Refero 550 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 550 mg Rifaximin.

Sonstige Bestandteile:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Rosafarbene, ovale, bikonvexe 10 mm x 19 mm große Filmtabletten mit der Prägung „RX“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Refero ist zur Verminderung des Wiederauftretens von Episoden einer manifesten hepatischen Enzephalopathie bei Patienten ≥ 18 Jahren indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

In der Pivotal-Studie haben 91% der Patienten begleitend Lactulose angewendet.

Die offiziellen Richtlinien zur bestimmungsgemäßen Anwendung von antibakteriellen Mitteln sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Empfohlene Dosis: 550 mg zweimal täglich. Der klinische Nutzen wurde in einer kontrollierten Studie nachgewiesen, in der die Probanden über einen Zeitraum von 6 Monaten behandelt wurden. Bei einer Behandlung über 6 Monate hinaus sollte der Nutzen gegenüber den Risiken individuell abgewogen werden, unter Berücksichtigung der Risiken, die im Rahmen einer progredienten hepatischen Dysfunktion auftreten können (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).

Refero kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Refero bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) ist nicht erwiesen.

Ältere Personen

Es ist keine Anpassung der Dosis erforderlich, da die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Refero keine Unterschiede bei älteren und jüngeren Patienten zeigten.

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit Leberinsuffizienz ist keine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Auch wenn eine Änderung der Dosierung nicht vorgesehen ist, ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen Vorsicht bei der Anwendung geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Die Tabletten sind mit einem Glas Wasser einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Rifaximin, Rifamycin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Intestinale Obstruktion.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Anwendung von nahezu allen antibakteriellen Mitteln, darunter auch Rifaximin, ist über Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) berichtet worden. Ein potenzieller Zusammenhang zwischen einer Rifaximin-Behandlung und CDAD sowie pseudomembranöser Colitis (PMC) kann nicht ausgeschlossen werden.

Aufgrund der fehlenden Daten und des Risikos einer schweren Störung der Darmflora mit unbekannten Folgen wird nicht empfohlen, andere Rifamycine begleitend zu Rifaximin anzuwenden.

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass Rifaximin wie alle Rifamycin-Derivate trotz der vernachlässigbaren Resorption des Arzneimittels (unter 1%) eine rötliche Verfärbung des Urins verursachen kann.

Leberfunktionsstörungen: Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) sowie bei Patienten mit einem MELD (Model for End-Stage Liver Disease) Score > 25 ist Vorsicht bei der Anwendung geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Rifaximin und einem P-Glykoprotein-Inhibitor, wie z. B. Cyclosporin, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keine Erfahrungen hinsichtlich der Anwendung von Rifaximin bei Patienten, die zur Behandlung einer systemischen bakteriellen Infektion ein weiteres Rifamycin-Antibiotikum anwenden.

In-vitro-Daten zeigen, dass Rifaximin die wichtigsten an der Metabolisierung von Arzneimitteln beteiligten Cytochrom-P450- (CYP-) Enzyme (CYPs1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4) nicht hemmt. In In-vitro-Induktionsstudien wirkte Rifaximin nicht induzierend auf CYP1A2 und CYP2B6, erwies sich aber

als schwacher Induktor von CYP3A4.
Klinische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen an gesunden Probanden haben gezeigt, dass Rifaximin die Pharmakokinetik von CYP3A4-Substraten nicht signifikant beeinträchtigt. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann aufgrund der im Verhältnis zu gesunden Probanden erhöhten systemischen Exposition jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass Rifaximin die Exposition begleitend angewendeter CYP3A4-Substrate (z.B. Warfarin, Antiepileptika, Antiarrhythmika, orale Kontrazeptiva) vermindert.
Die Ergebnisse einer In-vitro-Studie deuten darauf hin, dass Rifaximin ein mittelgradiges Substrat von P-Glykoprotein (P-gp) ist und durch CYP3A4 metabolisiert wird. Es ist nicht bekannt, ob die systemische Exposition von Rifaximin durch eine CYP3A4-hemmende Begleitmedikation erhöht werden kann.
Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von Cyclosporin (600 mg), einem potenten P- Glykoprotein-Inhibitor, mit einer einzelnen Dosis von Rifaximin (550 mg) zu einem 83-fachen und 124- fachen Anstieg der durchschnittlichen Rifaximin-Cmax- und -AUC∞- Werte. Die klinische Relevanz dieses Anstiegs in der systemischen Exposition ist unbekannt.
Das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen auf der Ebene der Transportsysteme wurde in vitro untersucht. Diese Studien legen die Vermutung nahe, dass eine klinische Wechselwirkung zwischen Rifaximin und anderen Verbindungen mit Efflux über P-gp und andere Transportproteine unwahrscheinlich ist (MRP2, MRP4, BCRP und BSEP).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Rifaximin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigten einen vorübergehenden Effekt auf Ossifikation und Skelettveränderungen am Fötus (siehe Abschnitt 5.3).
Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, Rifaximin während der Schwangerschaft nicht anzuwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rifaximin und/oder dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.
Unter Abwägung der Vorteile des Stillens für das Kind gegen den Therapienutzen für die Frau muss entschieden werden, ob das Stillen eingestellt oder die Rifaximin-Therapie abgesetzt bzw. darauf verzichtet werden soll.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

In kontrollierten klinischen Studien wurde über das Auftreten von Schwindel berichtet. Der Einfluss von Rifaximin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ist jedoch vernachlässigbar.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Studien:

Die Sicherheit von Rifaximin bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie (HE) in Remission wurde in zwei Studien beurteilt: einer randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Studie der Phase 3 (RFHE3001) und einer offenen Langzeitstudie (RFHE3002).
In der Studie RFHE3001 wurden 140 mit Rifaximin behandelte Patienten (550 mg zweimal täglich über 6 Monate) mit 159 placebobehandelten Patienten verglichen. In der Studie RFHE3002 wurden 322 Patienten – davon 152 aus der Studie RFHE3001 – mit Rifaximin 550 mg zweimal täglich über 12 Monate (66% der Patienten) bzw. über 24 Monate (39% der Patienten) behandelt; dabei lag die mittlere Expositionsdauer bei 512,5 Tagen.
Darüber hinaus wurden in drei unterstützenden Studien 152 HE-Patienten mit Rifaximin in variierenden Dosierungen behandelt, die von 600 mg bis 2400 mg täglich über einen Zeitraum von maximal 14 Tagen reichten.
In der folgenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen aufgeführt, die bei den in RFHE3001 mit Rifaximin behandelten Patienten mit einer Inzidenz von ≥ 5 % auftraten, und die mit einer höheren Inzidenz als Placebo (≥ 1%) auftraten.
Tabelle 1: In RFHE3001 bei ≥ 5% der mit Rifaximin behandelten Patienten und mit einer höheren Inzidenz als Placebo aufgetretene Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklasse	***Ereignis***	***Placebo N = 159***		***Rifaximin N = 140***	
		n	***%***	***n***	***%***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	6	3,8	11	7,9
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Aszites	15	9,4	16	11,4
	Übelkeit	21	13,2	20	14,3
	Schmerzen im	8	5,0	9	6,4

	Oberbauch				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödem, peripher	13	8,2	21	15,0
	Pyrexie	5	3,1	9	6,4
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelspasmen	11	6,9	13	9,3
	Arthralgie	4	2,5	9	6,4
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	13	8,2	18	12,9
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	8	5,0	10	7,1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	7	4,4	9	6,4
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes	Pruritus	10	6,3	13	9,3
	Ausschlag	6	3,8	7	5,0

In Tabelle 2 sind die in der placebokontrollierten Studie RFHE3001 und in der Langzeitstudie RFHE3002 beobachteten Nebenwirkungen sowie die aus Erfahrungen nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt.
Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit

MedDRA-Systemorganklasse	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Nicht bekannt***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Clostridien- Infektion, Harnwegsinfektion, Candidiasis	Pneumonie, Zellulitis, Infektionen der oberen Atemwege, Rhinitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie		Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktionen, Angioödeme, Hypersensitivität
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Anorexie, Hyperkaliämie	Dehydratation	
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	Verwirrtheitszu stand, Angstgefühl, Hypersomnie, Insomnie		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen	Gleichgewichts störungen, Amnesie, Konvulsion, Aufmerksamkeitsstörungen, Hypästhesie, Gedächtnisstörungen		
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen	Hypertonie, Hypotonie	Präsynkope, Synkope
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Dyspnoe	Pleuraerguss	Chronisch-obstruktive Lungenerkr ankung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schmerzen im Oberbauch, abdominale Aufblähung, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Aszites	Bauchschmerzen, Ösophagusvarizenblutung, Mundtrockenheit, Magenbeschwerden	Obstipation	

Leber- und Gallenerkrankungen				Leberfunktions-tests verändert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschläge, Pruritus			Dermatitis, Ekzem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskel-spasmen, Arthralgie	Myalgie	Rücken-schmerz	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie, Pollakisurie	Proteinurie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödem, peripher	Ödem, Pyrexie	Asthenie	
Untersuchungen				INR-Wert verändert
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz	Kontusionen, Schmerzen während/nach Eingriffen	

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung
Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.
In klinischen Studien an Patienten mit Reisediarrhö wurden Dosierungen bis 1800 mg/Tag ohne schwere klinische Anzeichen toleriert. Selbst bei Patienten/Probanden mit normaler Bakterienflora führte Rifaximin in Dosierungen bis 2400 mg/Tag über 7 Tage nicht zu relevanten klinischen Symptomen in Verbindung mit der hohen Dosierung.
Für den Fall einer versehentlichen Überdosierung wird eine symptomatische Behandlung und unterstützende Versorgung vorgeschlagen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
Refero enthält Rifaximin (4-Desoxy-4′-methylpyrido[1′,2′-1,2]imidazo-[5,4-c]rifamycin SV) in der polymorphen Form α.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Intestinale Antiinfektiva – Antibiotika –
ATC-Code: A07AA11.
Wirkmechanismus
Rifaximin ist ein antibakterielles Arzneimittel der Rifamycin-Klasse. Es bindet irreversibel an die Beta- Untereinheit der bakteriellen DNA-abhängigen RNA-Polymerase und hemmt so die bakterielle RNA- Synthese.
Das Spektrum der antimikrobiellen Aktivität von Rifaximin ist breit. Es schließt die meisten grampositiven und gramnegativen, aeroben und anaeroben Bakterien mit ein, darunter auch die Ammoniak produzierenden Spezies. Rifaximin kann die Teilung der Harnstoff desaminierenden Bakterien hemmen und reduziert dadurch auch die Produktion von Ammoniak und anderen Substanzen, die für die Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie vermutlich von Bedeutung sind.
Resistenzentwicklung
Die Entwicklung einer Resistenz gegenüber Rifaximin beruht in erster Linie auf einem reversiblen chromosomalen Umbauschritt in dem für die bakterielle RNA-Polymerase codierenden Gen *rpoB*.
In klinischen Studien, in denen Veränderungen in der Empfindlichkeit der Darmflora von Patienten mit Reisediarrhö untersucht wurden, konnten während einer dreitägigen Behandlung mit Rifaximin keine arzneimittelresistenten grampositiven (z.B. Enterokokken) und gramnegativen (E. coli) Organismen festgestellt werden.
Die Resistenzentwicklung in der normalen Darmbakterienflora wurde anhand von wiederholten hochdosierten Rifaximin-Gaben bei gesunden Probanden sowie bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung untersucht.
Zwar entwickelten sich gegen Rifaximin resistente Stämme, diese waren jedoch instabil und nicht fähig, den

Gastrointestinaltrakt zu besiedeln oder Rifaximin-sensitive Stämme zu verdrängen. Nach Abbruch der Behandlung verschwanden die resistenten Stämme rasch.
Experimentelle und klinische Daten deuten darauf hin, dass die Behandlung mit Rifaximin bei Patienten, die Träger von Mycobacterium tuberculosis oder Neisseria meningitidis sind, nicht zu einer Selektion Rifampicin-resistenter Stämme führt.

Empfindlichkeit

Rifaximin ist ein antibakterielles Mittel, das nicht resorbiert wird. Mit In-vitro-Empfindlichkeitstests lässt sich die Empfindlichkeit oder Resistenz von Bakterien gegen Rifaximin nicht zuverlässig nachweisen. Derzeit liegen zur Festlegung eines klinischen Breakpoints für Empfindlichkeitstests nicht genügend Daten vor.
Die Wirkung von Rifaximin ist in vitro für verschiedene Erreger untersucht worden, darunter Ammoniak produzierende Bakterien wie Escherichia coli spp., Clostridium spp., Enterobacteriaceae und Bacteroides spp. Aufgrund der äußerst geringen Resorption im Gastrointestinaltrakt ist Rifaximin gegen invasive Erreger nicht klinisch wirksam, obwohl sich diese Bakterien in vitro als sensitiv erweisen.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rifaximin 550 mg zweimal täglich bei erwachsenen HE-Patienten in Remission wurde in der 6-monatigen randomisierten, doppelt verblindeten und placebokontrollierten Phase-3-Pivotal-Studie RFHE3001 untersucht.
299 Patienten wurden randomisiert auf einen Behandlungsarm mit Rifaximin 550 mg zweimal täglich (n=140) oder mit Placebo (n= 159) verteilt; die Behandlung erfolgte 6 Monate lang. Über 90% der Patienten in beiden Gruppen erhielten begleitend Lactulose. Patienten mit einem MELD-Score > 25 wurden nicht in die Studie aufgenommen.
Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur ersten klinisch manifesten HE-Durchbruch-Episode. Nach einer solchen Episode schieden die Patienten aus der Studie aus. Bei 31 von 140 Patienten (22%) der Rifaximin-Gruppe und bei 73 von 159 Patienten (46%) der Placebo-Gruppe trat während des sechsmonatigen Zeitraums eine manifeste HE-Durchbruch-Episode auf. Im Vergleich zu Placebo verringerte Rifaximin das Risiko eines HE-Durchbruchs um 58% ($p < 0,0001$) und das Risiko eines HE-bedingten Krankenhausaufenthalts um 50% ($p < 0,013$).
Die Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von Rifaximin 550 mg bei zweimal täglicher Anwendung über mindestens 24 Monate wurde in der Studie RFHE3002 an 322 HE-Patienten in Remission beurteilt. Insgesamt 152 Patienten wurden aus der Studie RFHE3001 übernommen (70 aus der Rifaximin-Gruppe und 82 aus der Placebo-Gruppe), dazu kamen 170 neue Patienten. Bei 88% der Patienten wurde begleitend Lactulose angewendet.
Die Behandlung mit Rifaximin über einen Zeitraum bis zu 24 Monaten (OLE Studie RFHE3002) führte zu keinem Wirkungsverlust in Bezug auf den Schutz vor klinisch manifesten HE-Durchbruch- Episoden und auf die Reduzierung notwendiger Krankenhausaufenthalte. Die Analyse der Zeit bis zur ersten manifesten HE-Durchbruch-Episode zeigte in beiden Patientengruppen (neue und die Rifaximin-Therapie fortsetzende Patienten) eine langfristige Remissionserhaltung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Pharmakokinetische Studien an Ratten, Hunden und am Menschen haben gezeigt, dass Rifaximin in der polymorphen Form α nach oraler Anwendung nur in sehr geringem Maße resorbiert wird (weniger als 1%). Nach wiederholter Anwendung therapeutisch wirksamer Dosierungen von Rifaximin bei gesunden Freiwilligen und bei Patienten mit geschädigter Darmschleimhaut (entzündliche Darmerkrankung) waren die Werte im Plasma vernachlässigbar (unter 10 ng/ml). Bei HE-Patienten ergab die Anwendung von Rifaximin 550 mg zweimal täglich eine durchschnittliche Rifaximin- Exposition, die etwa 12-mal höher war als die bei gesunden Freiwilligen im Anschluss an die gleiche Dosierung beobachtete. Bei Verabreichung von Rifaximin innerhalb von 30 Minuten nach einem Frühstück mit hohem Fettgehalt wurde eine klinisch nicht relevante Zunahme der systemischen Resorption von Rifaximin beobachtet.

Verteilung

Rifaximin bindet mäßig stark an humane Plasmaproteine. In vivo lag der durchschnittliche Bindungsanteil bei gesunden Probanden bei 67,5%, gegenüber 62% bei Patienten mit Leberfunktionsstörung, wenn Rifaximin 550 mg verabreicht wurde.

Biotransformation

Die Analyse der Fäkalextrakte zeigte Rifaximin als intaktes Molekül, was darauf hinweist, dass es während der Passage durch den Gastrointestinaltrakt weder abgebaut noch metabolisiert wird.
In einer Studie mit radioaktiv markiertem Rifaximin fanden sich 0,025% der angewendeten Dosis unverändert im Urin wieder, während weniger als 0,01% der Dosis als 25-Desacetylrifaximin wiedergefunden wurden, dem einzigen beim Menschen festgestellten Metaboliten von Rifaximin.

Elimination

Eine Studie mit radioaktiv markiertem Rifaximin deutet darauf hin, dass ^{14}C-Rifaximin nahezu ausschließlich über den Stuhl ausgeschieden wird (96,9% der verabreichten Dosis). Maximal 0,4% der verabreichten Dosis von ^{14}C-Rifaximin finden sich im Urin wieder.

Linearität/Nicht-Linearität

Der Grad und das Ausmaß der systemischen Rifaximin-Exposition beim Menschen scheinen durch eine nicht-lineare (dosisabhängige) Kinetik charakterisiert zu sein. Dies steht im Einklang mit einer möglicherweise durch die Auflösungsrate begrenzten Resorption von Rifaximin.

Spezielle Populationen

Nierenfunktionsstörung

Zur Anwendung von Rifaximin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind keine klinischen Daten verfügbar.

Leberfunktionsstörung

Klinische Daten für Patienten mit Leberfunktionsstörung zeigen eine höhere systemische Exposition als bei gesunden Probanden. Im Vergleich zu den gesunden Freiwilligen war die systemische Rifaximin-Exposition bei den Patienten mit leichter (Child-Pugh A), mäßiger (Child-Pugh B) bzw. schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung etwa 10-, 13- bzw. 20-mal höher.

Die erhöhte systemische Rifaximin-Exposition bei Probanden mit Leberfunktionsstörung sollte vor dem Hintergrund der lokalen gastrointestinalen Wirkung von Rifaximin und seiner geringen systemischen Bioverfügbarkeit sowie der für Rifaximin verfügbaren Daten zur Unbedenklichkeit bei Probanden mit Zirrhose interpretiert werden.

Es wird keine Anpassung der Dosis empfohlen, da Rifaximin lokal wirkt.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Rifaximin ist an Kindern und Jugendlichen nicht untersucht worden. Die in Bezug auf das Wiederauftreten von hepatischer Enzephalopathie (HE) sowie auf die akute Behandlung von HE untersuchte Population umfasste Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer Studie zur embryofötalen Entwicklung bei Ratten wurde bei Dosierungen von 300 mg/kg/Tag (das 2,7-Fache der klinischen Dosis für hepatische Enzephalopathie umgerechnet auf die Körperoberfläche) eine leichte und vorübergehende Verzögerung der Ossifikation beobachtet, die nicht die normale Entwicklung der Nachkommenschaft beeinflusste. Nach oraler Verabreichung von Rifaximin während der Trächtigkeit wurde bei Kaninchen eine erhöhte Inzidenz von Skelettveränderungen beobachtet (bei ähnlichen Dosierungen, wie sie für die klinische Behandlung der hepatischen Enzephalopathie vorgeschlagen werden). Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Poly(O-carboxymethyl)stärke,
Natriumsalz
Glyceroldistearat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Mikrokristalline Cellulose

Filmüberzug Opadry OY-S-34907 bestehend aus:

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Propylenglycol
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC-PE-PVDC/Aluminiumfolie in Faltschachteln mit 14, 28, 42, 56 oder 98 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung
Alfa Wassermann S.p.A.
Via Enrico Fermi, 1,
65020 Alanno (PE)
Italien
8. Zulassungsnummer
1–31726
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
07. Jänner 2013
10. Stand der Information
Oktober 2015
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.