпределение

Рифаксимин се свързва умерено с плазмените протеини. *In vivo* средната степен на свързване с плазмените протеини е 67,5 % при здрави лица и 62 % при пациенти с чернодробни нарушения към момента на приложение на рифаксимин.

Биотрансформация

Анализите на екстракти от фекалии показват, че рифаксимин се открива непроменен във фекалиите, което предполага, че не се разгражда, нито метаболизира по време на пасажа си през стомашно-чревния тракт. В проучвания, използващи белязан рифаксимин, 0,025 % от приетата доза се открива в урината, докато < 0,01 % от дозата се открива като 25-дезацетилрифаксимин, единственият метаболит на рифаксимин, които е бил идентифициран при хора.

Елиминиране

Проучване с белязан рифаксимин предполага, че ¹⁴C-рифаксимин почти изключително напълно се екскретира с фекалиите (96,9 % от приетата доза). Екскрецията на ¹⁴C-рифаксимин с урината не надвишава 0,4 % от приетата доза.

Линейност/нелинейност



Скоростта и степента на системната експозиция на рифкасимин при хора се характеризира със линейна кинетика (дозо-зависима), което съответства на възможността за абсорбция на рифкасимин, определена от степента на разтваряне.

Специални популации

Пациенти с бъбречно нарушение

Няма клинични данни за употребата на рифкасимин при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Пациенти с чернодробно нарушение

Наличните клинични данни за пациенти с чернодробно нарушение показват системна експозиция по-висока от наблюдаваната при здрави лица.

Независимо от това, увеличението на системната експозиция на рифкасимин при лица с чернодробно нарушение трябва да се тълкува с оглед на локалното действие на рифкасимин в стомашно-чревния тракт и неговата ниска бионаличност, както и на наличните данни за безопасност при лица с цироза.

Следователно не се препоръчва промяна на дозировката, тъй като рифкасимин действа на локално ниво.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на рифкасимин не е проучена при педиатрични пациенти от всякаква възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните проучвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

При проучвания за ембриофеталното развитие при плъхове, е наблюдавано леко и преходно забавяне на осификацията, което не засяга нормалното развитие на потомството при дози от 300 mg/kg/ден. При зайци, след перорално приложение на рифкасимин по време на бременност е наблюдавано увеличение на честотата на скелетни промени.

Клиничното значение на тези данни не е известно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, карбоксиметилцелулоза натриева сол, пектин, каолин, захарин натрий, натриев бензоат, захароза, черешово овкусяване.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Неотворена опаковка: 3 години.



Важно: Приготвената чрез прибавяне на вода към гранулите суспензия е стабилна в продължение на 7 дни при стайна температура.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонената кутия съдържа бутилка от 60 ml от тъмно стъкло, херметично затворена с емайлирана алуминиева тапа, съдържаща гранули за перорална суспензия. Към бутилката е приложена и прозрачна пластмасова мерителна лъжичка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Вижте точка 4.2. Дозировка и начин на приложение.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ALFA WASSERMANN S.p.A. -
Седалище: Via Enrico Fermi, 1
65020 – ALANNO (Pescara)
Администрация: Via Ragazzi del '99, 5
40133 – BOLOGNA – Италия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 9600244

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

02.10.1996/07.05.2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2014

