

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NORMIX 200 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rifaksimin α (alfa) polimorf 200 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Seyahat diyaresi, intestinal aşırı çoğalma sendromu, hepatik ensefalopati ve hiperamonemi tedavisinde ko-adjuvan olarak kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Doktorun önerisine bağlı olarak dozların miktarı ve sıklığı değiştirilebilir.

Tedavi süresi 7 günü geçmemelidir ve hastanın klinik cevabına göre belirlenmelidir.

Tekrarlayan tedavi serilerinin gerekli olduğu vakalarda her bir tedavi serisi 20-40 günlük ilaçsız dönemlerle ayrılmalıdır.

Aralıklı tedavinin toplam süresi, hastaların klinik cevabına göre belirlenmelidir.

Önerilen doz

Seyahat diyaresi :

-Erişkin ve 12 yaş üstü çocuklar: 8 saatte bir, 1 veya 12 saatte bir 2 tablet (600-800mg rifaksimin)

-6-12 yaş arası çocuklar: 12 saatte bir 1-2 tablet (400-800mg rifaksimin)

İntestinal aşırı çoğalma sendromu:

-Erişkin ve 12 yaş üstü çocuklar: 8-12 saatte bir, 2 tablet (800-1200mg rifaksimin)

-6-12 yaş arası çocuklar: 12 saatte bir 1-2 tablet (400-800mg rifaksimin)

Hepatik ensefalopati

-Erişkin ve 12 yaş üstü çocuklar: 8 saatte bir, 2 tablet (1200mg rifaksimin)

-6-12 yaş arası çocuklar: 8 saatte bir 1-1 ½ tablet (600-900mg rifaksimin)

Hiperamoneminin ko-adjuvan tedavisi

-Erişkin ve 12 yaş üstü çocuklar: 8 saatte bir 2 tablet (1200mg rifaksimin)
-6-12 yaş arası çocuklar: 8 saatte bir 1-1 ½ tablet (600-900mg rifaksimin)

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir. NORMİX yiyeceklerle veya aç karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /karaciğer yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalarda rifaksimin uygulamasına dair klinik veri bulunmamaktadır. Pik plazma konsantrasyonu, hepatik ensefalopatisi olan hastalarda 7 gün boyunca günde 800mg rifaksimini takiben 13.5 ng/ml olarak görülmüştür. 7 Günü takiben iyileşme uygulanan dozun %0.1'inden düşüktür.

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

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyondaki doz yukarıda verilmektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Rifaksimine, diğer rifamisinlere veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Yüksek dozlarda uzun süreli tedavi sırasında veya barsak iç yüzeyinde zedelenme olduğu zaman ürünün küçük bir miktarı (fakat %1'den daha azı) emilebilir ve idrarın kırmızımsı bir renge dönüşmesine yol açabilir

Rifaksimin E. Coli dışındaki patojenlerin yaptığı diyare ya da kanlı dışkı ve ateşle seyreden diyarede kullanılmamalıdır.

24-48 saatten fazla süren diyarede tedavi kesilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bugüne kadar hiçbir etkileşim tanımlanmamıştır.

Oral olarak verilen rifaksiminin gastrointestinal sistemden ihmal edilebilir düzeydeki emilimine (%1'den daha az) bağlı olarak sistemik düzeyde herhangi bir ilaç etkileşimi varsayılmaz.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Hayvan üreme çalışmaları her zaman insanlardaki cevabın önceden habercisi olmadığı için, ilaç, gebelik durumunda yalnızca çok gerekli ise ve doğrudan doktorun kontrolü altında verilmelidir. NORMİX'in risk / yarar oranı doktor tarafından karşılaştırılarak gebelerde kullanımına karar verilmelidir.

Gebelik dönemi

Rifaksimin, sıçan ve tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır.

Laktasyon dönemi

Rifaksiminin süte salgısı değerlendirilmemiştir; fakat, çok düşük sistemik emilim nedeniyle düzeyin ihmal edilebilir seviyede olması muhtemeldir. Bu nedenle, rifaksiminin emziren kadınlarda kullanılmasına uygun tıbbi gözetim sağlandığı takdirde izin verilebilir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Veri yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bilinen bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers olaylar sistem organ sınıfı ve sıklığa göre şu yaklaşımla sıralanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100, < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000, < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000, < 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), 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 frekansta bildirilmiştir.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Kandida

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lenfosit, monosit, nötropeni

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Insomnia, anormal rüyalar

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı

Yaygın olmayan: tat duygusu kaybı, migren, hipoestezi

Göz bozuklukları

Yaygın olmayan: Diplopi

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın olmayan: Vertigo

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Palpitasyon

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Sıcak basması

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne, nazal konjestiyon, boğaz kuruluğu, faringolaringeal ağrı

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Konstipasyon, karın ağrısı, karın şişkinliği, diyare, gaz, bulantı, rectal tenesmus, defekasyon zorlaması, kusma. Yaygın olmayan: Karında su toplanması, dispepsi, gastrointestinal hareketlilik bozukluğu, üst karın ağrısı, hematokezi, müköz dışkı, katı dışkı, dudak kuruluğu.

Karaciğer-safra bozuklukları

Yaygın olmayan: Aspartat aminotransferazda artış.

Deri ve derialtı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Döküntü, macular döküntü, soğuk ter.

Kas-iskelet bozukluklar - bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı, kas spazmları, miyalji, kas zayıflığı

Böbrek ve üriner sistem bozuklukları

Yaygın olmayan : Glikozüri, pollakiüri, poliüri

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın olmayan: Polimenore

Genel bozukluklar ve uygulama yeri bozuklukları

Yaygın: Pireksi

Yaygın olmayan: Yorgunluk, asteni, üşüme, ağrı, göğüs ağrısı, göğüs rahatsızlığı, periferik ödem, grip benzeri hastalık

Araştırmalar

Yaygın olmayan: kan basıncında artış, idrarda kan.

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın olmayan: Güneş yanığı

Pazarlama sonrası deneyim

İlacın pazarlanmasını takiben aşağıdaki çok seyrek reaksiyonlar bildirilmiştir: diyare, karın ağrısı, ösofagusda yanma, bulantı, periferik ödem, yüzde ödem, laryngeal ödem, nötropeni, senkop, aşırı duyarlılık, ajitasyon, başağrısı, anjiyonötik ödem, purpure, jeneralize, prürit, genital prürit, eritem, palmar eritem, allerjik dermatit, ekzantem, döküntü, eritematöz döküntü, morbiliform döküntü, lokal ve jeneralize ürtiker

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Rifaksiminin 5 gün süreyle günde 2400 mg'a kadar olan dozları ile doz aşımı vakası ortaya çıkmamıştır.

Doz aşımının farkına varıldığı vakalarda, midenin boşaltılması ve uygun destekleyici tedavinin uygulanması önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Tıbbi müstahzar NORMIX, α polimorfik yapısında olan Rifaksimın [4-dezoksi-4'metil pirido (1',2'-1,2) imidazo (5,4-c) rifamisin SV] etkin maddesi içermektedir.

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İntestinal antimikrobiyal, antibiyotik

ATC kodu: A07AA11

Rifaksimın, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Rifamisin SV'nin yarı-sentetik bir türevidir; rifamisin grubu antibiyotiklerin diğer üyeleri gibi bakteriyel DNA bağımlı RNA polimeraz enziminin beta alt ünitesine geriye dönüşümsüz bir şekilde bağlanır ve sonuç olarak bakteriyel RNA ve protein sentezini inhibe eder. Enzimle geriye dönüşümsüz bir şekilde bağlanma nedeniyle rifaksimın duyarlı bakterilere karşı bakterisittir.

Alfa (α) polimorfik yapıdaki rifaksimın etkin maddesinin karakteristiği gastrointestinal sistemdeki absorpsiyonunun ihmal edilebilecek düzeyde olmasıdır. Bu sebeple, α (alfa) polimorfik yapıdaki rifaksimın patojenlere karşı lokal olarak etkili bir antimikrobiyal etki gösteren ve klinik koşullarda endojen intestinal bakteri yükünü azaltan etkili bir ajandır.

Rifaksimının antimikrobiyal etki spektrumu geniştir; seyahat edenlerin diyaresi dahil olmak üzere gastrointestinal enfeksiyonlardan sorumlu hem gram-negatif hem de gram-pozitif aerob ve anaerob bakterilerin çoğunu içine alır. Bunlar:

Gram-negatif

Aeroblar: *Salmonella* spp.; *Shigella* spp.; enteropatojenik suşlar dahil olmak üzere *Escherichia coli*; *Proteus* spp.; *Campylobacter* spp.; *Pseudomonas* spp.; *Yersinia* spp.; *Enterobacter* spp.; *Klebsiella* spp.; *Helicobacter pylori*;

Anaeroblar: *Bacteroides fragilis* dahil olmak üzere *Bacteroides* spp.; *Fusobacterium nucleatum*;

Gram-pozitif

Aeroblar: *Streptococcus* spp.; *Enterococcus faecalis* dahil olmak üzere *Enterococcus* spp.; *Staphylococcus* spp.;

Anaeroblar: *Clostridium difficile* ve *Clostridium perfringens* dahil olmak üzere *Clostridium* spp.; *Peptostreptococcus* spp.

Oral yolla verilen rifaksimının gastrointestinal emilimi, ihmal edilebilir düzeydedir (%1'den daha az): sonuç olarak antibiyotik bağırsaklarda, test edilen enteropatojenlerin MİK'lerinden önemli derecede daha yüksek çok yüksek konsantrasyonlara ulaştığı bölgede, lokal olarak etki gösterir (800 mg'lık günlük dozlarla 3 günlük tedaviden sonra 4000-8000 $\mu\text{g/g}$ 'lık fekal düzeylere ulaşılır). Bu durum, rifaksimının orada yerleşen duyarlı patojen türleri ortadan kaldıran etkin antibakteriyel etkiyi yürütmesini sağlar. Rifaksimının geniş antibakteriyel spektrumu, aynı zamanda, çeşitli patolojik durumlardan sorumlu veya bu durumlarla ilgisi olan intestinal bakteri yükünü azaltmasını kolaylaştırır. Sonuç olarak, rifaksimın aşağıdakileri azaltma yeteneğine sahiptir;

- Detoksifikasyon aktivitesinde azalma ile birlikte ciddi karaciğer hastalığı durumunda hepatik ensefalopatinin semptomatolojisi ve patogenezi ile ilgili bakteriyel amonyak ve diğer toksik maddelerin üretimi,
 - İntestinal bakteri aşırı çoğalma sendromunda bakteri hiperproliferasyonu,
 - Kolon divertikülünde divertiküler hastalık semptom ve komplikasyonlarının gelişmesinde anahtar bir rol oynayabilen ve divertikül kesesinin içindeki ve çevresindeki inflamasyona katkı sağlayabilen bakteri varlığı,
 - Mukoza immünoregülasyonunda ve/veya bariyer fonksiyonunda genetik olarak belirlenen kusurların varlığı durumunda, kronik bağırsak inflamasyonunu uyarabilen veya devam ettirebilen antijenik uyarılar,
 - Kolorektal cerrahide enfektif komplikasyon riski.
- Ürünün hemen hemen hiç gastrointestinal emiliminin olmaması sistemik yan etki riskini ortadan kaldırır. Yürütülen çeşitli klinik çalışmalarda, rifaksimin her zaman iyi tolere edilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İnsanlar üzerinde yürütülen farmakokinetik çalışmalara göre, oral uygulama sonrasında rifaksimin emilimi hemen hemen bulunmamaktadır (%1'den daha az).

Karşılaştırmalı farmakokinetik çalışmalar, rifaksiminin α polimorfik formu haricindeki diğer polimorfik formlarının absorpsiyonunun çok daha fazla olduğunu göstermiştir.

Dağılım:

Hem sağlıklı gönüllülerde hem de ülseratif kolit veya Crohn's hastalığı nedeniyle intestinal mukozası hasarlı hastalarda, rifaksiminin terapötik dozlarını takiben plazma düzeyleri tespit edilemez (tespit sınırı, $< 0,5-2$ ng/ml) veya ihmal edilebilir bir seviyededir (hemen hemen tüm vakalarda 10 ng/ml'den daha az).

Eliminasyon:

Rifaksiminin üriner yolla açığa çıkan miktarı, verilen dozun %0,5'ini aşmaz.

Oral yolla verilen rifaksiminin hemen hemen hepsi çok yüksek konsantrasyonlara ulaştığı intestinal sistemde mevcuttur (800 mg'lık günlük dozlarla 3 günlük tedaviden sonra 4000-8000 $\mu\text{g/g}$ 'lık fekal konsantrasyonlara ulaşılır).

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Oral yolun kullanıldığı kronik toksisite çalışmaları, çeşitli hayvan türlerinde yapılmıştır. Sıçanlarda 6 aylık, köpeklerde 9 aylık çalışmada rifaksimin tedavisi iyi tolere edilmiş ve hedef organ toksisitesi hiç belirlenmemiştir. Rifaksiminin üreme fonksiyonu ile embryo-fötal ve peri-/post natal gelişim üzerindeki muhtemel etkileri sıçan ve tavşanlarda çalışılmıştır. 300 mg/kg'a kadar olan dozların tekrarlayan bir şekilde oral yolla uygulanması, erkek ve dişi sıçanlarda genel üreme fonksiyonunu ve fertilitiyi etkilememiştir. Bu bulgular, tavşanlarda 1000 mg/kg'a kadar olan dozların kullanıldığı teratolojik çalışmalarda teyit edilmiştir.

Yavruların pre ve post-natal gelişimi ile F_1 jenerasyonun büyüme, davranış ve üreme performansı yönünden hiçbir etkinin gözlenmediği düzey, 300 mg/kg olarak bulunmuştur (test edilen en yüksek dozlar).

Rifaksiminin mutajenik olmadığı tespit edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet:

Sodyum nişasta glikolat
Gliserin palmito-stearik ester
Presipite Silica
Talk
Mikrokristalin Selüloz

Film kaplama:

*OpadryOY-5-34907 (Pembe)

*İçeriği: hidroksipropilmetil selüloz, titanium dioksit / E171, disodium edetat, propilen glikol, kırmızı demir oksit / E172

6.2 Geçimsizlikler

Veri bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Ambalajı içinde, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PE/PVDC-Alu blister 12 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

ALFA WASSERMANN İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Kavacık Mah., Özgür Cad., Farma Plaza,
No: 20 Kat: 5
Kavacık – Beykoz / İstanbul
Tel: 0216 6800600
Fax: 0216 6800603

8. RUHSAT NUMARASI

128/14

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 30/06/2009

Ruhsat yenileme tarihi: ----

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ