



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xifaxan, 200 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält:

200 mg Rifaximin

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der durch nicht-invasive enteropathogene Bakterien verursachten Reisediarrhö bei Erwachsenen im Alter von  $\geq 18$  Jahren (s. Abschnitte 4.4 und 5.1).

Eine Reisediarrhö im Sinne der Indikation ist eine in einem mediterranen, subtropischen oder tropischen Land erworbene Diarrhö bei Reisenden.

Es sind die offiziellen Richtlinien zur sachgerechten Anwendung von Antiinfektiva zu beachten.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die normale Dosierung für einen erwachsenen Patienten ab 18 Jahren beträgt 1 Filmtablette (200 mg) alle 8 Stunden. Diese kann bei Bedarf auf 2 Filmtabletten (400 mg) alle 12 Stunden erhöht werden. Die maximale Tagesdosis beträgt somit 800 mg.

Behandlungsdauer:

Soweit ärztlich nicht anders verordnet, darf die Behandlungsdauer bei Reisediarrhö 3 Tage nicht überschreiten. Dauern die Symptome länger als 3 Tage an, muss ein Arzt hinzugezogen werden.

Ältere Patienten:

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, da Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten von Xifaxan *keine* Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Patienten zeigten.

Leberfunktionsstörungen:

Eine Dosisanpassung für Patienten mit Leberinsuffizienz ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen:

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xifaxan bei Kindern unter 12 Jahren wie auch bei Jugendlichen wurde nicht untersucht.

Derzeitig verfügbare Daten sind im Abschnitt 5.1. beschrieben, jedoch kann keine Empfehlung hinsichtlich der Dosierung gegeben werden.

#### Art der Anwendung

Oral einzunehmen mit einem Glas Wasser.

Xifaxan kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

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

Fälle von Darmverschluss.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Schwere Hautreaktionen

Schwere kutane Nebenwirkungen, (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit Rifaximin-Behandlungen beschrieben (Häufigkeit nicht bekannt). Die meisten Fälle wurden bei Patienten mit Lebererkrankungen (wie Zirrhose oder Hepatitis) gemeldet. Zum

Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig hinsichtlich Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Rifaxi-

min sofort abgesetzt und bei Bedarf eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn bei Patienten im Zusammenhang mit der Anwendung von Rifaximin eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder TEN aufgetreten ist, darf die Behandlung mit Rifaximin bei diesen Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Xifaxan, ist nicht anzuwenden bei Patienten mit klinischen Zeichen einer invasiven Enteritis wie z. B. bei Fieber oder blutigem Stuhl.

*Clostridium difficile* assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde mit dem Einsatz von fast allen antibakteriellen Substanzen berichtet, einschließlich Rifaximin.

Ein Zusammenhang einer Rifaximin-Behandlung mit CDAD und der pseudomembranösen Colitis (PMC) kann nicht ausgeschlossen werden.

Eine Therapie mit Antibiotika verändert die normale Darmflora, was zu einer Überwucherung mit *C. difficile* führen kann. *C. difficile* produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen. Eine CDAD muss daher bei allen Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen nach einer Antibiotika-Anwendung eine Diarrhö auftritt.

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

Trotz der minimalen Resorption (weniger als 1%) kann Rifaximin ebenso wie alle Rifamycin-Derivate zu einer rötlichen Verfärbung des Urins führen. Der Patient muss diesbezüglich informiert werden.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde die Pharmakokinetik von Rifaximin bisher nicht untersucht. Auf Grund der geringen gastrointestinalen Resorption von Rifaximin wird nur ein extrem niedriger Prozentsatz von Rifaximin im Urin ausgeschieden (Wiederfindungsrate im Urin nach oraler Anwendung: < 0,3%) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten, die auf Warfarin eingestellt waren und denen Rifaximin verordnet wurde, wurden sowohl Anstieg als auch Senkung der INR (International Normalized Ratio) beobachtet (in einigen Fällen in Verbindung mit Blutungsereignissen). Wenn eine gleichzeitige Verabreichung notwendig ist, muss die INR zu Beginn und Ende der Behandlung mit Rifaximin engmaschig überwacht werden. Unter Umständen muss die Dosis der oralen Antikoagulanzen angepasst werden, um den gewünschten Grad der Antikoagulation aufrechtzuerhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Xifaxan enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine Erfahrungen vor bezüglich der Einnahme von Rifaximin bei Patienten, die ein anderes antibakterielles Rifamycin-Präparat zur Behandlung einer systemischen bakteriellen Infektion einnehmen.

*In-vitro*-Untersuchungen zeigen, dass Rifaximin die Arzneimittel verstoffwechselnden Enzyme (CYPs1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, und 3A4) des Enzymkomplexes Cytochrom P-450 nicht hemmt. In *in-vitro*-Studien induzierte Rifaximin die Enzyme CYP1A2 und CYP2B6 nicht, führte jedoch zu einer schwachen Induktion von CYP3A4.

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- $C_{max}$ - und -AUC<sub>∞</sub>-Werte. Die klinische Relevanz dieses Anstiegs in der systemischen Exposition ist unbekannt.

Das Ausmaß von Arzneimittelwechselwirkungen, die im Zusammenhang mit Transportsystemen auftreten, wurde *in-vitro* geprüft, und die Ergebnisse deuten an, dass eine klinisch relevante Wechselwirkung zwischen Rifaximin und anderen Substanzen, die über P-gp oder andere Transportproteine (MRP2, MRP4, BCRP und BSEP) ausgeschieden werden, unwahrscheinlich ist.

Aufgrund der vernachlässigbaren systemischen Resorption von Rifaximin stehen die Auswirkungen auf Cytochrom-P450 und die Transportsysteme lediglich mit geringen, klinisch unerheblichen bioverfügbaren Anteilen des Produktes in Zusammenhang (siehe Abschnitt 5.2).

Bei gesunden Probanden zeigten Studien zu klinischen Wechselwirkungen keinen signifikanten Einfluss von Rifaximin auf die Pharmakokinetik von CYP3A4-Substraten. Jedoch kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht ausgeschlossen werden, dass Rifaximin aufgrund der höheren systemischen Exposition im Vergleich zu gesunden Probanden möglicherweise die Exposition gegenüber gleichzeitig eingenommenen CYP3A4-Substraten reduziert (z.B. Warfarin, Antiepileptika, Antiarrhythmika, orale Kontrazeptiva) (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten, die auf Warfarin eingestellt waren und denen Rifaximin verordnet wurde, wurden sowohl Anstieg als auch Senkung der INR (International Normalized Ratio) beobachtet. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung notwendig ist, muss die INR zu Beginn und Ende der Behandlung mit Rifaximin engmaschig überwacht werden. Unter Umständen muss die Dosis der oralen Antikoagulanzen angepasst werden.

*In-vitro* Rifaximin ist ein mittelgradiges Substrat von P-Glykoprotein (P-gp) und wird durch CYP3A4 metabolisiert. Es ist nicht bekannt, ob die systemische Exposition von Rifaximin durch eine P-gp- und/oder CYP3A4-hemmende Begleitmedikation erhöht werden kann.

Wechselwirkungsstudien zur gleichzeitigen Einnahme von Xifaxan und anderen Arzneimitteln, die gegebenenfalls bei Reisediarrhö angewendet werden (z.B. Loperamid oder Aktivkohle) wurden nicht durchgeführt.

In einer Wirksamkeitsstudie, in der Loperamid und Rifaximin gleichzeitig verabreicht wurden, war das Sicherheitsprofil (Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen) vergleichbar mit entsprechenden Resultaten für die alleinige Gabe von Loperamid bzw. Rifaximin.

Xifaxan sollte frühestens 2 Stunden nach Verabreichung von Aktivkohle eingenommen werden.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine oder begrenzte Daten zur Anwendung von Rifaximin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigten vorübergehende Auswirkungen auf die Verknöcherung und Veränderungen des Skeletts beim Fötus (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse beim Menschen ist unbekannt. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Einnahme von Xifaxan während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Rifaximin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Rifaximin verzichtet werden soll.

Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

##### Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkte oder indirekte schädliche Auswirkung auf die männliche und weibliche Fertilität.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es sollte auf das Auftreten von Schwindel und Müdigkeit bzgl. der Verkehrstüchtigkeit und dem Bedienen von Maschinen geachtet werden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN), wurden im Zusammenhang mit Rifaximin-Behandlungen berichtet. Die meisten Fälle wurden bei Patienten mit Lebererkrankungen (wie Zirrhose oder Hepatitis) gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in klinischen Studien waren gastrointestinale Symptome, Müdigkeit und Fieber, die alle auf die zugrundeliegende Krankheit zurückgeführt werden können. Gastrointestinale Symptome wurden in klinischen Studien unter Behandlung mit Xifaxan mit derselben Häufigkeit festgestellt wie bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Alle anderen Nebenwirkungen traten gelegentlich auf.

##### Erfahrungen nach Markteinführung

Alle neuen Nebenwirkungen, welche nach Zulassung gemeldet wurden, sind unter der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgeführt, da die Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden kann.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ( $\geq 1/10$ )

Häufig: ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Gelegentlich: ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

Selten: ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Sehr selten: ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candidiasis, Herpes simplex, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege	Clostridien-Infektionen (C. difficile)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphozytose, Monozytose, Neutropenie	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock, Hypersensitivität
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit, Dehydratation	

Psychiatrische Erkrankungen		Abnormale Träume, Depressive Verstimmung, Schlaflosigkeit, Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit, Kopfschmerz	Hypästhesie, Migräne, Parästhesien, Sinusitis-Kopfschmerz, Somnolenz, Dysgeusien inklusive Ageusie	Präsynkope Synkope
Augenerkrankungen		Diplopie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Ohrenschmerzen, Schwindel	
Herzerkrankungen		Palpitation	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie Hitzewallungen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Trockene Kehle, Dyspnoe, Verstopfte Nase, Schmerzen im Mund- und Rachenraum, Rhinorrhö	Kehlkopfödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Verstopfung, Plötzlicher Stuhldrang, Diarrhö, Flatulenz, abdominale Aufblähung, Übelkeit und Erbrechen, Tenesmus ani	Oberbauchschmerzen, Trockene Lippen, Dyspepsie, Störungen der gastrointestinalen Motilität, Harter Stuhl, Hämatochezie, Schleimiger Stuhl	
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte	Anomalie bei Leberfunktionstests
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Makulärer Ausschlag Sonnenbrand <sup>1</sup>	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Angioödem, Dermatitis, Exfoliative dermatitis, Ekzem Erythem, Pruritus, Purpura, Morbilliformer Ausschlag, Erythematöser Ausschlag, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Myalgie, Nackenschmerzen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Blut im Urin Glykosurie, Pollakisurie, Polyurie, Proteinurie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Polymenorrhö	

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie	Asthenie, Frösteln, Kalter Schweiß, Hyperhidrose, grippeähnliche Erkrankungen, Periphere Ödeme, Schmerzen und Missempfindungen	
Untersuchungen			Abweichungen der INR Werte (International Normalised Ratio)

<sup>1</sup> Die Meldung, „Sonnenbrand“ des Prüfarztes bezieht sich nicht generell auf Photosensitivität sondern auf „Sonnenbrand“.

#### 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

In klinischen Studien an Patienten mit Reisediarrhö wurden Dosierungen von bis zu 1800 mg/Tag ohne schwerwiegende klinische Anzeichen vertragen. Auch bei Patienten/Probanden mit normaler Bakterienflora führte Xifaxan in Dosierungen bis zu 2400 mg/Tag über 7 Tage nicht zu klinischen Symptomen einer Unverträglichkeit.

Im Falle einer Überdosierung werden eine Magenentleerung sowie eine geeignete unterstützende Behandlung empfohlen.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Das Arzneimittel Xifaxan enthält Rifaximin (4-Deoxy-4'-methylpyrido[1',2'-1,2]imidazo-[5,4-c]rifamycin SV) in der polymorphen Form α.

#### ATC-Klassifizierung

ATC-Code: A07AA11

Pharmakotherapeutische Gruppe: Intestinale Antiinfektiva

#### Wirkmechanismus

Rifaximin ist ein halbsynthetisches Derivat von Rifamycin SV; ebenso wie andere Antibiotika der Rifamycin-Gruppe bindet es irreversibel an die Beta-Untereinheit eines bakteriellen Enzyms, der DNA-abhängigen RNA-Polymerase, und hemmt dadurch die RNA-Synthese des Bakteriums.

Rifaximin besitzt ein breites antimikrobielles Wirkungsspektrum gegen die meisten grampositiven und -negativen, aeroben und anaeroben Bakterien, die Darminfektionen wie z.B. bakterielle Diarrhö verursachen. Auf Grund der sehr geringen Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt wirkt Rifaximin lokal im Darmlumen und besitzt keine klinische Wirksamkeit gegen invasive pathogene Bakterien.

#### Resistenzmechanismus

Bei der Entwicklung von Resistenzen gegen Rifaximin liegt meist eine Einpunktmutation der bakteriellen DNA-abhängigen RNA-Polymerase vor. Die Inzidenz von resistenten Subpopulationen unter den Bakterien, die von Patienten mit Reisediarrhö isoliert wurden, war sehr gering.

In klinischen Studien zu Veränderungen der Empfindlichkeit der Darmflora bei Probanden mit Reisediarrhö konnte die Entstehung wirkstoffresistenter grampositiver (z.B. Enterokokken) sowie gramnegativer (*E. coli*) Organismen im Rahmen einer dreitägigen Behandlung mit Rifaximin nicht nachgewiesen werden.

Die Entwicklung von Resistenzen in der normalen Darmbakterienflora wurde anhand hoher Mehrfachdosierungen von Rifaximin bei gesunden Freiwilligen sowie bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung untersucht. Es entwickelten sich gegen Rifaximin resistente Stämme; diese waren jedoch instabil und es kam weder zu einer Besiedlung des Magen-Darm-Trakts noch zu einem Verdrängen der Rifaximin-sensitiven Stämme. Ein Absetzen der Behandlung führte zum raschen Verschwinden der resistenten Stämme.

Experimentelle und klinische Daten weisen darauf hin, dass die Behandlung von Reisediarrhö mit Rifaximin bei Patienten, die mit Stämmen von *Mycobacterium tuberculosis* oder *Neisseria meningitidis* infiziert sind, nicht zu einer Auslese von resistenten Stämmen führt.

#### Grenzwerte

Es stehen keine klinischen Grenzwerte für Rifaximin als lokal wirksamem Antibiotikum zur Verfügung.

Rifaximin wurde *in vitro* an Erregern untersucht, die von Patienten isoliert wurden, welche in vier verschiedenen geografischen Regionen der Erde an Reisediarrhö erkrankt waren. Diese Erreger sind im Einzelnen: ETEC (Enterotoxische *E. coli*), EAEC (Enteroag-

gregative *E. coli*), *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Non-Vibrio cholerae*, *Plesiomonas* spp., *Aeromonas* spp., *Campylobacter* spp. Die MHK<sub>90</sub> der getesteten Bakterienisolate lag bei 32 µg/ml; dieser Wert kann im Darmlumen aufgrund der hohen Konzentration von Rifaximin in den Faeces leicht erreicht werden.

Auf Grund der sehr geringen Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt besitzt Rifaximin – trotz nachgewiesener *in-vitro*-Empfindlichkeit – keine klinische Wirksamkeit gegen invasive pathogene Bakterien.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien bei Patienten mit Reisediarrhö zeigten die Wirksamkeit von Rifaximin gegen ETEC (Enterotoxische *E. coli*) und EAEC (Enteroaggregative *E. coli*). Diese Keime sind überwiegend für die Auslösung der Reisediarrhö bei Personen, die in mediterrane Länder oder tropische und subtropische Regionen reisen, verantwortlich.

#### Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit, Dosierung und Sicherheit von Rifaximin in Kindern unter 12 Jahren wie auch bei Jugendlichen wurden nicht hinreichend belegt.

Die Literatursuche ergab 9 Studien zur Wirksamkeit in der pädiatrischen Population, welche 371 Kinder umfassten, wovon 233 Kinder Rifaximin erhielten. Die Mehrheit der einbezogenen Kinder war älter als 2 Jahre. Das Charakteristikum aller Studien war Diarrhö bakteriellen Ursprungs (vor, während oder nach der Behandlung untersucht).

Die Daten (der einzelnen Studien und einer Meta-Analyse) zeigen einen positiven Trend hinsichtlich der Wirksamkeit von Rifaximin bei bestimmten Zuständen (akute Diarrhöen (hauptsächlich rezidivierend), ausgelöst durch identifizierte oder vermutete nicht-invasive Rifaximin-sensitive Bakterien wie *Escherichia coli*).

Die am häufigsten verwendete Dosierung bei Kindern zwischen 2 und 12 Jahren in diesen begrenzten Studien mit wenigen Patienten lag im Bereich von 20-30 mg/kg/Tag in 2 bis 4 Einzelgaben (siehe auch Abschnitt 4.2).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Studien zur Pharmakokinetik bei Ratten, Hunden und Menschen haben gezeigt, dass bei oraler Anwendung von Rifaximin praktisch keine Resorption stattfindet (weniger als 1%). Nach Verabreichung therapeutischer Dosen von Rifaximin zeigten sich bei gesunden Freiwilligen sowie bei Patienten mit Schädigungen der Darmschleimhaut (entzündliche Darmerkrankung) minimale Plasmaspiegel (weniger als 10 ng/ml). Die klinisch nicht relevante systemische Resorption von Rifaximin ist sowohl im nüchternen Zustand zu beobachten als auch bei Verabreichung innerhalb von 30 Minuten nach einem fettreichen Frühstück. Vergleichende pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass manche andere polymorphen Formen von Rifaximin zu einem deutlich höheren Ausmaß resorbiert werden als die polymorphe Form α.

### Verteilung

Nahezu das gesamte oral verabreichte Rifaximin ist im Gastrointestinaltrakt verfügbar, wo es eine hohe Konzentration erreicht. Der zu vernachlässigende Anteil von Rifaximin, der resorbiert wird, bindet sich mäßig an menschliche Plasmaproteine. *In-vivo* war das mittlere Proteinbindungsverhältnis gering, 67,5 % bei gesunden Probanden und 62 % bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, die mit Rifaximin behandelt wurden.

Es wurde kein Zusammenhang zu den verschiedenen Stadien der Leberschädigung festgestellt.

### Biotransformation

Durch Analyse von Stuhlproben konnte nachgewiesen werden, dass Rifaximin als intaktes Molekül in den Faeces auffindbar ist. Dies legt nahe, dass Rifaximin während seiner Passage durch den Gastrointestinaltrakt weder abgebaut noch metabolisiert wird. In einer Studie mit radioaktiv markiertem Rifaximin beträgt die Wiederfindungsrate von unverändertem Rifaximin 0,025 % der verabreichten Dosis, während <0,01 % der Dosis als 25-Desacetylifaximin wiedergefunden wurde, dem einzigen Metaboliten von Rifaximin, der beim Menschen entdeckt wurde.

### Elimination

Die durchschnittliche Rifaximin-Konzentration im Stuhl lag während der 3 täglichen Einnahme einer Einzeldosis von 400 mg bei 670 µg /ml.

Eine unter Verwendung eines radioaktiv markierten Präparates durchgeführte Studie zeigte, dass die Ausscheidung von <sup>14</sup>C-Rifaximin beinahe ausschließlich und vollständig in den Faeces erfolgt (96,9 % der verabreichten Menge).

Die Wiederfindungsrate von <sup>14</sup>C-Rifaximin (unverändertes Rifaximin inklusive seiner Metabolite) im Urin beträgt höchstens 0,4% der verabreichten Dosis.

### Linearität/Nicht-Linearität

Die Resorptionsrate und die Höhe der systemischen Exposition des Menschen gegenüber Rifaximin scheint durch eine nicht-lineare (dosisabhängige) Kinetik charakterisiert zu sein, die möglicherweise gleichbedeutend ist mit einer löslichkeitsabhängigen Resorption von Rifaximin. Aufgrund der niedrigen Resorption von Rifaximin haben diese Resultate keine klinische Relevanz.

### Besondere Populationen

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Keine klinischen Daten zur Anwendung von Rifaximin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.

Leberfunktionsstörungen

Klinische Daten, die für Patienten mit Leberfunktionsstörungen vorliegen, zeigen eine höhere systemische Exposition als bei gesunden Probanden.

Die systemische Exposition von Rifaximin war in den Patienten mit milder (Child-Pugh A), moderater (Child-Pugh B) und schwerer (Child-Pugh C) Leberschädigung 10-, 13- und 20-fach höher als bei gesunden Probanden. Der Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Rifaximin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollte im Kontext der lokalen gastrointestinalen Wirkweise von Rifaximin und der geringen systemischen Bioverfügbarkeit sowie der verfügbaren Sicherheitsdaten für Rifaximin bei Patienten mit Leberzirrhose bewertet werden. Eine Anpassung der Dosierung ist nicht zu empfehlen, da Rifaximin lokal wirkt.

#### Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Rifaximin wurde bei Kindern und Jugendlichen jeglichen Alters nicht untersucht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinische Daten ergeben auf Basis konventioneller Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung, zur Genotoxizität und karzinogenem Potenzial kein besonderes Risikopotenzial für die Anwendung am Menschen.

In einer embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten wurde eine leichte und vorübergehende Verzögerung der Knochenentwicklung bei 300 mg/kg/Tag beobachtet, die aber die normale Entwicklung der Nachkommen insgesamt nicht beeinflusste. Bei Kaninchen wurde ein Anstieg der Häufigkeit von Skelett-Veränderungen nach der oralen Verabreichung von Rifaximin während der Schwangerschaft beobachtet.

Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist unklar.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz  
Glyceroldistearat (Ph. Eur.)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Talkum  
Mikrokristalline Cellulose  
Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Natriumedetat (Ph. Eur.)  
Propylenglycol  
Eisen(III)-oxid (E 172)

### **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**

PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackung für 12 Filmtabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

57595.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

15.01.2008

## **10. STAND DER INFORMATION**

12/2024



## 11. Verkaufsabgrenzung

verschreibungspflichtig