

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COLİDUR FORT 550 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde:

Rifaksimin 550 mg

Yardımcı Maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 20.41 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Pembe renkli, çentikli, oval şeklinde film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- 18 yaş ve üzerindeki hastalarda aşikar (overt) hepatik ensefalopati epizodlarının tekrarının azaltılmasında,
- Diyare baskın irritabl bağırsak sendromu tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Doktorun önerisine bağlı olarak dozların miktarı ve sıklığı değiştirilebilir.

Önerilen doz:

COLİDUR FORT günde iki kez kullanılır. Klinik yarar ilaçla 6 ay boyunca tedavi sonucunda oluşur. 6 aylık tedavinin dışındaki tedavide hepatik disfonksiyonun ilerlemesi ile ilgili bireysel yarar ve risklerin dengesi düşünülmelidir.

COLİDUR FORT diyare ağırlıklı irritabl bağırsak sendromunda 14 gün boyunca günde üç kez kullanılır. Semptomları tekrarlayan hastalarda iki kez aynı doz rejimi ile tekrar tedavi edilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda rifaksimin uygulamasına dair klinik veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Rifaksiminin sınırlı sistemik absorpsiyonundan dolayı karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

İlacın etkililiği ve güvenliliği 18 yaşın altındaki çocuklarda kanıtlanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı ve genç hastalar arasında etkililik ve güvenlik açısından farklılık göstermediğinden; yaşlılarda farklı dozaj uygulanmasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

Rifaksimine, diğer rifamisinlere veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kullanılmamalıdır (bkz Bölüm:6.1).

Kısmi de olsa intestinal obstrüksiyon veya ağır intestinal ülserasyon lezyonları olanlarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Clostridium difficile ilişkili diyare:

Clostridium difficile ilişkili diyare (CDAD), rifaksimin de dahil olmak üzere hemen hemen tüm antibakteriyel ilaçlarla rapor edilmiştir. Antibakteriyel ajanlarla tedavi, kolon normal florasında *C. difficile*'nin aşırı çoğalması ile oluşan değişikliğe sebep olur. CDAD ve psödomembranöz kolit (PMC) ile rifaksimin tedavisinin potansiyel ilişkisi dışlanamaz. *C. difficile*, CDAD'nin gelişmesine katkı sağlayan toksin A ve B'yi üretir. *C. difficile*'nin hipertoksin üreten suşları morbidite ve mortaliteyi artırır ve bu enfeksiyonlar antimikrobiyal tedaviye dirençli olabilir ve kolektomi gerekebilir. CDAD, antibiyotik kullanımını takiben diyare gelişen tüm hastalarda düşünülmelidir. CDAD, antibakteriyel ajanın kullanımından iki ay sonra meydana geldiyse, dikkatlice

tıbbi öykü alınmalıdır. Eğer CDAD'den şüpheleniyorsa ya da CDAD doğrulanmışsa; *C. difficile*'ye karşı direkt olarak kullanılmayan fakat kullanımı devam eden antibiyotığın kesilmesi gerekebilir. Böyle bir durumda CDAD tedavisi için klinikte belirtildiği gibi uygun sıvı ve elektrolit desteği, protein desteği, antibiyotik tedavisi ve cerrahi değerlendirme yapılmalıdır. *Candida albicans*, antibiyotik ile ilişkili diyarenin gelişimine neden olan patojenlerden birisidir ve günlük 1200 mg rifaksimin verilen hastaların % 20'sinin fekal örneklerinden *Candida albicans* izole edilmiştir.

İlaça dirençli bakteri gelişimi:

Rifaksimin tedavisi süresince, özellikle uzun süreli tedavi düşünüldüğünde, olası enfeksiyon ve bakteriyel direnç indüksiyonu göz önüne alınmalıdır. Plaseboyla karşılaştırmalı bir çalışmada 6 aylık rifaksimin tedavisini takiben plasebo grubunda herhangi bir vaka görülmezken bu bakteriye karşı etkili olmasına rağmen rifaksimin grubunda 2 *Clostridium difficile* (*C.difficile*) enfeksiyonu vakası gözlenmiştir.

Gastrointestinal kanalda anaerobik koşullarda gram negatif ve gram pozitif bakterilerin dirençli mutantlarının seleksiyonunun çok düşük olacağına inanılsa da bu durumun meydana gelmeyeceği kesinlikle dışlanamaz. Bu nedenle hastalarda özellikle uzun süreli rifaksimin tedavisi düşünüldüğü zaman dikkatli olunmalıdır. Rifaksimin ile kısa dönem (5 gün) tedaviden sonra bakteriyel direnç gelişen vakalarda tedavi kesildikten sonra bu dirençli bakterilerin hızla kaybolduğu gözlenmiştir fakat uzun süreli tedaviler için böyle bir veriye ulaşılamamıştır. Anaerobik bakterilerde, özellikle gram negatif basillerde, rifaksimine karşı yeniden duyarlılık gelişimi anaerobik türlere göre daha uzun sürede gerçekleşmektedir.

Şiddetli (Child_Pugh C) karaciğer yetmezliği:

Rifaksiminin sağlıklı gönüllülerde güvenli olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte karaciğer sirozu bu ilacın farmakokinetiğini önemli derecede etkiler. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda sistemik maruziyet artmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; karaciğer sirozu hastalarındaki plazma ilaç konsantrasyonu on kata varan oranlarda artış göstermiştir. Ciddi hepatik yetmezliği olan hastalarda gözlenen sistemik maruziyete artış; hayvan toksikoloji çalışmalarında görülmemiştir. MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skoru <25 olan hastalar için klinik denemeler sınırlıdır. Bu nedenle şiddetli karaciğer yetmezliğinde (Child-Pugh C) ve MELD skoru >25 olan hastalarda COLİDUR FORT dikkatli kullanılmalıdır.

Elektrolit düzensizlikleri:

Rifaksimın tedavisi esnasında serum sodyum ve potasyum konsantrasyonlarında anlamlı artışlar rapor edilmiştir. Elektrolit düzensizliklerinin hepatik ensefalopati gelişimiyle ilişkili olduğu sirotik hastalarda, bu tür değişiklikler için dikkat edilmesi ve önlem alınması gerekir.

K Vitamini sentezi:

Beş gün boyunca günlük 800 mg dozunda rifaksimın tedavisiyle, fekal Escherichia coli sayısında dikkate değer bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bu bakteri K vitamini sentezi için önemli olduğundan, sirozlu hastalarda zaten bozulmuş olan pıhtılaşma durumu uzun süreli rifaksimın tedavisiyle daha da bozulabilir.

Diğer rifampisin türevleriyle birlikte kullanım:

Mevcut verilerin yetersiz olması nedeniyle ve bağırsak florasında şiddetli bozulmayla birlikte bilinmeyen sonuçlara neden olma potansiyelinden dolayı rifaksimının diğer rifampisinlerle birlikte kullanılması önerilmez.

Östrojen içeren oral kontraseptiflerle birlikte kullanım:

Her ne kadar çok sık rapor edilmese de, bağırsak florası üzerine etkisinden dolayı oral östrojenik kontraseptiflerin etkinliği rifaksimın kullanımından sonra azalabilir. Eğer östrojen içeriği 50 µg'dan az olan bir oral kontraseptif kullanılacaksa, ek bir kontraseptif önlemin alınması önerilir.

P-Glikoprotein inhibitörleri ile birlikte kullanımı:

Rifaksimının P-Glikoprotein inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı, rifaksimine sistemik maruziyeti önemli derecede artırır. Siklosporin gibi P-glikoprotein inhibitörleri ile eş zamanlı rifaksimın kullanımında dikkatli olmak gereklidir. Hepatik yetmezliği olan hastalarda; azalmış metabolizmanın potansiyel additif etkisi ve P-glikoprotein inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı, rifaksimine sistemik maruziyeti daha çok artırabilir.

İdrarda renk değişikliği:

Diğer tüm rifamisin türevlerinde olduğu gibi rifaksiminin sistemik absorpsiyonu da ihmal edilebilir düzeylerde (>%1'den az). Her ne kadar ilacın absorpsiyonu çok düşük düzeylerde de olsa, hastalar ilaca bağlı olarak idrarda kırmızımsı renk değişikliği olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bugüne kadar hiçbir etkileşim tanımlanmamıştır.

Sistemik bir bakteriyel enfeksiyonu tedavi etmek için başka bir rifamisin antibakteriyel ajan kullanan kişilere rifaksimin verilmesine ilişkin bir deneyim yoktur.

In vitro veriler, rifaksiminin majör sitokrom P-450 (CYP) ilaç metabolizma enzimlerini (CYPs1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4) inhibe etmediğini göstermektedir. *In vitro* indüksiyon çalışmalarında rifaksimin CYP1A2 ve CYP2B6'yı indüklememiş fakat CYP3A4'ü zayıf bir şekilde indüklemiştir.

Sağlıklı deneklerde yapılan klinik ilaç etkileşim çalışmalarında, rifaksiminin CYP3A4 substratlarının farmakokinetiğini anlamlı derecede etkilemediği gözlenmiştir. Fakat hepatik yetmezliği olan hastalarda rifaksimin kullanımında sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek sistemik maruziyet görülmektedir. Bu nedenle hepatik yetmezliği olan hastalarda rifaksimin ile eşzamanlı kullanılan CYP3A4 substratlarının (örn. varfarin, anti epileptikler, antiaritmikler, oral kontraseptifler) maruziyeti azalabilir.

Uluslararası normalize oranlarındaki artış ve azalış varfarinden korunan ve rifaksimin reçete edilen hastalarda bildirilmiştir. Birlikte uygulama gerekli ise, uluslararası normalleştirilmiş oran rifaksimin eklenerek ya da kesilerek dikkatlice izlenmelidir. Oral antikoagülanların doz ayarlamaları gerekebilir.

Bir *in vitro* çalışmada, rifaksiminin p_glikoprotein (p-gp) orta derecede substrat olduğu ve CYP3A4 ile metabolize edildiği ileri sürülmüştür. Rifaksiminin CYP3A4 enzimini inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanımının rifaksimine sistemik maruziyeti artırıp artırmadığı bilinmemektedir.

Sağlıklı kişilerde, tek doz rifaksimin (550 mg) ile güçlü bir p-glikoprotein önleyici olan siklosporin (600 mg) eş zamanlı uygulanması, rifaksimin Cmaks ve AUC

değerlerinde ortalama 83 kat ve 124 kat artış ile sonuçlanmıştır. Sistemik maruziyetteki artışın klinik önemi bilinmemektedir.

In vitro çalışmalarda taşıma sistemleri seviyelerinde meydana gelen potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri incelenmiştir ve bu çalışmalar rifaksimin ile p-gp ve diğer taşıma proteinleri ile atılan diğer bileşikler arasında klinik etkileşimin beklenmediğini ortaya koymaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi, C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda özel önerileri destekleyen veriler mevcut değildir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelerde rifaksimin kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir ya da çok kısıtlıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ embriyonal/ fetal gelişim/ doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. kısım 5.3).

Rifaksimin, sıçan ve tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır.

Gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Tedbir olarak, gebelik sırasında rifaksimin kullanımı tavsiye edilmez.

COLİDUR FORT'un risk/yarar oranı doktor tarafından ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmeli ve bunun sonucuna göre kullanımına karar verilmelidir.

Laktasyon dönemi

Rifaksiminin ya da metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle emzirilen çocuklardaki potansiyel risk göz ardı edilemez. Emzirmenin ya da COLİDUR FORT tedavisinin kesilmesine ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından zararı ve COLİDUR FORT tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Rifaksiminin insanlardaki üreme yeteneği üzerine etkisi hakkında bir çalışma bulunmamaktadır.

Hayvan çalışmaları, erkek ve dişinin doğurganlığı açısından doğrudan veya dolaylı, zararlı etkileri belirtmez. (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Klinik çalışmalarda baş dönmesi yaptığı rapor edilmiştir fakat bu etki ihmal edilebilir. Bu nedenle araç ve makine kullanırken dikkatli olunması önerilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers olaylar sistem organ sınıfı ve sıklığa göre řu yaklaşımla sıralanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100, < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000, < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Klinik çalışmalar:

Rifaksimin, çift kör klinik çalışmalar ve klinik farmakoloji çalışmalarında plasebo ve diğer antibiyotiklerle karşılaştırılmıştır ve niceliksel güvenlik verisi bulunmaktadır.

Not: Listelenen istenmeyen etkilerin önemli bir bölümü (özellikle gastrointestinal olanlar) tedavi edilen hastalıktan da kaynaklanabilir. Klinik çalışmalarda plasebo ile bildirilenler ile aynı sıklıkla bildirilmiştir.

Diyarenin tedavisinde rifaksimin alan klinik araştırmaların rifaksimin ile ilişkili olduğu düşünölen advers reaksiyonları, organ sistemi ve sıklık ile kategorize edilmiştir.

Rifaksiminin remisyon gösteren hepatik ensefalopati hastalarındaki güvenliği iki çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmalardan bir tanesi; randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışması olan RFHE3001 çalışması ve diğeri de uzun süreli, açık etiketli bir çalışma olan RFHE3002 çalışmasıdır.

RFHE3001 çalışmasında 6 ay boyunca günde 2 kez 550 mg rifaksimin kullanan 140 hasta ile plasebo alan 159 hasta karşılaştırılırken; RFHE3002 çalışmasında 322 hastanın (152 hasta RFHE3001 çalışmasından) % 66'sı 12 ay boyunca, % 39'u ise 24

ay boyunca günde 2 kez 550 mg rifaksimın ile tedavi edilmiştir (ortalama maruziyet 512.5 gündür).

Ek olarak, üç destekleyici çalışmada toplam 152 hepatik ensefalopati hastası, 14 gün kadar süreyle günde 600 ila 2400 mg arasında değişen dozlarda rifaksimın tedavisi almıştır.

Aşağıdaki tabloda, plasebo kontrollü RFHE3001 çalışmasından, uzun süreli çalışma olan RFHE3002 çalışmasından ve pazarlama sonrası elde edilen ve rifaksimın ile tedavi edilen hastalarda > % 5 insidanda ve plasebo alan hastalardan daha yüksek insidanda (\geq %1) ortaya çıkan tüm advers reaksiyonlar gösterilmiştir:

Enfeksiyon ve enfestasyonlar:

Yaygın olmayan : Clostridium enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, kandidiyazis

Seyrek : Pnömoni, selülit, üst solunum yolu enfeksiyonu, rinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan : Anemi

Bilinmiyor : Trombositopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları :

Bilinmiyor : Anafilaktik reaksiyonlar, anjiyoödem, hipersensitivite

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın olmayan : Anoreksi, hiperkalemi

Seyrek : Dehidrasyon

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın : Depresyon

Yaygın olmayan : Konfüzyonal durum, anksiyete, insomnia, hipersomnia

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın : Baş dönmesi, baş ağrısı

Yaygın olmayan : Denge bozukluğu, amnezi, konvülsiyon, dikkat bozukluğu, hipoestezi, bellek bozukluğu

Vasküler hastalıklar:

Yaygın olmayan : Ani sıcak basması

Seyrek : Hipertansiyon, hipotansiyon

Bilinmiyor : Presenkop, senkop

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın : Dispne

Yaygın olmayan : Plevral efüzyon

Seyrek : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın : Üst abdominal bölgede ağrı, abdominal şişkinlik, diyare, bulantı, kusma, asit

Yaygın olmayan : Abdominal ağrı, özofageal varis kanaması, ağız kuruluğu, mide rahatsızlığı

Seyrek : Konstipasyon

Hepatobiliyer hastalıklar:

Bilinmiyor : Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın : Kaşıntı, döküntü

Bilinmiyor : Dermatit, egzema

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın : Kas spazmı, artralji

Yaygın olmayan : Miyalji

Seyrek : Sırt ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın olmayan : Dizüri, pollaküri

Seyrek : Proteinüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Periferal ödem

Yaygın olmayan : Ödem, ateş

Seyrek : Asteni

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın olmayan : Düşme

Seyrek : Konfüzyon,, prosedürel ağrı

Araştırmalar:

Bilinmiyor : Uluslararası normalleştirilmiş oran anormallikleri.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Seyahat diyaresi olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, 1800 mg/gün'e kadar olan dozlar hastalar tarafından herhangi bir klinik belirti ortaya çıkmadan tolere edilmiştir. Hatta normal bağırsak florasına sahip hastalarda/deneklerde 7 gün süreyle günde 2400 mg dozunda rifaksimin verilmiş ve yüksek doz ile alakalı herhangi bir klinik semptom gözlenmemiştir.

Rifaksimin doz aşımının tedavisinde semptomatik tedavilerin ve uygun destekleyici tedavilerin uygulanması önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İntestinal antiinflamatuvar – antiinfektif ilaçlar.

ATC kodu: A07AA11

Etki mekanizması

Rifaksimin bakteriyel enzim DNA'ya bağlı RNA polimerazın beta alt ünitesine geri döndürülemez şekilde bağlanan ve dolayısıyla bakteriyel RNA sentezini inhibe eden rifamisin sınıfının bir antibakteriyel ajanıdır.

Rifaksimin, bağırsak enfeksiyonlarından sorumlu olan Gram pozitif ve negatif, aerobik ve anaerobik bakterilerin çoğuna karşı geniş bir antimikrobiyal spektruma sahiptir.

Mide-bağırsak yolundan çok düşük emilim nedeniyle, rifaksimin bağırsak lümeninde lokal olarak etkimektedir ve klinik olarak invaziv patojenlere karşı etkili değildir.

Direnç mekanizması

Rifaksimin direncinin kazanılmasının temel mekanizması, bakteri RNA polimerazını kodlayan rpoB geninde bir mutasyon içermektedir.

Gezici diyare hastalarından izole edilen bakteriler arasında dirençli alt popülasyon insidansı çok düşüktür.

Gezici ishalden etkilenen kişilerin bağırsak florasına duyarlılıklarındaki değişiklikleri araştıran klinik çalışmalar, rifaksimin ile tedavide üç günlük bir süre boyunca ilaca dirençli Gram pozitif (örn., Enterokok) ve Gram-negatif (E. coli) organizmaların ortaya çıkmasını tespit edemedi.

Normal bağırsak bakteri florasındaki direnç gelişimi; sağlıklı gönüllüler ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı hastalarında rifaksimin ile tekrar tekrar yüksek dozlarla araştırıldı. Rifaksimin'e dirençli suşlar gelişti, ancak dengesizdi ve gastrointestinal sistemi kolonize etmediler veya rifaksimin'e duyarlı suşları değiştirmediler. Tedavi kesildiğinde dirençli suşlar hızla kayboldu.

DeneySEL ve klinik veriler, gezici diyare ile Rifaksimin'in *Mycobacterium tuberculosis* veya *Neisseria meningitidis* suşlarını barındıran hastaların tedavisinin, rifampisin direnci için seçilmeyeceğini önermektedir.

Duyarlılık

Rifaksimin absorbe edilmemiş bir antibakteriyel ajandır. In vitro duyarlılık testleri, bakterilerin rifaksimin duyarlılığına veya direncine güvenle tesis etmek için

kullanılamaz. Duyarlılık testi için klinik bir kırılma noktası ayarını destekleyecek yeterli veri mevcut değildir.

Rifaksimim, seyahat edenlerde ishale neden olan patojenler üzerinde in vitro değerlendirildi. Bu patojenler şunlardır: ETEC (Enterotoksigenik E. coli), EAEC (Enteroagregatif E. coli), Non-V cholerae vibrios. Test edilen bakteri izolatları için MIC90, yüksek fekal rifaksimim konsantrasyonları nedeniyle bağırsak lümeninde kolayca elde edilebilen 32 ug / ml idi.

Klinik etkinlik

Remisyona girmiş yetişkin hepatik ensefalopati hastalarında günde iki kez verilen 550 mg rifaksimim tedavisinin etkinliği ve güvenliği, bir Faz 3 çalışması olan, 6 aylık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma RFHE3001 ile tespit edilmiştir. Bu çalışmada 299 hasta, 6 ay boyunca 550 mg rifaksimim (n= 140) ya da plasebo (n= 159) tedavisi ile randomize edilmiştir. Her iki gruptaki hastaların %90'ından fazlası laktuloz ile beraber tedavi edilmiştir. MELD skoru >25 olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Primer sonlanım noktası, hepatik ensefalopati atağının görüldüğü zaman olarak belirlenmiş ve bu hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. 6 aylık çalışma süresinde, rifaksimim grubundaki 140 hastanın 31'inde (% 22) ve plasebo grubundaki 159 hastanın 73'ünde (%46) hepatik ensefalopati atağı görülmüştür. Rifaksimim, plaseboyla karşılaştırıldığında, hepatik ensefalopati atak riskini % 58 (p< 0.0001) ve hepatik ensefalopatiyle ilişkili hastaneye yatış riskini % 50 (p < 0.013) azaltmıştır.

Rifaksimim tedavisinin uzun dönemdeki etkinliği ve güvenliği, remisyona giren 322 hastada yapılan RFHE3002 çalışmasında değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastalara en az 24 ay boyunca günde iki kez 550 mg rifaksimim tedavisi verilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların 152 tanesi (rifaksimim grubundan 70 kişi, plasebo grubundan 82 kişi) RFHE3001 çalışmasından alınmış ve 170 hasta yeni hasta olarak alınmıştır. Hastaların % 88'inde rifaksimim veya plasebo, laktulozla beraber kullanılmıştır.

Rifaksimim ile 24 ay boyunca yapılan tedavi, (OLE çalışması RFHE3002), hastalarda hepatik ensefalopati atağına karşı korumada veya hastane yükünün azaltılmasında herhangi bir kayba neden olmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sıçanlar, köpekler ve insanlardaki farmakokinetik çalışmalar, oral yoldan uygulandıktan sonra rifaksiminin neredeyse hiç emilmediğini (% 1'den az) gösterdi. Sağlıklı gönüllüler ve intestinal mukoza (İltihaplı Bağırsak Hastalığı) hastalarda Rifaksimim terapötik dozlarda uygulanmasını takiben, plazma seviyeleri (en az 10 ng / ml) göz ardı edilebilir. Rifaksimim'in sistemik absorpsiyonu artar ancak kapsamlı uygulamalarda klinik olarak, yağlı bir kahvaltının 30 dakikası içerisinde artmaz.

Dağılım:

Rifaksimim insan plazma proteinlerine orta derecede bağlıdır. In vivo olarak, sağlıklı kişilerde rifaksimim uygulandığında ortalama protein bağlanma oranı % 67.5, karaciğer yetmezliği olan hastalarda % 62'dir.

Biyotransformasyon:

Dışkı ekstraktlarının analizi, rifaksimimin bozulmamış molekül olarak bulunduğunu göstermiştir; bu da, gastrointestinal sistem içerisinde geçişi sırasında bozulmadığı veya metabolize olmadığı anlamına gelmektedir.

Radyo-aktif rifaksimim kullanılan bir çalışmada, rifaksimim boşaltımının idrardaki dozu % 0.025, bulunan dozun <%0.01'i ise insanlarda tespit edilen tek rifaksimim metaboliti olan desasetilrifaksimim olarak bulunmuştur.

Eliminasyon:

Radyoaktif rifaksimim ile yapılan bir çalışma, ¹⁴C-Rifaksimim'in hemen dışlayıcı ve tamamen dışkıyla (verilen dozun % 96,9'u) atıldığını göstermektedir. ¹⁴C rifaksimim idrarla iyileşmesi, verilen dozun % 0.4'ünü aşmamaktadır.

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan:

İnsanlarda rifaksimim'e sistemik maruz kalma oranı ve derecesi, rifaksimim erime hızına sınırlı emilim olasılığı ile tutarlı olan, lineer olmayan (doz bağımlı) kinetik ile karakterize edilmiş gibi görünmektedir. Bu kinetik, rifaksimimin dissolüsyon hız limitli absorpsiyon olasılığı ile tutarlıdır.

Özel Popülasyonlar:

Böbrek yetmezliği

Böbrek fonksiyonlarında bozulma bulunan hastalarda rifaksimin kullanımı hakkında hiçbir klinik veri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalar için mevcut olan klinik veriler, sağlıklı kişilerde görülen sistemik maruziyetten daha yüksekti. Rifaksiminin sistemik olarak maruz kalması, sırasıyla hafif (Child-Pugh A), orta (Child-Pugh B) ve şiddetli (Child-Pugh C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda sağlıklı gönüllülere kıyasla yaklaşık 10, 13 ve 20 kat yüksektir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda rifaksimine sistemik olarak maruz kalışındaki artış, rifaksimin gastrointestinal lokal eylem ve düşük sistemik biyoyararlanım ışığında ve ayrıca siroz hastalarında mevcut rifaksimin güvenlik verileri ışığında yorumlanmalıdır.

Bu nedenle doz ayarlaması önerilmemektedir çünkü rifaksimin lokal hareket etmektedir.

Pediyatrik popülasyon

Rifaksiminin farmakodinamiği, herhangi bir yaştaki pediyatrik hastalarda incelenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler, güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve kanserojen potansiyel konvansiyonel çalışmalarına dayanarak insanlar için özel bir tehlike oluşturmadığını ortaya koymaktadır.

Bir sıçan embriyoföetal gelişim çalışmasında yavruların normal gelişimini etkilemeyen ossifikasyonda 300 mg / kg / gün'de hafif ve geçici bir gecikme gözlenmiştir. Tavşanda, gebelik sırasında Rifaksimin'in ağızdan uygulanmasının ardından, klinik olarak ilgili dozlarda fetal iskelet değişiklikleri insidansında bir artış gözlenmiştir.

Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet:

Sodyum nişasta glikolat
Mikrokristal selüloz 200
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Gliserol distearat
Talk

Film kaplama:

* Opadry OY-S 34907 Pembe

*Bileşimi: hipromelloz, titanyum dioksit, propilen glikol, kırmızı demir oksit, disodyum EDTA

6.2 Geçimsizlikler

Veri bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC / PVDC - Aluminyum blister 42 film tablet / 1 kutu, kullanma talimatı ile birlikte

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Drogsan İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Oğuzlar Mah. 1370. sok. 7/3

Balgat/ANKARA

Tel: 0 312 287 74 10

Faks: 0 312 287 61 15

8. RUHSAT NUMARASI

2021/117

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.04.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ