

LA SIBO oggi. Una condizione clinica spesso trascurata

Lucio Lombardo

U.O.A. Gastroenterologia, Ospedale Mauriziano U.I., Torino

Summary

La SIBO o sovraccrescita batterica intestinale è definita dalla presenza di batteri nell'intestino tenue in concentrazione superiore a 10^5 UFC/ml. Tale situazione clinica può essere dovuta a diverse cause (anatomiche, chirurgiche e mediche), ma la causa più frequente appare oggi quella legata al trattamento con inibitori della pompa protonica, specie dopo un anno di terapia continuativa.

Il suo riconoscimento diagnostico è infido sia all'inizio (possibilità di sintomi sfumati) che dopo molti mesi di terapia con inibitori della pompa protonica (considerati spesso familiarmente come semplici protettori dello stomaco, senza una vera e propria valenza farmacologica).

La diagnosi di sicurezza va posta con il *breath test* al glucosio o al lattulosio, metodi non invasivi e riproducibili. Una terapia efficace sembra essere rappresentata dalla rifaximina polimorfo alfa alla dose di 1.200 mg/di per 2 settimane, anche durante trattamento continuativo con inibitori della pompa protonica, quando ritenuti indispensabili.

Parole chiave

Sovraccrescita batterica intestinale • Inibitori della pompa protonica • Rifaximina • Probiotici

Che cos'è la SIBO?

La SIBO (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth* o Sovraccrescita Batterica Intestinale) è una condizione clinica caratterizzata da una sindrome di malassorbimento causata da un aumento di concentrazione di microorganismi nell'intestino tenue. La microflora intestinale è un sistema microbiologico complesso composto da funghi, virus, parassiti e, soprattutto, batteri. La concentrazione batterica varia lungo il tratto gastrointestinale aumentando da 10^{0-2} unità formanti colonie (UFC)/ml nello stomaco e duodeno a 10^{14} UFC/ml nel colon. L'ecoflora intestinale "normale" gioca un ruolo importante di difesa contro microorganismi patogeni, di stimolo del sistema immunitario, di controllo delle funzioni metaboliche e trofiche degli enterociti e di sintesi di vitamine e nutrienti ¹. Essa ha inoltre effetti sull'attività motoria e propulsiva dell'intestino, collaborando a regolare la sensibilità intestinale. Una vasta messe di studi, specie nell'ultimo decennio, indica chiaramente che alterazioni qualitative e quantitative della flora intestinale possono indurre patologie intestinali ed extraintestinali.

La SIBO è una condizione dovuta alla presenza eccessiva di batteri nell'aspirato duodeno-digiunale con concentrazione $> 10^5$ e/o presenza di batteri di tipo colonico ².

Normalmente, i principali meccanismi che impediscono l'instaurarsi della SIBO sono la secrezione acida gastrica e pancreatica, l'immunità sistemica e mucosale e la *clearance* intestinale assicurata dalla normale motilità e dalla competenza della valvola ileo-cecale.

Sintomi clinici della SIBO

I sintomi legati alla SIBO sono in generale quelli del malassorbimento intestinale, con ampie variazioni individuali. Tali variazioni sono dovute all'entità della contaminazione (carica batterica), all'estensione del tratto intestinale interessato, alle specie batteriche implicate e alle condizioni di base responsabili. I sintomi più frequenti sono diarrea, flatulenza e gonfiore addominale e dolore addominale cronico. Esistono forme pressoché asintomatiche o

caratterizzate da alternanza di stipsi e diarrea, come pure forme severe, anche se rare, caratterizzate da malassorbimento intestinale, carenza di vitamina B12 e anemia.

Cause più frequenti

Condizioni anatomiche e funzionali che disturbano o impediscono una normale motilità e *clearance* intestinale sono alla base di una sovraccrescita batterica (sindromi da ipomotilità intestinale, agangliosi segmentarie, alterazioni del sistema nervoso con ipertono vagale, enteropatie discinetiche, diverticoli duodenodigunali, substenosi intestinali). La SIBO, inoltre, si trova frequentemente associata a condizioni patologiche intestinali quali la celiachia e l'intolleranza al lattosio. Tra le condizioni iatrogene chirurgiche annoveriamo le resezioni gastriche, per eliminazione della mucosa acidosecernente, le aderenze post-chirurgiche, le anse cieche, resezioni ileo-coliche con eliminazione della valvola ileo-cecale, e probabilmente i by-pass gastro-intestinali e ogni alterazione della normale struttura e funzione intestinale. Ma la causa più frequente oggi è verosimilmente quella indotta dalla terapia medica a lungo tempo con inibitori della pompa protonica (PPI) ^{3 4}. Dal punto di vista biologico è del tutto plausibile che l'aumento di pH gastrico PPI-indotto esiti in un aumento di carica batterica intestinale patogena. Anche se uno studio del 1997 ha evidenziato solo un lieve incremento di rischio di gastroenteriti batteriche tra i pazienti trattati con farmaci acido-inibenti ⁵, due recenti comunicazioni ufficiali dell'FDA, nel 2012, mettono in guardia il clinico dal rischio di infezione da *Clostridium difficile* e deplezione di magnesio PPI-indotti.

Popolazioni a maggior rischio

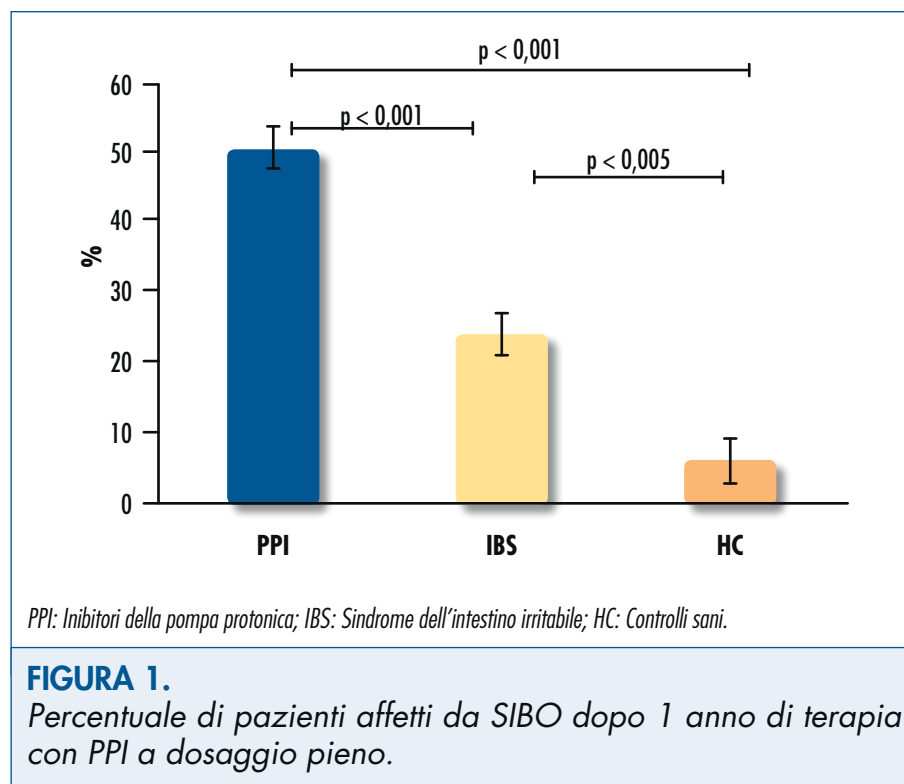
I pazienti a maggior rischio di SIBO sono i soggetti operati di resezione gastrica o altri interventi addominali che possano causare aderenze, gli anziani (specie sopra i 75 anni di età), i pazienti affetti da celiachia e intolleranza al lattosio non trattati e tutta la vasta schiera di soggetti che fanno uso di antibiotici, PPI e farma-

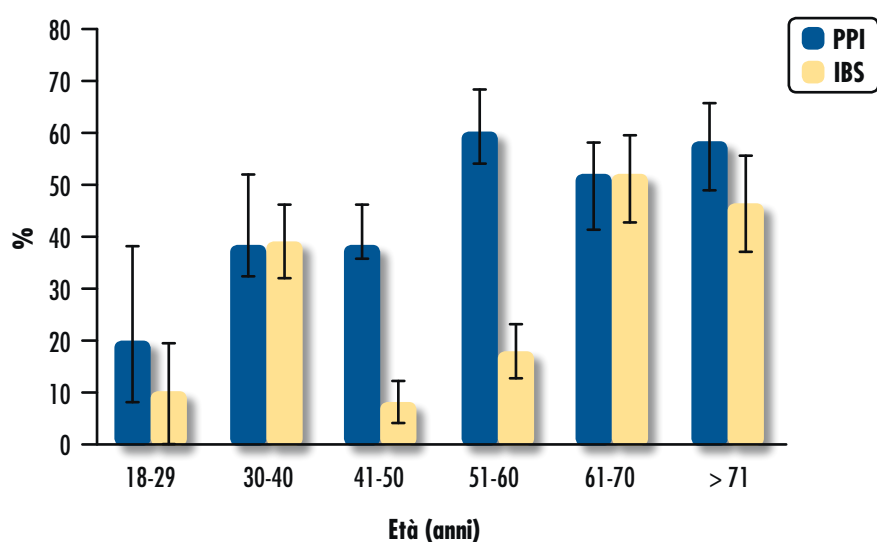
ci multipli (allopurinolo, psicoletici, inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina) ⁴⁻⁶⁻⁸. Naturalmente non tutti questi pazienti contraggono la SIBO, ma la presenza di uno qualsiasi di questi fattori, in coincidenza con i disturbi addominali, deve fare accendere la lampadina del sospetto che può illuminare la diagnosi.

SIBO e PPI

L'associazione causale tra uso prolungato di PPI e SIBO è tanto comune quanto infida da svelare, in quanto si presenta con sintomi atipici, facilmente confondibili con quelli della sindrome dell'intestino irritabile, e il paziente spesso "dimentica" che sta assumendo quel farmaco, che ritiene essere soltanto "a protezione dello stomaco".

Essa colpisce in media il 50% dei pazienti che assumono PPI a dosaggio pieno per 1 anno (Fig. 1) e può interessare tutte le fasce di età (Fig. 2) ma può raggiungere la percentuale del 70-75% dopo 5 anni di terapia continuativa ⁴ (Fig. 3), è altrettanto vero

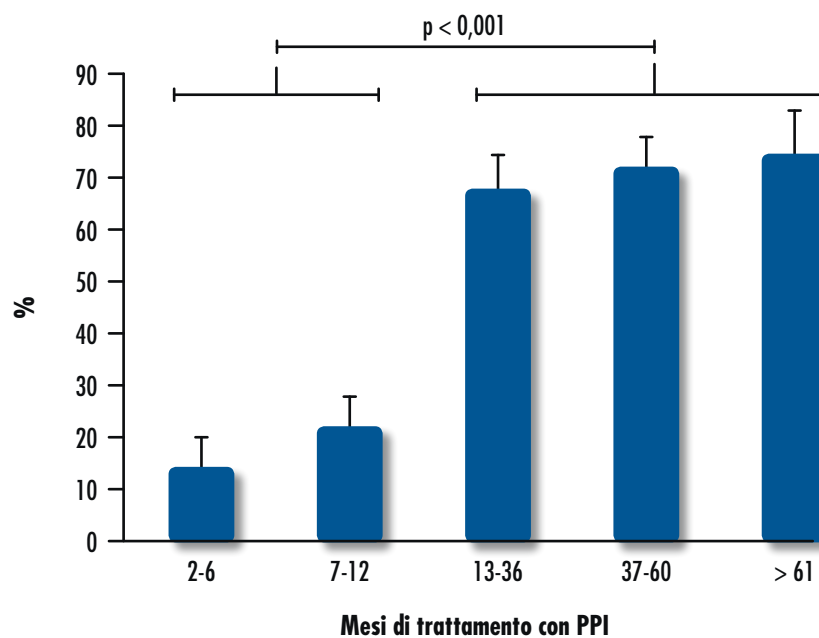




PPI: Inibitori della pompa protonica; IBS: Sindrome dell'intestino irritabile.

FIGURA 2.

Distribuzione dell'incidenza della SIBO nelle diverse fasce di età (anni).

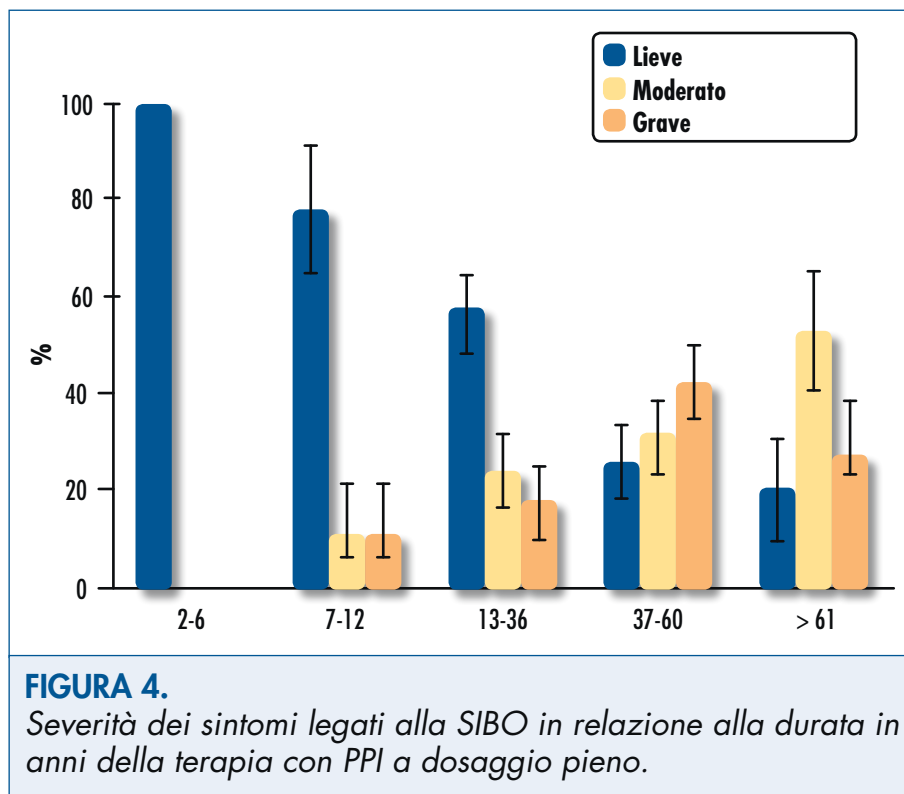


PPI: Inibitori della pompa protonica.

FIGURA 3.

Percentuale di pazienti affetti da SIBO dopo 1-5 anni di terapia con PPI a dosaggio pieno.

che sia i pazienti che i medici spesso trascurano il fatto che tali farmaci hanno un'attività potente sulla inibizione della secrezione gastrica e non li considerano neppure "farmaci", ma soltanto "sostanze che proteggono lo stomaco" ⁹. L'uso diffuso e la possibilità di accesso a tali farmaci anche senza ricetta medica, con modalità *over the counter* (OCT), spiegano, ma non giustificano, tale atteggiamento. È interessante notare che la severità dei sintomi legati alla SIBO PPI-indotta aumenta con la durata della terapia con PPI (Fig. 4) e che tutte le età da 18 a > 70 possono essere colpite, pur registrandosi un picco nella fascia di età tra i 50 i 60 anni (Fig. 2). Per completezza è da annotare che un recente lavoro retrospettivo, basato sull'analisi di cartelle cliniche e pubblicato su una rivista medica di prestigio, ha concluso che i PPI non predispongono alla SIBO ¹⁰. La metodologia impiegata in tale studio, tuttavia, è stata criticata sotto diversi aspetti, sulla stessa rivista, mettendo in discussione la validità delle conclusioni degli autori ¹¹.



Diagnosi

Il *gold standard* per la diagnosi di SIBO è considerato la raccolta e cultura diretta del contenuto digiunale. Tale procedura, tuttavia, ha il limite di avere una sensibilità diagnostica scarsa (impossibilità a raggiungere i tratti digiuno-ileali distali), di essere invasiva e scarsamente riproducibile, soggetta a contaminazione da parte di batteri del cavo orofaringeo ed è penalizzata dalla possibilità di colonizzazione da parte di batteri non coltivabili. Per tale ragione sono comunemente usati a scopo diagnostico i *breath tests* al glucosio e al lattulosio, che pur essendo surrogati diagnostici "indiretti", hanno il grande vantaggio di non essere invasivi, di essere riproducibili, poco costosi e di possedere sensibilità e specificità del tutto accettabili ai fini clinici. Essi si basano sulla produzione di idrogeno e/o metano da parte dei batteri come conseguenza della fermentazione¹². La diagnosi di SIBO viene posta quando il livello di idrogeno o metano nel respiro aumenta di > 12 parti per milione rispetto al valore basale (glucosio) o quando si osservano 2 picchi di tale incremento dopo ingestione di lattulosio (picco SIBO e picco colonico).

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale va posta nei confronti delle enteriti tossi-infettive di origine alimentare, della sindrome dell'intestino irritabile, della celiachia, dell'intolleranza al lattosio, dopo aver escluso le patologie organiche del pancreas e del piccolo e grosso intestino.

Terapia

Essa può variare in rapporto alle condizioni cliniche di base che l'hanno provocata e alle comorbidità del paziente. In linea generale un farmaco che ha dato evidenze di efficacia risulta essere la rifaximina polimorfo alfa alla dose di 1.200 mg/die per un periodo non inferiore a 12 giorni. Nella nostra esperienza, impiegando tale dosaggio per 14 giorni, abbiamo osservato un'eradi-

cazione della SIBO nei pazienti che assumevano PPI pari all'87% e un'eradicazione nei pazienti con sindrome dell'intestino irritabile che non assumevano PPI pari al 91%⁴, con ottima tollerabilità. Effetti collaterali lievi (nausea e cefalea di lieve entità) sono stati registrati nel 2% dei pazienti trattati, con immediata regressione al termine del trattamento. Ciò è dovuto al fatto che meno dello 0,1% della dose orale di rifaximina viene assorbita a livello intestinale¹³, permettendo di concentrare a livello locale l'azione battericida (inibizione della sintesi di RNA) contro batteri sia aerobi sia anaerobi, riducendo così in modo significativo l'incidenza di effetti collaterali. Trattando la SIBO per periodi inferiori sono stati registrati tassi di eradicazione nettamente inferiori: dopo 7 giorni di terapia l'eradicazione è avvenuta soltanto nel 59-60% dei pazienti^{14 15}. Altri antibiotici sono stati usati, con minore efficacia o con maggiori effetti collaterali: le tetracicline hanno registrato un 30% di eradicazione; lievemente migliori nei risultati sono apparsi metronidazolo e ciprofloxacina; amoxicillina-acido clavulanico hanno raggiunto 60% di eradicazione; la neomicina il 20%. Degna di nota l'attività della norfloxacina, con 90% di miglioramento clinico¹⁶⁻¹⁸. Un approccio terapeutico complementare utile è un trattamento con probiotici di 2-3 settimane successivo al trattamento con rifamixina polimorfo alfa¹⁸. Uno studio multicentrico interessante, promosso dalla Unità Gastroenterologica dell'Università di Napoli, cui il sottoscritto ha partecipato in fase di progettazione, volto a prevenire la SIBO-PPI-indotta, è attualmente in corso, per valutare l'efficacia preventiva da parte dei probiotici: da questo studio potranno scaturire nuove utili indicazioni cliniche.

Conclusioni

La sovraccrescita batterica intestinale ha registrato negli ultimi tempi un notevole aumento di frequenza, dovuto alla aumentata, e spesso non appropriata, diffusione della terapia con PPI⁹. Nei decenni passati le cause predisponenti erano soprattutto di tipo anatomico e chirurgico (diverticoli, anse cieche, gastresezioni), oggi, invece, sono prevalentemente di tipo iatrogeno, legate al largo uso degli inibitori della pompa protonica, che di fatto operano una resezione gastrica funzionale su larga scala. Dal

momento che la sintomatologia iniziale può essere sfumata e che i disturbi più severi si manifestano dopo 2-5 anni di trattamento, quando il paziente e il medico si sono per così dire assuefatti a esso, tanto da non considerarlo quasi più nell'anamnesi, occorre che il medico faccia uno sforzo razionale di associazione diagnostica. Dal punto di vista terapeutico, un trattamento efficace e sicuro appare essere oggi la rifamixina polimorfo alfa. Il dosaggio e la durata del trattamento devono però essere adeguati, pena l'insuccesso o la facile recidiva: il dosaggio giornaliero di 1.200 mg/die per 2 settimane appare quello coronato da maggior successo. Dal punto di vista preventivo, la valutazione dell'appropriatezza della terapia con PPI rappresenta la misura più importante, con la sospensione o l'adeguamento posologico dei PPI quando necessario. Attualmente si sta valutando la possibilità di prevenire la SIBO PPI-indotta con cicli di terapia con probiotici, soprattutto utili quando è indispensabile una terapia a lungo termine con PPI. Nell'attesa dei risultati di tali studi, il paziente andrebbe trattato in modo tempestivo con rifaximina polimorfo alfa, previo l'esecuzione del *breath test* al glucosio o al lattulosio. Quando il sospetto clinico fondato è molto alto e l'urgenza lo richiede, alcuni studiosi consigliano un approccio terapeutico diretto, con metodo *ex iuvantibus*, purché fatto con dosaggio e tempi idonei.

Conflitto di interessi: nessuno.

Bibliografia

- ¹ Hooper LV, Midvedt T, Gordon JL. *How host-microbial interactions shape the nutrient environment of mammalian intestine*. Ann Rev Nutr 2002;22:283-307.
- ² Donaldson RM Jr. *Normal bacterial population of the intestine and their relation to intestinal function*. N Engl J Med 1964;270:938-45.
- ³ Leonard J, Marshall JK, Moyyaedi P, et al. *Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression*. Am J Gastroenterol 2007;102:2047-56.
- ⁴ Lombardo L, Foti M, Ruggia O, et al. *Increased incidence of Small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy*. Clin Gastroenterol Hep 2010;8:504-8.
- ⁵ Rodriguez LAG, Ruigomez A. *Gastric acid, acid-suppressing drugs and bacterial gastroenteritis: how much of a risk?* Epidemiology 1997;8:571-4.
- ⁶ Elphick DA, Chew TS, Higham SE, et al. *Small bacterial overgrowth in*

- symptomatic older people: can it be diagnosed earlier?* Gerontology 2005;51:396-401.
- ⁷ Pilotto A, Franceschi M, Vitale D, et al. *The prevalence of diarrhea and its association with drug use in elderly outpatients: a multicentre study.* Am J gastroenterol 2008;103:2816-23.
 - ⁸ Colecchia A, Festi D, Scaioli E, et al. *Bacterial flora, gas and antibiotics.* Dig Liv Dis 2009;3:54-7.
 - ⁹ Lombardo L, Chiecchio A, Vigano L, et al.; Gruppo Operativo Ospedale Mauriziano per l'Appropriatezza in Terapia. *Use and misuse of proton pump inhibitors. A survey on a general population.* J Q Health Care 2012 (sent to).
 - ¹⁰ Ratuapli SK, Ellington TG, O'Neill MT, et al. *Proton pump inhibitor therapy use does not predispose to small intestinal bacterial overgrowth.* Am J Gastroenterol 2012;107:730-5.
 - ¹¹ Lombardo L. *PPI & SIBO: predisposition or cause?* Am J Gastroenterol 2012; in press.
 - ¹² Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. *Using breath tests wisely in gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation.* Am J Gastroenterol 2002;97:1113-26.
 - ¹³ Scarpignato C, Pelosini I. *Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic.* Digestion 2006;73(Suppl 1):13-27.
 - ¹⁴ Esposito I, Leone G, Di Gregorio G, et al. *Breath test for differential diagnosis between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel disease: an observation on non-absorbable antibiotics.* World J Gastroenterol 2007;13:6016-21.
 - ¹⁵ Lauritano EC, Gabrielli M, Lupascu A, et al. *Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth.* Aliment Pharmacol Ther 2005;22:31-5.
 - ¹⁶ Di Stefano M, Malservisi S, Veneto G, et al. *Rifaximin vs. chlortetracycline in the short-term treatment of small intestinal bacterial overgrowth.* Aliment Pharmacol Ther 2000;14:551-6.
 - ¹⁷ Di Stefano M, Miceli E, Missanelli A, et al. *Absorbable vs. nonabsorbable antibiotics in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth in patients with blind-loop syndrome.* Aliment Pharmacol Ther 2005;21:985-92.
 - ¹⁸ Attar A, Flourie B, Rambaud JC, et al. *Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth related chronic diarrhea: a cross-over, randomized trial.* Gastroenterology 1997;117:794-7.

Finito di stampare nel mese di Novembre 2012
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it





RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NORMIX 200 mg compresse rivestite con film
NORMIX 2 g/100 ml granulato per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

- Una compressa rivestita con film contiene: principio attivo: Rifaximina 200 mg
 - 100 ml di sospensione ricostituita contengono: principio attivo: Rifaximina 2 g
- Eccipienti con effetti noti: il granulato per sospensione orale contiene saccarosio.
- Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film
Granulato per sospensione orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Infezioni intestinali acute e croniche sostenute da batteri gram-positivi e gram-negativi; sindromi diarroiche.
- Diarrea da alterato equilibrio della flora microbica intestinale (diarrea estiva, diarrea del viaggiatore, enterocoliti).
- Profilassi pre e post-operatorie delle complicanze infettive negli interventi di chirurgia del tratto gastroenterico.
- Coadiuvante nella terapia delle iperammoniemie.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattamento antidiarico

Posologia consigliata:

- Adulti e ragazzi oltre i 12 anni: 1 compressa da 200 mg o 10 ml di sospensione orale (equivalenti a 200 mg di Rifaximina) ogni 6 ore;

Trattamento pre e post-operatorio

Posologia consigliata:

- Adulti e ragazzi oltre i 12 anni: 2 compresse da 200 mg o 20 ml di sospensione orale (equivalenti a 400 mg di Rifaximina) ogni 12 ore;

Trattamento coadiuvante dell'iperammonemia

Posologia consigliata:

- Adulti e ragazzi oltre i 12 anni: 2 compresse da 200 mg o 20 ml di sospensione orale (equivalenti a 400 mg di Rifaximina) ogni 8 ore;

A GIUDIZIO DEL MEDICO, LA POSOLOGIA PUÒ ESSERE VARIATA IN QUANTITÀ E FREQUENZA.

Salvo diversa prescrizione medica, il trattamento non dovrà superare i 7 giorni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza ed efficacia di Rifaximina nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

MODO DI SOMMINISTRAZIONE DEL GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE
Nella confezione di granulato per sospensione orale è incluso un misurino dosatore (5 ml di sospensione contengono 100 mg di principio attivo).

Preparazione della sospensione

Aggiungere al granulato contenuto nel flacone acqua fino al segno di livello ed agitare bene. Quindi aggiungere nuovamente acqua fino a riportare il livello della sospensione al segno indicato.

Agitare energicamente il flacone prima di ogni somministrazione.

La sospensione così preparata è stabile per 7 giorni a temperatura ambiente.

4.3 Controindicazioni Ipersensibilità al principio attivo, alle rifamicine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Casi di ostruzione intestinale anche parziale o di gravi lesioni ulcerative dell'intestino. Rifaximina non deve essere utilizzata in pazienti con diarrea complicata da febbre o sangue nelle feci.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Durante trattamenti prolungati a dosi elevate, o qualora esistano lesioni della mucosa intestinale, è possibile che il prodotto venga assorbito in piccola parte (inferiore all'1%) e determini, venendo eliminato con le urine, una colorazione rosa-rossa delle medesime: ciò dipende esclusivamente dal principio attivo, il quale ha colore rosso-arancio, come la maggior parte degli antibiotici della famiglia cui appartiene (rifamicine).

In caso di eventuale sviluppo di microrganismi non sensibili all'antibiotico occorre interrompere il trattamento ed istituire una terapia idonea.

Con l'uso di gran parte degli antibiotici, tra cui Rifaximina, sono stati riportati casi di Diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD). Non può essere esclusa una possibile associazione del trattamento di Rifaximina con CDAD o colite pseudomembranosa.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

NORMIX 2 g/100 ml granulato per sospensione orale contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione L'assorbimento di Rifaximina nel tratto gastrointestinale è inferiore all'1% della dose somministrata per os; l'antibiotico pertanto non pone problemi di interazioni farmacologiche a livello sistemico.

Studi clinici di interazioni farmacocinetiche fra Rifaximina e farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del gruppo del citocromo P450 hanno dimostrato che Rifaximina non altera il comportamento farmacocinetico di midazolam o di un contraccettivo orale contenente etinil estradiolo e norgestimato. Quindi interazioni cliniche con i farmaci metabolizzati da questi isoenzimi non sono attese.

Tuttavia i cambiamenti nella flora intestinale durante il trattamento con gli antibiotici possono avere un effetto sulla circolazione enteropatica degli estrogeni, con una possibile diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di estrogeni che può influenzare l'efficacia contraccettiva. Si raccomanda di usare contraccettivi aggiuntivi, in particolare se il contenuto di estrogeni è inferiore a 50 mcg. I pazienti devono assumere Rifaximina almeno 2 ore dopo la somministrazione di carbone attivo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti nei confronti della fertilità (vedere paragrafo 5.3). A causa degli effetti sulla flora intestinale, l'efficacia dei contraccettivi estrogenici orali potrebbe diminuire dopo la somministrazione di Rifaximina. Tuttavia, tali interazioni non sono state comunemente riportate. Si consiglia comunque di adottare ulteriori precauzioni contraccettive, in particolare se il contenuto di estrogeni è inferiore a 50 mcg (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di Rifaximina in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, l'uso di Rifaximina durante la gravidanza non è raccomandato.

Allattamento

Non è noto se Rifaximina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte umano. Non si può escludere un rischio per il bambino durante l'allattamento.

Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere l'astensione dalla terapia con Rifaximina tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari Negli studi clinici controllati con placebo sono stati riportati vertigini e sonnolenza, tuttavia Rifaximina altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati Le reazioni avverse, considerate almeno possibilmente correlate con Rifaximina, sono state classificate per sistema d'organo e per frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$)
Comune ($\geq 1/100 < 1/10$)
Non comune ($\geq 1/1.000 < 1/100$)
Raro ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$)
Molto raro ($\leq 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Sperimentazioni cliniche

Nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate in doppio cieco o di studi di farmacologia clinica sono stati confrontati gli effetti di Rifaximina con placebo o altri antibiotici, per cui sono disponibili dati quantitativi di sicurezza.

Nota: molte delle reazioni elencate (in particolare quelle gastrointestinali) possono essere gli stessi sintomi ascrivibili alla patologia di base trattata e, durante gli studi clinici, sono state segnalate con una frequenza simile nei pazienti trattati con placebo.

Infezioni e infestazioni

Non comune: Candidiasi, herpes simplex, nasofaringite, faringite, infezioni delle vie respiratorie superiori.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: Linfocitosi, monocitosi, neutropenia.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Anoressia, disidratazione.

Disturbi psichiatrici

Non comune: Insonnia, sogni anormali, depressione dell'umore, nervosismo.

Patologie del sistema nervoso

Comune: Capogiri, cefalea.
Non comune: Agnosia, emicrania, ipoestesia, parestesia, cefalea sinusale, sonnolenza.

Patologie dell'occhio

Non comune: Diplopia.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Vertigine, otalgia.

Patologie cardiache

Non comune: Palpitazioni.

Patologie vascolari

Non comune: Vampate di calore.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Dispnea, congestione nasale, gola secca, dolore faringolaringale, tosse, rinorrea.

Patologie gastrointestinali

Comune: Costipazione, dolore addominale, distensione addominale, diarrea, flatulenza, nausea, tenesmo rettale, urgenza di evacuazione, vomito.
Non comune: Ascite, dispepsia, disordini della motilità gastrointestinale, dolore addominale superiore, ematochezia, feci mucose, feci dure, labbra seche.

Patologie epatobiliari

Non comune: Aumento dell'aspartato aminotransferasi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Rash, rash maculare, sudore freddo.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: Dolore dorsale, debolezza muscolare, mialgia, spasmi muscolari, dolore al collo.

Patologie renali e urinarie

Non comune: Glicosuria, pollachiuria, poliuria, proteinuria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: Polimenorrea.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Piressia.

Non comune: Affaticamento, astenia, brividi, dolore, dolore toracico, fastidio al petto, edema periferico, sintomatologia simil-influenzale, iperidrosi.

Esami diagnostici

Non comune: Aumento della pressione arteriosa, sangue nelle urine.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Non comune: Ustione solare.

Esperienze post-marketing

Dopo l'introduzione in commercio del prodotto sono state segnalate molto raramente le reazioni avverse di seguito riportate, la cui frequenza non può essere stimata: bruciore esofageo, edema al volto, edema della laringe, presincope, sincope, reazioni anafilattiche (incluso shock anafilattico), ipersensibilità, agitazione, edema angioneurotico, porpora, prurito generalizzato, prurito genitale, eritema, eritema palmare, dermatite esfoliativa, dermatite allergica, esantema, rash eritematoso, rash morbiliforme, orticaria locale o generalizzata, infezioni clostridiali (*C. difficile*), piastripenia, rapporto internazionale normalizzato (INR) alterato, test di funzionalità epatica alterati.

4.9 Sovradosaggio Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con Rifaximina.

Negli studi clinici con pazienti affetti da diarrea del viaggiatore, dosi fino a 1.800 mg/die sono state tollerate senza alcun sintomo clinico grave. Anche nei pazienti / soggetti con flora batterica normale, Rifaximina a dosaggi fino a 2.200 mg/die per 7 giorni non ha causato alcun sintomo clinico rilevante che possa essere messo in relazione con l'alto dosaggio.

Pertanto, in caso di accidentale sovradosaggio, sono raccomandati, se necessari, trattamenti sintomatici e misure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

La specialità NORMIX contiene Rifaximina [4-desossi-4'-metil pirido (1',2'-1,2) imidazo (5,4-c) Rifamicina SV] nella forma polimorfa alfa (α).

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antidiarrocici, antinfiammatori e antinfettivi intestinali, antibiotici.
Codice ATC: A07AA11.

Le approfondite indagini eseguite sull'attività antibatterica di Rifaximina hanno dimostrato che questo antibiotico, derivato della Rifamicina, ne possiede lo stesso ampio spettro di attività nei confronti di numerose specie batteriche gram-positive e gram-negative sia aerobiche che anaerobiche. La caratteristica di Rifaximina nella forma polimorfa alfa (α) è di essere scarsamente assorbita nel tratto gastrointestinale: essa è pertanto un agente ad attività locale che esplica un'efficace azione antimicrobica sia contro le specie patogene sia nei quadri clinici in cui è utile ridurre la carica batterica endogena intestinale.

Uso pediatrico

L'efficacia, la sicurezza e la posologia di Rifaximina nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite. Una revisione della letteratura scientifica ha identificato 9

studi di efficacia nella popolazione pediatrica che hanno incluso 371 bambini, 233 dei quali sono stati trattati con Rifaximina. La maggior parte dei bambini arruolati aveva più di 2 anni. La caratteristica comune a tutti gli studi era la diarrea di origine batterica (accertata prima, durante o dopo il trattamento).

I dati (gli studi "per se" ed una meta-analisi) evidenziano l'esistenza di un trend positivo a dimostrazione dell'efficacia di Rifaximina in una particolare condizione (diarree acute - principalmente ricorrenti o recidivanti - che si sa o si ipotizza siano causate da batteri non invasivi sensibili a Rifaximina, come l'*Escherichia Coli*).

Il dosaggio più utilizzato nei bambini di 2-12 anni in questi studi limitati con pochi pazienti era nel range di 20-30 mg/Kg/die in 2-4 somministrazioni (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche Gli studi di farmacocinetica eseguiti nel ratto, nel cane e nell'uomo con Rifaximina hanno evidenziato lo scarso assorbimento (inferiore all'1%) del prodotto somministrato per via orale. In studi comparativi di farmacocinetica è stato dimostrato che Rifaximina in forme polimorfe diverse dalla forma α ha assorbimenti notevolmente maggiori.

La farmacocinetica di 400 mg di Rifaximina, dopo singola somministrazione orale a soggetti adulti a digiuno, è caratterizzata da valori medi di C_{max} non superiori a 5 ng/ml e di AUC non maggiori di 15 ng.h/ml. L'accurata determinazione di tali valori è possibile attraverso l'uso di metodi analitici che permettono la determinazione dei livelli plasmatici di Rifaximina con una sensibilità di 0,5 ng/ml. L'escrezione urinaria nell'uomo dopo somministrazione per via orale di Rifaximina non supera lo 0,4% della dose somministrata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza Le sperimentazioni farmacotossicologiche eseguite in diverse specie animali (ratto - coniglio - cane) con Rifaximina non hanno messo in evidenza fenomeni attribuibili alla tossicità del prodotto. Nelle prove di tossicità ripetute nel ratto (6 mesi) e nel cane (9 mesi), Rifaximina fino alle dosi massime sagiate per os (ratto: 300 mg/Kg; cane: 1.000 mg/Kg) non ha modificato i più importanti parametri funzionali, confermando l'ottima tollerabilità del prodotto. Gli studi di riproduzione, teratologia e sviluppo neonatale hanno escluso qualsiasi modificazione ed alterazione dell'equilibrio dell'unità "materno-fetale" imputabile al trattamento. Rifaximina non è mutagena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compressa rivestita con film: sodio amido glicolato, glicero distearato, silice colloidale anidra, talco, cellulosa microcristallina, ipromellosa, titanio diossido E 171, edetato bisdico, glicole propilenico, ossido di ferro rosso E 172.

Granulato per sospensione orale: cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, pectina, caolino, saccarina sodica, sodio benzoato, saccarosio, aroma amarena.

6.2 Incompatibilità Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Compressa rivestita con film e granulato per sospensione orale: 3 anni.

La sospensione preparata aggiungendo acqua al granulato per sospensione orale è stabile per 7 giorni a temperatura ambiente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compressa rivestita con film:

Un blister costituito da PVC/PE-PVDC/Alluminio contenente 12 compresse rivestite con film.

Granulato per sospensione orale:

Flacone in vetro scuro, ermeticamente chiuso da un tappo di alluminio, contenente granulato per sospensione orale. Nella confezione è incluso un misurino dosatore.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALFA WASSERMANN S.p.A.

Sede legale: Via E. Fermi, n. 1 - Alzano (PE)

Sede amministrativa: Via Ragazzi del '99, n. 5 - Bologna

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NORMIX 200 mg compresse rivestite con film - 12 compresse: A.I.C. n. 025300029
NORMIX 2 g/100 ml granulato per sospensione orale - flacone da 60 ml: A.I.C. n. 025300043

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

23/04/1985 - 01/06/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del 07/09/2012