RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TARGAXAN 550 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 550 mg de rifaximine.

Excipients :
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.
Comprimés pelliculés ovales biconvexes de 10 mm x 19 mm de couleur rose portant la gravure « RX » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Targaxan est indiqué pour réduire les rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique manifeste chez les patients âgés de ≥ 18 ans (voir rubrique 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Posologie recommandée: 550 mg deux fois par jour comme traitement à long terme pour réduire les rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique manifeste (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).

Dans l'étude pivot, 91 % des patients prenaient du lactulose de façon concomitante (voir rubrique 5.1).

Targaxan peut être administré au cours ou en dehors des repas.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Targaxan chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Patients âgés
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire, car les données de sécurité et d'efficacité de Targaxan n'ont pas montré de différences entre les patients âgés et plus jeunes.

Altération de la fonction hépatique
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une dysfonction hépatique (voir rubrique 4.4).

Altération de la fonction rénale
Bien qu'une modification de la posologie ne soit pas prévue, la prudence s'impose chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration
Par voie orale, avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la rifaximine, aux dérivés de la rifamycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- En cas d'occlusion intestinale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions cutanées sévères
Des effets indésirables cutanés graves (SCAR), notamment le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (TEN), qui peuvent être mortels ou potentiellement mortels, ont été signalés (fréquence inconnue) en association avec le traitement par rifaximine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et surveillés de près pour les réactions cutanées. Si des signes et des symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, la rifaximine doit être retirée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant). Si le patient a développé une réaction grave telle que SJS ou TEN avec l'utilisation de rifaximine, le traitement avec rifaximine ne doit pas être redémarré chez ce patient à tout moment.

Des cas de diarrhée à *Clostridium difficile* (DACD) ont été rapportés avec l'utilisation de presque tous les antibactériens, y compris la rifaximine. Une relation possible entre le traitement par la rifaximine et la DACD ou la colite pseudomembraneuse (CPM) ne peut être exclue.

Du fait de l'absence de données et de la possibilité d'une perturbation sévère de la flore intestinale ayant des conséquences inconnues, l'administration concomitante de rifaximine avec d'autres rifamycines n'est pas recommandée.

Les patients doivent être informés que malgré l'absorption négligeable du médicament (moins de 1 %), la rifaximine, comme tous les dérivés de la rifamycine, peut entraîner une coloration rougeâtre des urines.

Altération de la fonction hépatique : utiliser avec prudence chez les patients présentant une altération sévère de la fonction hépatique (Child-Pugh C) et chez les patients ayant un score MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) > 25 (voir rubrique 5.2).

Une attention particulière doit être apportée quand l'utilisation concomitante de rifaximine avec un inhibiteur de la glycoprotéine P comme la ciclosporine est nécessaire (voir rubrique 4.5).

Des augmentations et des diminutions de l'INR ou International Normalized Ratio (associés dans certains cas à des saignements) ont été rapportées chez des patients traités par warfarine et qui ont reçu de la rifaximine. Si une administration concomitante est nécessaire, l'INR doit être soigneusement contrôlé lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement par rifaximine.
Des adaptations de la posologie des anticoagulants oraux peuvent être nécessaire pour maintenir l'effet anticoagulant souhaité (voir rubrique 4.5).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-a-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il n'existe pas d'expérience concernant l'administration de rifaximine chez des patients recevant un autre antibiotique de la classe des rifamycines pour le traitement d'une infection bactérienne systémique.

Les données in vitro montrent que la rifaximine n'inhibe pas les principales enzymes métabolisantes du cytochrome P450 (CYP) (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4). Dans les études d'induction in vitro, la rifaximine n'a pas induit l'activité du CYP1A2 et du CYP2B6, mais a été un inducteur faible du CYP3A4.

Chez les volontaires sains, les études d'interactions cliniques ont montré que la rifaximine ne modifie pas significativement la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 ; toutefois, chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique, il ne peut pas être exclu que la rifaximine puisse diminuer l'exposition aux substrats du CYP3A4 administrés de façon concomitante (par exemple warfarine, antiépileptiques, anti-arythmiques, contraceptifs oraux), en raison de l'exposition systémique plus élevée que chez les sujets sains.

Des augmentations et des diminutions de l'INR ou International Normalized Ratio ont été rapportées chez des patients traités par warfarine et qui ont reçu de la rifaximine. Si une administration concomitante est nécessaire, l'INR doit être soigneusement contrôlé lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement par rifaximine. Des adaptations de la posologie des anticoagulants oraux peuvent être nécessaire.

Une étude *in vitro* semble indiquer que la rifaximine est un substrat modérée de la glycoprotéine P (P-gp) et qu'elle est métabolisée par le CYP3A4. On ne sait pas si les médicaments qui inhibent le CYP3A4 peuvent augmenter l'exposition systémique à la rifaximine en cas d'administration concomitante.

Chez le sujet sain, la co-administration d'une dose unique de ciclosporine (600 mg), un puissant inhibiteur de la glycoprotéine P avec une dose unique de rifaximine (550 mg) a conduit à des augmentations de 83 à 124 fois du C_{max} et de l'aire sous la courbe (AUC_{∞}) de la rifaximine. La signification clinique de cette augmentation d'exposition est inconnue.

Le potentiel d'interactions médicamenteuses au niveau des systèmes de transport a été évalué *in vitro* et ces études semblent indiquer qu'une interaction clinique entre la rifaximine et les autres composés transportés par la pompe d'efflux P-gp et d'autres protéines de transport (MRP2, MRP4, BCRP et BSEP) est peu probable.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la rifaximine chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets transitoires sur l'ossification et des modifications squelettiques chez le fœtus (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, l'utilisation de la rifaximine pendant la grossesse n'est pas recommandée.

Allaitement
On ne sait pas si la rifaximine/métabolites sont excrétés dans le lait maternel.
Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec la rifaximine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité
Les études effectuées chez l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la fécondité masculine et féminine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des sensations de vertige ont été rapportées lors des études cliniques contrôlées. Cependant, la rifaximine a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité:
Des effets indésirables cutanés graves (SCAR), y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (TEN), ont été signalés en association avec le traitement par rifaximine (voir section 4.4).

Etudes cliniques :
La sécurité de la rifaximine chez les patients en rémission d'une encéphalopathie hépatique (EH) a été évaluée dans deux études : une étude de phase III randomisée en double aveugle contrôlée *versus* placebo, RFHE3001, et une étude en ouvert à long terme, RFHE3002.

Dans l'étude RFHE3001, 140 patients traités par la rifaximine (dose de 550 mg deux fois par jour pendant 6 mois) ont été comparés à 159 patients recevant le placebo, tandis que dans l'étude RFHE3002, 322 patients, dont 152 patients de l'étude RFHE3001, ont été traités par la rifaximine 550 mg deux fois par jour pendant 12 mois (66 % des patients) et 24 mois (39 % des patients), pour une exposition médiane de 512,5 jours.

En plus, dans trois études complémentaires, 152 patients atteints d'EH ont été traités avec des doses variables de rifaximine allant de 600 mg à 2400 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 14 jours.

Le tableau ci-dessous présente tous les effets indésirables survenus chez les patients traités par la rifaximine dans l'étude RFHE3001 avec une incidence ≥ 5 % et avec une incidence (≥ 1 %) plus élevée que chez les patients recevant le placebo.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients recevant la rifaximine et avec une incidence plus élevée que sous placebo dans l'étude RFHE3001.

Classe de système d'organes MedDRA	Effets indésirables	Placebo N = 159 n	%	Rifaximine N = 140 n	%
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	6	3,8	11	7,9
Affections gastro-intestinales	Ascite	15	9,4	16	11,4
	Nausées	21	13,2	20	14,3
	Douleur abdominale haute	8	5,0	9	6,4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	13	8,2	21	15,0
	Fièvre	5	3,1	9	6,4
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Spasmes musculaires	11	6,9	13	9,3
	Arthralgies	4	2,5	9	6,4
Affections du système nerveux	Sensation de vertige	13	8,2	18	12,9
Affections psychiatriques	Dépression	8	5,0	10	7,1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	7	4,4	9	6,4
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	10	6,3	13	9,3
	Rash	6	3,8	7	5,0

Les effets indésirables observés dans l'étude RFHE3001 contrôlée *versus* placebo, dans l'étude RFHE3002 à long terme et issus de l'expérience post-commercialisation, sont présentés dans le tableau 2 par classe de système d'organes MedDRA et catégorie de fréquence.

Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante :

Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1.000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10.000, < 1/1.000) ; très rare (< 1/10.000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Effets indésirables présentés par classe de système d'organes MedDRA et catégorie de fréquence.

Classe de système d'organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Infection à Clostridium, infection du tractus urinaire, candidose	Pneumonie, cellulite, infections respiratoires hautes, rhinite	

Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie		Thrombopénie
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques, angio-œdèmes, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie, hyperkaliémie	Déshydratation	
Affections psychiatriques	Dépression	Confusion, anxiété, hypersomnie, insomnie		
Affections du système nerveux	Sensation de vertige, céphalées	Troubles de l'équilibre, amnésie, convulsions, troubles de l'attention, hypoesthésie, altération de la mémoire		
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur	Hypertension, hypotension	Présyncope, syncope
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Epanchement pleural	Bronchopneumopathie chronique obstructive	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale haute, distension abdominale, diarrhée, nausées, vomissements, ascite	Douleurs abdominales, hémorragies des varices œsophagiennes, bouche sèche, gêne de l'estomac	Constipation	
Affections hépatobiliaires				Tests de la fonction hépatique anormaux
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, prurit			Syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (TEN), dermatite, eczéma
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Spasmes musculaires, arthralgie	Myalgie	Dorsalgies	
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie, pollakiurie	Protéinurie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	Œdème, fièvre	Asthénie	
Investigations				Valeurs anormales de l'INR (Rapport Normalisé International)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute	Contusions, douleur liée à la procédure	

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique:
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg:
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Dans les études cliniques menées chez des patients atteints de la diarrhée du voyageur, des doses allant jusqu'à 1800 mg/jour ont été tolérées sans signes cliniques sévères. Même chez les patients ou sujets ayant une flore bactérienne normale, l'administration de rifaximine à des doses allant jusqu'à 2400 mg/jour pendant 7 jours n'a entraîné aucun symptôme clinique pertinent associé à la dose élevée.

En cas de surdosage accidentel, un traitement symptomatique et des mesures de soutien des fonctions vitales sont recommandés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Targaxan contient la rifaximine (4-désoxy-4'méthyl pyrido (1',2'-1,2) imidazo (5,4-c) rifamycine SV), sous la forme polymorphe α.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-infectieux intestinaux, antibiotiques. Code ATC : A07AA11.

Mécanisme d'action
La rifaximine est un antibiotique de la classe des rifamycines qui se lie irréversiblement à la sous-unité bêta de l'enzyme bactérienne ARN polymérase ADN-dépendante et inhibe ainsi la synthèse d'ARN bactérien.

La rifaximine possède un large spectre antibiotique contre la plupart des bactéries aérobies et anaérobies à Gram positif et négatif, y compris les espèces produisant de l'ammoniac. La rifaximine peut inhiber la division des bactéries responsables de la désamination de l'urée, ce qui réduit la production d'ammoniac et des autres composés qui sont considérés comme importants pour la pathogenèse de l'encéphalopathie hépatique.

Mécanisme de résistance
Le développement d'une résistance à la rifaximine consiste essentiellement en une altération chromosomique réversible en une étape du gène *rpoB* qui code pour l'ARN polymérase bactérienne.

Dans les études cliniques menées pour étudier les modifications de la sensibilité de la flore intestinale de patients présentant la diarrhée du voyageur, il n'a pas été détecté l'émergence de micro-organismes à Gram positif (par exemple entérocoques) et à Gram négatif (*E. coli*) résistants pendant une cure de trois jours de traitement par la rifaximine.

Le développement d'une résistance dans la flore bactérienne intestinale normale a été étudié avec l'administration répétée de doses élevées de rifaximine chez des volontaires sains et des patients présentant une maladie chronique inflammatoire de l'intestin. Des souches résistantes à la rifaximine se sont développées, mais elles étaient instables et n'ont pas colonisé les voies digestives ou remplacé les souches sensibles à la rifaximine. Les souches résistantes ont disparu rapidement après l'arrêt du traitement.

Les données expérimentales et cliniques suggèrent que chez les patients porteurs de souches de *Mycobacterium tuberculosis* ou de *Neisseria meningitidis,* le traitement par la rifaximine n'entraînera pas de sélection de résistance à la rifampicine.

Sensibilité
La rifaximine est un antibactérien non absorbé. Les tests de sensibilité *in vitro* ne peuvent pas servir à établir de façon fiable la sensibilité ou la résistance des bactéries à la rifaximine. Les données actuelles sont insuffisantes pour étayer l'établissement d'une valeur critique pour les tests de sensibilité.

La rifaximine a été évaluée *in vitro* sur plusieurs pathogènes, incluant des bactéries productrices d'ammoniac telles qu'*Escherichia coli* sp., *Clostridium* sp., les entérobactéries, *Bacteroides* sp. Du fait de l'absorption très faible au niveau des voies digestives, la rifaximine n'est pas cliniquement efficace contre les pathogènes invasifs, même si ces bactéries sont sensibles *in vitro.*

Efficacité clinique
L'efficacité et la sécurité de la rifaximine 550 mg deux fois par jour chez des patients adultes en rémission d'une EH ont été évaluées dans l'étude pivot de phase III RFHE3001, de 6 mois randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo.

Dans cette étude, 299 patients ont été randomisés pour recevoir le traitement par la rifaximine 550 mg deux fois par jour (n = 140) ou le placebo (n = 159) pendant 6 mois. Dans l'étude pivot, 91 % des patients des deux groupes recevaient de façon concomitante du lactulose. Aucun patient ayant un score MELD > 25 n'a été inclus.

Le critère d'évaluation principal était le délai jusqu'au premier épisode d'EH manifeste et les patients sont sortis de l'étude après l'épisode. Un épisode d'EH manifeste était caractérisé par une dégradation des fonctions neurologiques du patient et une augmentation du score de Conn ≥ 2. Chez les patients avec un score de Conn initial de 0, un épisode d'EH manifeste était caractérisé par une augmentation du score de Conn de 1 et du niveau d'astérixis de 1 chacun.

Au total, 31 des 140 patients (22 %) du groupe rifaximine et 73 des 159 patients (46 %) du groupe placebo ont présenté un épisode d'EH manifeste pendant la période de 6 mois. La rifaximine a réduit de 58 % le risque d'épisodes d'EH ($P < 0,0001$) et de 50 % le risque d'hospitalisations lié à l'EH ($P < 0,013$) par rapport au placebo.

La sécurité et la tolérance à plus long terme de la rifaximine 550 mg deux fois par jour administrée pendant au moins 24 mois ont été évaluées chez 322 patients en rémission de l'EH dans l'étude RFHE3002. Cent cinquante-deux patients étaient des patients ayant participé à l'étude RFHE3001 (70 dans le groupe rifaximine et 82 dans le groupe placebo) et 170 étaient nouveaux dans l'étude. Au total, 88 % des patients recevaient du lactulose de façon concomitante.

Le traitement par la rifaximine pendant des périodes allant jusqu'à 24 mois (étude d'extension en ouvert RFHE3002) n'a pas entraîné de perte d'effet en termes de prévention des épisodes d'EH manifeste et de réduction des hospitalisations. L'analyse du délai jusqu'au premier épisode d'EH manifeste a montré un maintien à long terme de la rémission dans les deux groupes de patients, les patients nouveaux et ceux qui poursuivaient le traitement par la rifaximine.

Le traitement d'association avec la rifaximine et le lactulose a montré une réduction statistiquement significative de la mortalité chez les patients atteints d'EH par rapport au lactulose seul dans une revue systématique et une méta-analyse de quatre études randomisées et trois études observationnelles portant sur 1822 patients (différence de risque (DR) -0,11, IC à 95% -0,19 à -0,03, P = 0,009). Des analyses de sensibilité supplémentaires ont confirmé ces résultats. Notamment, une analyse groupée de deux essais randomisés - incluant 320 patients traités pendant jusqu'à 10 jours et suivis pendant l'hospitalisation - a démontré une diminution statistiquement significative de la mortalité (DR -0,22, IC à 95% -0,33 à -0,12, p <0,0001).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Les études pharmacocinétiques chez le rat, le chien et l'homme ont montré qu'après administration orale, la rifaximine sous la forme polymorphe α est peu absorbée (moins de 1 %). Après administration répétée de doses thérapeutiques de rifaximine chez des volontaires sains et des patients présentant une atteinte de la muqueuse intestinale (maladie chronique inflammatoire de l'intestin), les concentrations plasmatiques sont négligeables (moins de 10 ng/ml). Après administration de rifaximine 550 mg deux fois par jour chez des patients atteints d'encéphalopathie hépatique, l'exposition systémique moyenne a été 12 fois supérieure environ à celle observée chez des volontaires sains recevant le même schéma posologique. Une augmentation non cliniquement pertinente de l'absorption systémique de la rifaximine a été observée en cas d'administration dans les 30 minutes suivant un petit déjeuner riches en graisses.

Distribution
La rifaximine est modérément liée aux protéines plasmatiques humaines. *In vivo,* le rapport moyen de liaison aux protéines était de 67,5 % chez les volontaires sains et de 62 % chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique après l'administration de 550 mg de rifaximine.

Biotransformation
L'analyse d'échantillons fécaux a montré que la rifaximine est retrouvée sous forme inchangée, ce qui signifie qu'elle n'est pas dégradée ni métabolisée pendant son passage dans l'appareil digestif.

Dans une étude menée avec la rifaximine radiomarquée, la récupération urinaire de rifaximine a représenté 0,025 % de la dose administrée, tandis que moins de 0,01 % de la dose a été récupéré sous forme de 25-désacétylrifaximine, le seul métabolite de la rifaximine identifié chez l'homme.

Elimination
Une étude de la rifaximine radiomarquée semble indiquer que la ^{14}C-rifaximine est éliminée presque complètement et exclusivement dans les fèces (96,9 % de la dose administrée). La récupération urinaire de ^{14}C-rifaximine n'excède pas 0,4 % de la dose administrée.

Linéarité/non-linéarité
La vitesse et l'étendue de l'exposition systémique à la rifaximine chez l'homme semblent être caractérisées par une cinétique non linéaire (dose-dépendante), compatible avec la possibilité d'absorption de la rifaximine limitée par la dissolution.

Populations particulières

Altération de la fonction rénale
Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de la rifaximine chez les patients présentant une altération de la fonction rénale.

Altération de la fonction hépatique
Les données cliniques disponibles chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique ont montré que l'exposition systémique est supérieure à celle observée chez les sujets sains. L'exposition systémique à la rifaximine est environ 10, 13 et 20 fois plus élevée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique légère (Child-Pugh A), modérée (Child-Pugh B) et sévère (Child-Pugh C) respectivement que chez les volontaires sains. L'augmentation de l'exposition systémique à la rifaximine chez les patients présentant une déficience hépatique doit être interprétée en tenant compte de l'action locale de la rifaximine au niveau gastro-intestinal et de sa faible biodisponibilité systémique, ainsi que des données de sécurité disponibles chez les patients présentant une cirrhose.

Aucune adaptation de la posologie n'est donc recommandée du fait de l'action locale de la rifaximine.

Population pédiatrique
La pharmacocinétique de la rifaximine n'a pas été étudiée chez des patients pédiatriques de tout âge. La population étudiée dans la réduction des récidives d'encéphalopathie hépatique (EH) et dans le traitement aigu de l'EH était composée de patients âgés de ≥ 18 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans une étude du développement embryo-fœtal chez le rat, un léger retard transitoire de l'ossification qui n'a pas eu d'effet sur le développement normal des petits a été observé à la dose de 300 mg/kg/jour (2,7 fois la dose clinique proposée dans l'encéphalopathie hépatique, ajustée à la surface corporelle). Après administration orale de rifaximine chez la lapine pendant la gestation, il a été observé une augmentation de l'incidence de modifications squelettiques (aux doses similaires aux doses cliniques proposées dans l'encéphalopathie hépatique). La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :
Glycolate d'amidon sodique type A
Distéarate de glycérol
Silice colloïdale anhydre
Talc
Cellulose microcristalline
Pelliculage (opadry oy-s-34907) :
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Edétate disodique
Propylène glycol
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC-PE-PVDC/Aluminium conditionnées en boîtes de 14, 28, 42, 56 ou 98 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE: BE433151
LU: 2013040130

- 0688521: 14 comprimés
- 0688534: 28 comprimés
- 0688548: 42 comprimés
- 0688551: 56 comprimés
- 0688565: 98 comprimés

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 25/01/2013
Date de dernier renouvellement: 20/03/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte: 05/2024
Date d'approbation du texte: 05/2024