

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНите НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕК

NORMIX / НОРМИКС 200 mg филм-обложена таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Филм-обложена таблета:

Секоја филм-обложена таблета содржи 200 mg рифаксимин.

За целосна листа на експиценти, погледнете под точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

- Акутни и хронични интестинални инфекции предизвикани од Грам-позитивни и Грам-негативни бактерии, синдром на дијареа.
- Дијареа предизвикана од нарушување на рамнотежата на интестиналната микробиолошка флора (летна дијареа, патничка дијареа, ентероколитис)
- Пред и пост-оперативна профилакса на инфективните компликации при операции на гастроинтестиналниот тракт.
- Дополнителна терапија во третирањето на хиперамонемија.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Лекување на дијареа

Препорачана доза:

Возрасни и деца над 12 години: една филм-обложена таблета од 200 mg секои 6 часа.

Пред и пост оперативен третман

Препорачана доза:

Возрасни и деца над 12 години: две филм-обложени таблети од 200 mg на секои 12 часа



Дополнителна терапија во третманот на хиперамонемија

Препорачана доза:

Возрасни и деца над 12 години: две филм-обложени таблети од 200 mg секои 8 часа.

Лекот може да се употребува со или без употреба на храна.

Во зависност од советите на лекарот, наведените дози можат да претрпат промени како во количината, така и во интервалот меѓу дозите. Доколку не е поинаку пропишано, третманот не треба да надминува 7 дена.

Повозрасни пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата бидејќи податоците за безбедноста и ефикасноста на NORMIX не покажуваат разлики при употребата кај помладите и повозрасните пациенти.

Нарушена хепатална функција

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со нарушенa функција на црниот дроб, потребна е претпазливост кај пациентите со хепатално нарушување (видете под 5.2)

Нарушена ренална функција

Иако не е предвидена промена на дозата, потребно е внимание кај употребата на лекот кај пациенти со нарушенa функција на бубрезите (видете под 5.2)

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на рифаксиминот кај деца помлади од 12 години не се востановени.

Тековно расположивите податоци образложени се во делот 5.1, но не може да се направи никаква препорака во врска со дозирањето.

Начин на употреба

Филм-обложени таблети: орално, со чаша вода.

4.3. Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанца рифамицин или на некој од ексципиентите наведени во делот 6.1.

Случаи на интестинални опструкции, дури и делумни или тешки улцерозни лезии на цревата.

Рифаксиминот не треба да се употребува кај пациенти со дијареа со компликации од треска или крв во стомицата.



4.4. Посебни мерки на претпазливост и предупредувања

Клиничките податоци покажуваат дека рифаксиминот не е делотворен во третманот на интестинални инфекции предизвикани од инвазивни интестинални патогени како оние од родовите *Campylobacter jejuni*, *Salmonella species* и *Shigella species*, кои вообичаено предизвикуваат дијареа, треска, крв во столицата и чести столици.

Третманот треба да се прекине доколку симптомите се влошат или доколку се присутни подолго од 48 часа. Потребно е да се земе во предвид алтернативна терапија со антибиотици.

Появата на дијареа поврзана со *Clostridium difficile* (CDAD) забележана е при употребата на скоро сите антибактериски агенти, вклучително и рифаксимин. Не може да се отфрли можната поврзаност на третманот со рифаксимин со CDAD или псевдомембранизен колитис.

Потребно е внимание при истовремената употреба на рифамицин и П-гликопротеински инхибитор, како што е циклоспоринот (видете под 4.5).

Пациентите треба да бидат информирани дека и покрај занемарливата апсорпција на лекот (помала од 1%), како и сите деривати на рифамицинот, рифамиксинот може да предизвика црвеничка обоеност на урината.

И намалувањето и зголемувањето на интернационалниот нормализиран сооднос - INR (во некои случаи со појава на крв) се пријавени кај пациенти кои се на варфарин и препишан рифаксимин. Ако е неопходно ко-администрирање, интернационалниот нормализиран сооднос треба внимателно да биде мониториран со додавање или повлекување на третманот со рифаксимин. Прилагодување на дозата за орални антикоагуланти може да е неопходно за да се одржи саканото ниво на антикоагулација (погледнете во дел 4.5).

Филм-обложените таблети NORMIX 200 mg содржат помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по таблета, што значи суштински „без натриум“.

4.5. Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Нема достапни искуства со употреба на рифаксиминот кај лица кои употребуваат други антибактериски агенти на база на рифамицин за третирање на системски бактериски инфекции.

Ин витро податоците укажуваат дека рифаксиминот не ги инхибира значително ензимите на главните цитохроми P-450 (CYP) кои се одговорни за метаболизмот на лекот (CYPs1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4). Во ин витро индукциските студии, рифаксиминот не индуцирал CYP1A2 и CSP2B6, но се покажал како слаб индуктор на CYP3A4.



Кај здрави единки, клиничките студии за интеракции на лекот, покажале дека рифаксиминот нема значајно влијание врз фармакокинетиката на CYP супстратите, но кај лицата со нарушена хепатална функција не може да се исклучи можноста рифаксиминот да ја намали изложеноста на паралелно употребените CYP3A4 субстрати (на пр. варфарин, антиепилептици, антиаритмици, орални контрацептиви), како резултат на повисоката системска изложеност во однос на здравите лица.

И намалувањето и зголемувањето на интернационалниот нормализиран сооднос - INR (во некои случаи со појава на крв) се пријавени кај пациенти кои се на варфарин и препишан рифаксимин. Ако е неопходно ко-администрирање, интернационалниот нормализиран сооднос треба внимателно да биде мониториран со додавање или повлекување на третманот со рифаксимин. Прилагодување на дозата за орални антикоагуланти може да е неопходно.

In vitro студија покажува дека рифаксимин е умерен супстрат на P-glycoprotein (P-gp) и метаболизиран од CYP3A4. Не е познато дали придружните лекови кои го инхибираат CYP3A4 можат да ја зголемат системската изложеност на рифаксимин.

Кај здрави субјекти, паралелната употреба на единечна доза на циклоспорин (600 mg), потентен инхибитор на P-гликопротеинот, со единечна доза на рифаксимин (550 mg) резултирала во 83 пати и 124 пати зголемување на средната вредност на С_{max} и AUC[∞] на рифаксиминот. Клиничкото значење на ова зголемување во системската изложеност не е познато.

Потенцијалните интеракции со други лекови на ниво на носител е оценета *in vitro*. Овие студии укажуваат на тоа дека клиничка интеракција помеѓу рифаксиминот и други соединенија кои се подложени на ефлукс преку P-gp и другите транспортни протеини (MRP2, MRP4, BCRP и BSEP) е малку веројатна.

Пациентите би требало да го употребуваат рифаксиминот најмалку 2 часа по земањето на медицински јаглен.

4.6. Плодност, бременост и доење

Бременост

Воопшто не постојат, или има само ограничени искуства со употребата на рифаксимин кај бремени жени.

Студиите на животни покажаа минливи ефекти на осификација и скелетни варијации на фетусот (види дел 5.3). Клиничкото значење на овие наоди не е познато.

Како мерка на претпазливост, употребата на рифаксимин за време на бременоста не се препорачува.

Доење

Не е познато дали рифаксиминот и неговите метаболити се излачуваат во

мајчиното млеко.

Ризикот по доените деца не може да се исклучи.

Мора да се донесе одлука дали да се прекине со доењето или да се прекине/апстинира од терапија со рифаксимин, земајќи ги во предвид ползата од доењето за детето и ползата од терапијата за жената.

Плодност

Студиите на животни не индицираат директно или индиректно штетно влијание врз машката и женската плодност.

4.7. Ефекти на лекот врз способноста за возење и ракување со машини

Во контролираните клинички испитувања забележани се појави на вртоглавица и поспаност. Сепак рифаксиминот има занемарливо влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8. Несакани дејства

Клинички студии

Во текот на двојно слепи контролирани клинички испитувања или клиничко-фармаколошки студии, дејството на рифаксиминот се споредува со плацебо или други антибиотици, со што се обезбедени квантитативни податоци за безбедност.

Забелешка: Многу од несаканите дејства кои се наведени (особено гастроинтестинални реакции) можат да бидат исти со симптомите кои се припишуваат на основните болести кои се лекуваат, а во текот на клиничките испитувања, се пријавени со иста зачестеност како и кај пациентите третирани со плацебо.

Пост-маркетингшкото искуство

Во периодот по одобрувањето на употреба на производот биле пријавени уште повеќе несакани дејства, фреквенцијата на овие реакции не е позната (не може да се процени од достапните податоци).

При евалуирањето на зачестеноста на несаканите дејства како базична се зема следната поделба на зачестеноста:

Многу чести ($\geq 1 / 10$); Чести ($\geq 1 / 100, < 1 / 10$); Невообичаени ($\geq 1 / 1,000, < 1 / 100$); Ретки ($\geq 1 / 10,000, < 1 / 1,000$); Многу ретки ($< 1 / 10,000$); Непознато (не може да се процени од достапните податоци).

MedDRA класификација на системи на органи	Чести	Невообичаени	Ретки	Непознато
Инфекции и		Кандидијаза, херпес		Клостродијадна



MedDRA класификација на системи на органи	Чести	Невообичаени	Ретки	Непознато
инфекции		симплекс, назофарингитис, фарингитис, инфекцији на горниот респираторен тракт		инфекција
Нарушување на крвта и лимфниот систем		Лимбоцитоза, моноцитоза, неутропенија		Тромбоцитопенија
Нарушување на имунолошкиот систем				Анафилактички реакции, хиперсензитивност
Нарушување на метаболизмот и исхраната		Намален апетит, дехидратација		
Психијатрички нарушувања		Несоница, абнормални соништа, депресивно расположение, нервоза		
Нарушувања на нервниот систем	Вртоглавици, главоболка	Мигрена, хипотензија, параестезија, синусна главоболка, сонливост		Пресинкопа
Нарушување на видот		Диплопија		
Нарушување на системот за слух		Вертиго, болка во увото		
Нарушувања на срцевата функција		Палпитации		
Васкуларни поремерувања		Повишен крвен притисок, напливи на врелина		
Респираторни, торакални и медиастинални нарушувања		Диспнеа, назална конгестија, суво грло, орофарингеална болка, кашлица, ринореа		
Гастроинтестина лни нарушувања	Констипација, абдоминална болка, абдоминална дистензија дијареа,	Асцит, диспепсија, гастроинтестинални -мотилитетни нарушувања, болка во горниот дел од стомакот,		



MedDRA класификација на системи на органи	Чести	Невообичаени	Ретки	Непознато
	флатуленција гадење, ректални тенезми, дефекациска итност, повраќање	хематохезија, мукозни столици, тврда столица, сува уста, нарушувања на вкусот		
Хепатобилијарни нарушувања		Зголемена аспартат аминотрансфераза		Абнормални отчитувања на тестовите на функцијата на хепарот
Нарушувања на кожата и поткожните ткива		Исип, ерупции и егзантеми, изгореници ¹		Ангиоедем, дерматитис, ексфолијативен дерматитис, егзема, erythemas, пурпурा, пруритус, уртикарија
Нарушувања на мускуло- скелетниот систем и врзивните ткива		Болки во грбот, мускулна слабост, грчеви во мускулите, болка во вратот, мијалгија		
Нарушувања на бубрезите и уринарниот тракт		Крв во урината, гликозурија, полакиурија, полиурија, протеинурија		
Нарушувања на репродуктивниот систем		Полименореа		
Општи нарушувања и состојби на местото на примена	Пирексија	Астенични состојби, треска, ладна пот, болка и непријатност, периферен едем, болести слични на грипот, хиперхидроза		
Испитувања				Меѓународен нормализиран сооднос - абнормален

¹Според извештајот на испитувачот, наведениот термин "изгореници" - се однесува на вистински изгореници, а не на фотосензитивна реакција.



Пријавување на сомнителни несакани дејства

Пријавување на сомнителни несакани дејства по добивање на одобрение за ставање на лек во промет е особено важно. Тоа овозможува континуирано следење на состојбата помеѓу користа/рискот на лекот. Од здравствените работници се бара да пријават какви било сомнителни несакани реакции преку Националниот систем за известување. Здравствените работници треба да пријавуваат било какви сомнителни несакани во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Во клиничките испитувања кај пациенти кои страдаат од патничка дијареа, дози до 1800 mg/ден се толерираат, без какви било сериозни клинички симптоми. Дури и кај пациенти / лица со нормална бактериска флора рифаксимин во дози до 2400 mg/ден во тек на 7 дена не резултира со било какви релевантни клинички симптоми поврзани со висока доза.

Во случај на случајно предозирање, се предлага симптоматско лекување и нега. Во случај на неодамнешна администрација, празнењето на желудникот може да биде корисно.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

Лекот NORMIX содржи рифаксимин [4-дезокси-4'-метил пиридо (1',2'-1,2) имидазо (5,4-с) рифамицин SV] во полиморфна форма α .

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антидиареали, антиинфламатори и интестинални анти-инфекциви, антибиотици.

ATC код: A07AA11

Механизам на дејство

Рифаксимин е антибактериски лек од класата на рифамицин која неповратно ја врзува бета подгрупата на бактерискиот ензим ДНК-зависната РНК полимераза и следствено, ја инхибира синтезата на бактериската РНК.

Рифаксиминот има широк антибактериски спектар против повеќето Грам-позитивни и –негативни аеробни и анаеробни бактерии одговорни за интестиналните инфекции.

Благодарение на многу малата апсорпција од страна на гастро-интестиналниот тракт, рифаксиминот во полиморфната форма α делува локално, во интестиналниот лumen и клинички е неефикасен против инвазивните патогени, и

покрај тоа што овие бактерии се подложни ин витро.

Механизам на резистентност

Развојот на резистентност кон рифаксимин е примарно реверзибилна хромозомска алтернација во еден чекор во гроб генетското кодирање на бактериската РНК полимераза. Појавата на резистентна субпопулација помеѓу бактериите изолирани кај пациентите со патничка дијареа била многу ретка.

Клиничките студии кои ги проучуваат промените во подложноста на интестиналната флора кај пациентите погодени од патничка дијареа не успеале да детектираат појава на резистентни Грам-позитивни (пр. *enterococci*) и грам негативни (*E. coli*) организми во текот на тридневниот третман со рифаксимин.

Развивањето резистентност кај нормалната интестинална бактериска флора било тестирано со повторени високи дози на рифаксимин кај здрави субјекти и пациенти со инфламаторно заболување на цревата. Забележано било развивање на видови резистентни на рифаксимин, но тие се покажале нестабилни и не успеале да го колонизираат гастроинтестиналниот тракт или да ги заменат рифаксимин-сензитивните видови. При прекинувањето на третманот, резистентните видови брзо исчезнале.

Експерименталните и клиничките податоци покажуваат дека третманот со рифаксимин кај пациенти носители на *Mycobacterium tuberculosis* или *Neisseria meningitidis* нема да развије резистентност на рифампицин.

Подложност

Рифаксиминот е антибактериски агент кој не се апсорбира. Ин витро тестовите за подложност не можат да се употребат за да се воспостави сигурна проценка на подложноста или резистентноста на бактериите на рифаксимин. Во моментов не постојат достаточни податоци за воспоставување на граничните вредности за тестирање на подложноста.

Поради многу малата апсорпција на рифаксиминот од страна на гастроинтестиналниот тракт, тој не е клинички ефикасен против инвазивните патогени, и покрај тоа што овие бактерии се подложни во ин витро услови.

Клиничка ефикасност

Клиничките студии кај пациентите со патничка дијареа ја покажуваат клиничката ефикасност на рифаксиминот против ETEC (Enterotoxigenic *E. coli*) and EAEC (Enteropathogenic *E. coli*). Овие бактерии се предоминантно одговорни за предизвикување на патничката дијареа кај лица кои патувале низ Медитеранските земји или тропските и субтропските региони.

Педијатриска популација

Ефикасноста, безбедноста и дозирањето на рифаксиминот кај педијатриските пациенти помлади од 12 годишна возраст, не се востановени.



Прегледот на научната литература идентификува 9 студии на ефикасноста на лекот кај педијатриската популација кои вклучиле 371 дете, од кои 233 земале рифаксимин. Повеќето од децата биле на возраст над 2 години. Карактеристично за сите студии е тоа што децата имале дијареа од бактериско потекло (докажана пред, за време или по третманот).

Податоците ("per se" и мета-анализа студиите) покажуваат дека постои позитивен тренд да се демонстрира ефикасноста на рифаксимин во специјални услови (акутна дијареа – воглавно рекурентна или со релапси – за која се знае или би требало да е преизвикана од неинвазивни бактерии подложни на риаксимин, како што е *Escherichia coli*).

Најчесто употребувана доза кај деца на возраст меѓу 2 и 12 години во овие лимитирани студии со по неколку пациенти, била во рамките 20-30 mg/kg/ден во 2 до 4 дози (видете под 4.2)

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција

Фармакокинетиските студии кај стаорци, кучиња и луѓе покажале дека рифаксиминот во полиформната форма α, кога се употребува по перорален пат, практично не се апсорбира (помалку од 1%). Во фармакокинетичките компаративни студии, докажано е дека рифаксиминот во полиморфните форми, различен од α, има апсорпција значително поголема.

По повторени терапевтски дози кај здрави лица и пациенти со оштетена интестинална мукоза (инфламаторно заболување на цревата), плазма нивоата на рифаксиминот биле занемарливи (помалку од 10 ng/ml). Забележано е клинички незначајно зголемување на системската апсорпција на рифаксиминот, кога се употребувал во рок од 30 минути по високо мастен оброк.

Дистрибуција

Рифаксиминот умерено се врзува за плазма протеините. Во *in vivo* услови, средното ниво на врзување за плазма протеините било 67,5% кај здрави субјекти и 62% кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб.

Биотрансформација

Во анализа на фекалните екстракти се покажало присуство на рифаксиминот како непроменета молекула, што укажува дека тој не се деградира ниту се метаболизира во текот на неговото поминување низ гастроинтестиналниот тракт.

Студија со радио-обележен рифаксимин покажала уринарно излучување на рифаксиминот 0,025% од употребената доза, додека <0.01% од дозата се излучува како 25-десацетилрифаксимин, единствениот метаболит на рифаксиминот кој е забележан кај луѓето

Елиминација

Во студија со радио-обележан рифаксимин докажано е дека ¹⁴C-рифаксимин скоро ексклузивно и комплетно се екскрецира преку фецесот (96,9% од



употребената доза). Уринарното екскретирање на ^{14}C -рифаксимин не надминува 0.4% од употребената доза.

Линеарност/Нелинеарност

Степенот и обемот на системската изложеност на луѓето на рифаксимин се покажа дека се карактеризира со нелинеарна (дозно зависна) кинетика, што е конзистентно со можната апсорпција со ограничена стапка на растворливост на рифаксиминот.

Специфични популации

Ренално нарушување

Нема расположиви клинички податоци за употребата на рифаксиминот кај пациенти со нарушена ренална функција.

Нарушување на хепарот

Расположивите клинички податоци за пациентите со нарушување на хепарот покажуваат системска изложеност повисока од онаа забележана кај здравите субјекти. Зголемувањето во системската изложеност на рифаксимин кај субјектите со нарушување на функцијата на црниот дроб треба да се интерпретира во светлото на неговото локално делување во гастроинтестиналниот тракт и на неговата ниска системска биорасположивост, како и врз основа на расположивите податоци за безбедноста на употребата на рифаксиминот кај лица со цироза.

Според тоа, не се препорачува прилгодување на дозата, поради фактот што рифаксиминот има локално дејство.

Педијатриска популација

Фармакокинетиката на рифаксиминот не била испитувана кај педијатристската популација од било која возраст.

5.3. Предклинички податоци за сигурноста на лекот

Предклиничките податоци не укажуваат некој особен ризик за луѓето врз база на конвенционалните фармаколошки студии за безбедност, токсичност на повторени дози, генотоксичност и канцероген потенцијал.

Во студија на феталниот развој на ембрионот стаорци, при доза од 300 mg/kg/дневно, било забележано благо и минливо одложување на осификација - кое не влијае на нормалниот развој на потомството. Кај зајаците, по орална администрација на рифаксимин за време на бременоста, било забележано зголемување на инциденцата на скелетни варијации. Клиничкото значење на овие наоди не е познато.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ



6.1. Листа на ексципиенси

Филм-обложени таблети

Јадро на таблетата

натриум скроб гликолат, тип А
глицерол дистеарат
колоидна безводна силика
талк
микрокристална целулоза

Облога на таблетата

хипромелоза
титаниум диоксид Е171
динатриум едетат
пропилен гликол
црвен железен оксид Е172

6.2. Инкомпатибилности

Не се познати.

6.3. Рок на употреба

3 години.

6.4. Начин на чување

Овој лек не бара посебни услови за чување.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Филм-обложени таблети:

PVC-PE-PVDC/Алуминиумски блистер кој содржи 12 филм-обложени таблети

6.6. Посебни мерки на претпазливост за отстранување и ракување

Евентуалниот остаток од лекот треба да се отстрани во согласност со локално важечките прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

ГООДВИЛЛ ФАРМА ДОО за трговија услуги, експорт-импорт
СУБОТИЦА - ПРЕТСТАВНИШТВО СКОПЈЕ
ул. Борка Тадевски бр.71/влез 1-к.3 ст.11, 1000 Скопје



8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

11-3843/6 од 29.09.2016 година – прва регистрација

11-3376/2 од 16.11.2021 година – обнова на регистрација

9. ДАТА НА ПРВА РЕГИСТРАЦИЈА / ДАТА НА ОБНОВУВАЊЕТО

Датум на прва регистрација: 29.06.2016 година

Дата на обновување на регистрација: 16.11.2021 година

10. ДАТА НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Септември, 2024. година



