SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TARGAXAN 550 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 550 mg rifaximine.

Hulpstoffen:
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.
Roze, ovale biconvexe filmomhulde tabletten van 10 mm x 19 mm met de opdruk “RX” op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Targaxan is geïndiceerd voor de vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar (zie rubriek 5.1).

Er dient rekening te worden gehouden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Aanbevolen dosering: 550 mg tweemaal daags als langdurige behandeling voor de vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie (zie rubrieken 4.4, 5.1 en 5.2).

In de hoofdstudie werd gelijktijdig lactulose gebruikt door 91% van de patiënten (zie ook rubriek 5.1).

Targaxan kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Targaxan bij pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar) zijn niet vastgesteld.

Ouderen
Er is geen dosisaanpassing nodig, aangezien de gegevens betreffende de veiligheid en werkzaamheid van Targaxan geen verschillen aantoonden tussen oudere en jongere patiënten.

Verminderde leverfunctie
Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie
Hoewel er geen dosisaanpassing wordt voorgesteld, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening
Oraal met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor rifaximine, rifamycine-derivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gevallen van darmobstructie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige huidreacties
Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld (frequentie onbekend) bij behandeling met rifaximine. Op het moment dat het geneesmiddel wordt voorgeschreven, moeten patiënten op de hoogte worden gesteld van de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als zich tekenen en symptomen voordoen die op deze reacties wijzen, moet rifaximine onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien van toepassing). Als de patiënt een ernstige reactie zoals SJS of TEN heeft ontwikkeld bij het gebruik van rifaximine, mag de behandeling met rifaximine bij deze patiënt op geen enkel moment opnieuw worden gestart.

Clostridium difficile geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief rifaximine. De kans dat een rifaximinebehandeling gepaard gaat met CDAD en pseudomembraneuze colitis (PMC) kan niet worden uitgesloten.

Vanwege het gebrek aan gegevens en de kans op ernstige verstoring van de darmflora met onbekende gevolgen, wordt gelijktijdige toediening van rifaximine met andere rifamycines niet aanbevolen.

Patiënten dienen te worden ingelicht dat, ondanks de verwaarloosbare absorptie van het geneesmiddel (minder dan 1%), rifaximine net zoals alle rifamycine-derivaten een roodachtige verkleuring van de urine kan veroorzaken.

Verminderde leverfunctie: met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis en bij patiënten met MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score > 25 (zie rubriek 5.2).

Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdig gebruik van rifaximine en een P-glycoproteïne remmer zoals ciclosporine nodig is (zie rubriek 4.5).

Zowel dalingen als stijgingen van de INR - internationale genormaliseerde ratio - (in sommige gevallen met bloedingen) zijn gemeld bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met warfarine ontvingen en rifaximine voorgeschreven kregen. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de internationale genormaliseerde ratio (INR) zorgvuldig te worden gecontroleerd in geval van initiatie of stopzetting van de behandeling met rifaximine. Doseringsaanpassingen van orale anticoagulantia kunnen nodig zijn om het gewenste niveau van antistolling te handhaven (zie rubriek 4.5).

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen ervaring met de toediening van rifaximine bij proefpersonen die een ander antibacterieel middel uit de rifamycinegroep innemen ter behandeling van een systemische bacteriële infectie.

In vitro gegevens tonen aan dat rifaximine de belangrijkste metaboliserende enzymen van cytochroom P-450 (CYP) namelijk CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, en CYP3A4, niet remt. In *in vitro* inductiestudies, had rifaximine geen inducerend effect op CYP1A2 en CYP2B6, maar was het wel een zwakke inductor van CYP3A4.

Bij gezonde proefpersonen toonde klinische studies naar geneesmiddelinteracties aan dat rifaximine geen significante invloed had op de farmacokinetiek van CYP3A4-substraten. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis daarentegen, kan niet worden uitgesloten dat rifaximine de blootstelling aan gelijktijdig toegediende CYP3A4-substraten (bijv. warfarine, anti-epileptica, anti-arrhythmica, orale contraceptiva) kan verminderen, vanwege de grotere systemische blootstelling in vergelijking met gezonde proefpersonen.

Zowel dalingen als stijgingen van de INR - internationale genormaliseerde ratio - zijn gemeld bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met warfarine ontvingen en rifaximine voorgeschreven kregen. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de internationale genormaliseerde ratio (INR) zorgvuldig te worden gecontroleerd in geval van initiatie of stopzetting van de behandeling met rifaximine. Doseringsaanpassingen van orale anticoagulantia kunnen nodig zijn.

Een *in vitro* studie suggereerde dat rifaximine een matig substraat is van P-glycoproteïne (P-gp) en gemetaboliseerd wordt door CYP3A4. Het is niet bekend of gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die CYP3A4 remmen, de systemische blootstelling aan rifaximine kan vergroten.

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van ciclosporine (600 mg), een krachtige P-glycoproteïne remmer, en een enkele dosis rifaximine (550 mg) bij gezonde proefpersonen leidde tot 83-voudige en 124-voudige toename van rifaximine gemiddelde C_{max} en AUC_{∞}. De klinische relevantie van deze toename in de systemische blootstelling is onbekend.

De kans dat geneesmiddelinteracties op het niveau van transportsystemen plaatsvinden, werd *in vitro* onderzocht en deze studies suggereren dat een klinische interactie tussen rifaximine en andere verbindingen die efflux ondergaan via P-gp en andere transporteiwitten (MRP2, MRP4, BCRP en BSEP) onwaarschijnlijk is.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van rifaximine bij zwangere vrouwen.
Uit dieronderzoek zijn tijdelijke effecten op de ossificatie en skeletafwijkingen bij de foetus gebleken (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg wordt het gebruik van rifaximine tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.

Borstvoeding
Het is niet bekend of rifaximine/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.
Risico voor het met moedermelk gevoede kind kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met rifaximine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid
De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Duizeligheid werd gemeld in gecontroleerde klinische studies. Echter, rifaximine heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel:
Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), zijn gemeld bij behandeling met rifaximine (zie rubriek 4.4).

Klinische studies:
De veiligheid van rifaximine bij patiënten met hepatische encefalopathie (HE) in remissie, werd geëvalueerd in twee studies, een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerde fase-3 studie RFHE3001, en een open-label lange-termijn studie RFHE3002.

Studie RFHE3001 vergeleek 140 patiënten die behandeld werden met rifaximine (dosering van 550 mg tweemaal daags gedurende 6 maanden) met 159 patiënten die een placebo kregen, terwijl in studie RFHE3002 322 patiënten, waarvan 152 uit studie RFHE3001, behandeld werden met rifaximine 550 mg tweemaal daags gedurende 12 maanden (66% van de patiënten) en gedurende 24 maanden (39% van de patiënten), met een mediane blootstelling van 512,5 dagen.

Daarnaast werden in drie ondersteunende studies 152 patiënten met HE behandeld met doseringen van rifaximine die varieerden van 600 mg tot 2400 mg per dag gedurende maximaal 14 dagen.

Alle bijwerkingen die zich voordeden bij patiënten die behandeld werden met rifaximine, met een incidentie van **≥** 5% en met een grotere incidentie (≥ 1%) t.o.v. patiënten die placebo kregen in studie RFHE3001, worden vermeld in onderstaande tabel.

Tabel 1: Bijwerkingen die optraden bij ≥ 5% van de patiënten die rifaximine kregen en met een grotere incidentie dan placebo in studie RFHE3001.

MedDRA Systeem/Orgaanklasse	Bijwerking	Placebo N=159 n	%	Rifaximine N= 140 n	%
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie	6	3,8	11	7,9
Maagdarmstelselaandoeningen	Ascites	15	9,4	16	11,4
	Nausea	21	13,2	20	14,3
	Bovenbuikpijn	8	5,0	9	6,4
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem	13	8,2	21	15,0
	Pyrexie	5	3,1	9	6,4
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen	11	6,9	13	9,3
	Artralgie	4	2,5	9	6,4
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	13	8,2	18	12,9
Psychische stoornissen	Depressie	8	5,0	10	7,1
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	7	4,4	9	6,4
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	10	6,3	13	9,3
	Rash	6	3,8	7	5,0

Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer die werden waargenomen in de placebo-gecontroleerde studie RFHE3001, in de lange-termijnstudie RFHE3002, en uit post-marketing ervaringen, gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie volgens MedDRA.

De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak (≥1/10); Vaak (≥1/100, <1/10); Soms (≥1/1.000, <1/100); Zelden (≥1/10.000, <1/1.000); Zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen naar systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie volgens MedDRA.

MedDRA Systeem/Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Clostridia-infectie, urineweginfectie, candidiasis	Pneumonie, cellulitis, bovenste luchtweg-infecties, rhinitis	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie		Trombocyto-penie
Immunsysteemaandoeningen				Anafylactische reacties, angio-oedeemen, overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie, hyperkaliëmie	Dehydratie	
Psychische stoornissen	Depressie	Verwarde toestand, angst, hypersomnie, insomnia		
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, hoofdpijn	Evenwichtsstoornissen, amnesie, convulsie, aandachtsstoornissen, hypo-esthesie, geheugen vermindering		
Bloedvataandoeningen		Opvlieger	Hypertensie, hypotensie	Presyncope, syncope
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Pleurale effusie	Chronische obstructieve longziekte	
Maagdarmstelselaandoeningen	Bovenbuik-pijn, abdominale distensie, diarree, nausea, braken, ascites	Abdominale pijn, oesofagusspataderen-bloeding, droge mond, maagongemak	Constipatie	
Lever- en galaandoeningen				Abnormale leverfunctietests
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag, pruritus			Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), dermatitis, eczeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen, artralgie	Myalgie	Rugpijn	
Nier- en urinewegaandoeningen		Dysurie, pollakisurie	Proteïnurie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Oedeem perifeer	Oedeem, pyrexie	Asthenie	
Onderzoeken				Abnormale INR-waarden (International Normalised Ratios)
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Val	Kneuzing, procedurepijn	

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

In klinische studies bij patiënten met reizigersdiarree werden doses tot 1800 mg/dag verdragen zonder ernstige klinische verschijnselen. Zelfs bij patiënten/proefpersonen met normale bacteriële flora leidde het gebruik van rifaximine in doseringen tot 2400 mg/dag gedurende 7 dagen niet tot enige relevante klinische symptomen die verbonden waren met de hoge dosering.

In geval van accidentele overdosering worden symptomatische behandeling en ondersteunende maatregelen aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Targaxan bevat rifaximine (4-deoxy-4'methylpyrido (1',2'-1,2) imidazo (5,4-c) rifamycine SV), in de polymorfe α-vorm.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: intestinale, anti-infectiemiddelen - antibiotica – ATC-code: A07AA11.

Werkingsmechanisme
Rifaximine is een antibacterieel middel dat tot de rifamycinegroep behoort en dat zich irreversibel bindt aan de bèta sub-eenheid van het bacterieel enzym DNA-afhankelijke RNA-polymerase en hierdoor de bacteriële RNA-synthese remt.

Rifaximine heeft een breed antimicrobieel spectrum tegen de meeste Gram-positieve en Gram-negatieve, aërobe en anaërobe bacteriën, inclusief ammoniakproducerende soorten. Rifaximine kan de deling van ureum-deaminerende bacteriën remmen, waardoor de productie van ammoniak en andere verbindingen, die belangrijk worden geacht voor de pathogenese van hepatische encefalopathie, wordt verminderd.

Resistentiemechanisme
De ontwikkeling van resistentie tegen rifaximine berust voornamelijk op een reversibele, chromosomale, eenstapsmutatie in het *rpoB*-gen dat codeert voor bacteriële RNA-polymerase.

In klinische studies naar veranderingen in de gevoeligheid van darmflora bij patiënten met reizigersdiarree werden geen geneesmiddelresistente Gram-positieve (bijv. *enterococcen*) en Gram-negatieve (*E. coli*) organismen waargenomen tijdens een behandelingskuur van drie dagen met rifaximine.

De ontwikkeling van resistentie bij normale bacteriële darmflora werd onderzocht met herhaalde, hoge doseringen van rifaximine bij gezonde vrijwilligers en patiënten met inflammatoire darmziekte. Er ontwikkelden zich stammen die resistent waren tegen rifaximine, maar deze stammen waren instabiel en gingen niet over tot kolonisatie van het maag-darmkanaal of vervanging van stammen die gevoelig zijn voor rifaximine. Nadat de behandeling werd stopgezet, verdwenen de resistente stammen snel.

Experimentele en klinische gegevens suggereren dat de behandeling met rifaximine bij patiënten die stammen van *Mycobacterium tuberculosis* of *Neisseria meningitidis* dragen, niet tot resistentie tegen rifampicine zal leiden.

Gevoeligheid
Rifaximine is een antibacterieel middel dat niet wordt geabsorbeerd. *In vitro* gevoeligheidsbepaling kan niet worden aangewend om de gevoeligheid of resistentie van bacteriën voor rifaximine op een betrouwbare wijze vast te stellen. Er zijn momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar om een klinisch breekpunt voor de gevoeligheidsbepaling vast te stellen.

Rifaximine is *in vitro* onderzocht op verschillende pathogenen, inclusief ammoniakproducerende bacteriën zoals *Escherichia coli* spp, *Clostridium* spp, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp. Vanwege de zeer geringe absorptie in het maag-darmkanaal is rifaximine niet klinisch werkzaam tegen invasieve pathogenen, zelfs wanneer deze bacteriën gevoelig zijn *in vitro*.

Klinische werkzaamheid
De werkzaamheid en veiligheid van rifaximine 550 mg tweemaal daags bij volwassen patiënten met HE in remissie werden gedurende 6 maanden onderzocht in een fase-3, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde hoofdstudie, RFHE3001.

Er werden 299 proefpersonen gerandomiseerd naar de behandeling met rifaximine 550 mg tweemaal daags (n=140) of met een placebo (n= 159) gedurende 6 maanden. In de hoofdstudie kreeg 91% van de proefpersonen in beide groepen gelijktijdig lactulose toegediend. Er werden geen patiënten ingesloten met een MELD-score > 25.

Het primaire eindpunt was de tijd tot eerste doorbraak van een manifeste HE-episode, en na een dergelijke doorbraak werden de patiënten van de studie gehaald. Een doorbraak van een manifeste HE-episode werd gedefinieerd als een duidelijke achteruitgang van de neurologische functie en een toename van de Conn-score tot graad ≥ 2. Bij patiënten met een baseline Conn-score van 0, werd een doorbraak van een manifeste HE-episode gedefinieerd als een toename van de Conn-score van 1 en asterixisgraad van 1.

Eenendertig van de 140 proefpersonen (22%) in de rifaximinegroep en 73 van de 159 (46%) proefpersonen in de placebogroep kregen een doorbraak van een manifeste HE-episode tijdens de periode van 6 maanden. Rifaximine verminderde het risico op een HE-doorbraak met 58% (p< 0,0001) en het risico op HE-gerelateerde hospitalisaties met 50% (p< 0,013), in vergelijking met placebo.

De lange termijn veiligheid en verdraagbaarheid van rifaximine aan een dosering van 550 mg tweemaal daags gedurende minstens 24 maanden werden geëvalueerd in studie RFHE3002 bij 322 proefpersonen met HE in remissie. Er kwamen 152 proefpersonen uit studie RFHE3001 (70 uit de rifaximinegroep en 82 uit de placebogroep), en 170 proefpersonen waren nieuw. Achtentachtig procent van de patiënten kreeg gelijktijdig lactulose toegediend.

De behandeling met rifaximine gedurende periodes tot 24 maanden (open-label extensiestudie RFHE3002) resulteerde niet in een verlies van werkzaamheid wat betreft de bescherming tegen een doorbraak van manifeste HE-episodes en de vermindering van de last van hospitalisaties. De analyse van de tijd tot eerste doorbraak van een manifeste HE-episode toonde dat de remissie op lange termijn werd behouden in beide patiëntengroepen, zowel bij patiënten die voor het eerst als patiënten die reeds langere tijd met rifaximine behandeld werden.

Combinatietherapie met rifaximine en lactulose liet een statistisch significante vermindering van de mortaliteit bij HE-patiënten zien in vergelijking met lactulose alleen in een systematische review en meta-analyse van vier gerandomiseerde en drie observationele onderzoeken met 1822 patiënten (risicoverschil (RD) -0,11, 95% BI -0,19 tot -0,03, P = 0,009). Aanvullende gevoeligheidsanalyses bevestigden deze resultaten. Met name een gepoolde analyse van twee gerandomiseerde onderzoeken - waaronder 320 patiënten behandeld gedurende maximaal 10 dagen en gevolgd tijdens ziekenhuisopname - toonde een statistisch significante afname van de mortaliteit (RD -0,22, 95% BI -0,33 tot -0,12, P <0,0001).).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Farmacokinetische studies bij ratten, honden en mensen hebben aangetoond dat rifaximine in de polymorfe α-vorm na orale toediening in geringe mate wordt geabsorbeerd (minder dan 1%). Na herhaalde toediening van therapeutische doses rifaximine bij gezonde vrijwilligers en patiënten met beschadigde darmslijmvliezen (inflammatoire darmziekten (IBD)) is de plasmaconcentratie verwaarloosbaar (minder dan 10 ng/ml). Bij patiënten met HE resulteerde de toediening van rifaximine 550 mg tweemaal daags in een gemiddelde blootstelling die ongeveer 12 keer hoger was dan bij gezonde vrijwilligers die hetzelfde doseringsschema volgden. Wanneer rifaximine binnen 30 minuten na een vetrijk ontbijt werd toegediend, werd er een klinisch irrelevante toename van de systemische absorptie waargenomen.

Distributie
Rifaximine vertoont een matige plasma-eiwitbinding bij de mens. *In vivo* bedroeg de gemiddelde eiwitbinding 67,5% bij gezonde proefpersonen en 62% bij patiënten met een leverfunctiestoornis na toediening van rifaximine 550 mg.

Biotransformatie
Analyse van fecesmonsters toonde aan dat rifaximine als intact molecuul wordt teruggevonden, wat erop wijst dat het noch afgebroken noch gemetaboliseerd wordt tijdens de doorgang door het maag-darmkanaal.

In een studie met radioactief gemerkt rifaximine, werd 0,025% van de toegediende dosis rifaximine teruggevonden in de urine, terwijl <0,01% van de dosis werd teruggevonden in de vorm van 25-desacetylrifaximine, de enige metaboliet van rifaximine die bij de mens is geïdentificeerd.

Eliminatie
Een studie met radioactief gemerkt rifaximine suggereerde dat ^{14}C-rifaximine bijna uitsluitend en volledig in de feces wordt uitgescheiden (96,9 % van de toegediende dosis). In de urine werd niet meer dan 0,4% ^{14}C-rifaximine van de toegediende dosis teruggevonden.

Lineariteit/non-lineariteit
De snelheid en mate van systemische blootstelling aan rifaximine bij de mens bleek gekenmerkt te zijn door een non-lineaire (dosis-afhankelijke) kinetiek, wat overeenkomt met een absorptie van rifaximine die mogelijk gelimiteerd is door de oplossnelheid.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van rifaximine bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Verminderde leverfunctie
Klinische gegevens die beschikbaar zijn voor patiënten met een verminderde leverfunctie toonden een systemische blootstelling die hoger was dan bij gezonde proefpersonen. De systemische blootstelling aan rifaximine was respectievelijk ongeveer 10, 13, en 20 keer hoger bij patiënten met lichte (Child-Pugh A), matige (Child-Pugh B), en ernstige (Child-Pugh C) leverinsufficiëntie in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Deze verhoogde systemische blootstelling aan rifaximine bij proefpersonen met een verminderde leverfunctie moet geïnterpreteerd worden in het licht van de lokale werking van rifaximine op het maag-darmstelsel en de lage systemische biologische beschikbaarheid, en op basis van de beschikbare veiligheidsgegevens van rifaximine voor personen met cirrose.

Omdat rifaximine een lokale werking heeft, worden geen dosisaanpassingen aanbevolen.

Pediatrische patiënten
De farmacokinetiek van rifaximine is bij geen enkele leeftijdsgroep van pediatrische patiënten onderzocht. De populatie die werd geëvalueerd zowel voor vermindering van recidiverende episodes van hepatische encefalopathie (HE) als voor acute behandeling van HE, bestond uit patiënten ≥ 18 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

In een onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten werd een lichte en tijdelijke vertraging van de ossificatie waargenomen die echter geen invloed had op de normale ontwikkeling van de nakomelingen. Dit werd waargenomen bij een dosering van 300 mg/kg/dag (2,7 maal de aanbevolen klinische dosis voor hepatische encefalopathie, omgerekend op basis van de lichaamsoppervlakte). Bij konijnen werd een toename van de incidentie van skeletafwijkingen waargenomen na orale toediening van rifaximine tijdens de dracht (van doses gelijkwaardig aan de aanbevolen klinische doses voor hepatische encefalopathie). De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Natriumzetmeelglycolaat type A
Glyceroldistearaat
Colloïdaal watervrij silica
Talk
Microkristallijne cellulose
Filmomhulling (opadry oy-s-34907):
Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Dinatriumedetaat
Propyleenglycol
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen in PVC-PE-PVDC/Aluminiumfolie verpakt in dozen met 14, 28, 42, 56 of 98 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE433151

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 25/01/2013
Datum van verlenging van de vergunning: 20/03/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 05/2024
Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2024