

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Colidimin 200 mg/10 ml – Granulat für orale Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

10 ml gebrauchsfertige Suspension enthält 200 mg Rifaximin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 2,88 g Saccharose, 12,85 mg Natrium, 6 mg Natriumbenzoat pro 10 ml Suspension.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Aussehen: orangefarbenes Granulat mit Geruch und Geschmack der wilden Schwarzkirsche.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Kausale Behandlung von Erkrankungen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die durch Rifaximin-sensitive Bakterien im Gastrointestinaltrakt verursacht, bzw. mitverursacht werden, wie:
 - unkomplizierte Divertikelerkrankungen,
 - hepatische Enzephalopathie,
 - pseudomembranöse Kolitis durch *Clostridioides difficile*,
 - bakterielles Überwucherungs-Syndrom,
 - Reisediarrhö verursacht durch nicht-invasive enteropathogene Bakterien,
- Präoperative Darmdekontamination,

insbesondere bei Patienten die Probleme beim Schlucken von Tabletten haben.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

Die orale Suspension eignet sich insbesondere für Patienten, die Probleme beim Schlucken von Tabletten haben. In vielen Fällen eignen sich die 200 mg bzw. 400 mg Filmtabletten besser.

- *Reisediarrhö:*
 - Bis zu 800 mg Rifaximin täglich:
 - 3 mal täglich 10 ml orale Suspension oder
 - 2 mal täglich 20 ml orale Suspension

- *Pseudomembranöse Kolitis durch Clostridioides difficile:*
1200 mg Rifaximin täglich, verteilt auf 3 Einzeldosen:
3 mal täglich 20 ml orale Suspension
- *Unkomplizierte Divertikelerkrankungen, präoperative Darmdekontaminationen:*
Pro Behandlungszyklus 800 mg Rifaximin täglich, verteilt auf 2 Einzeldosen:
2 mal täglich 20 ml orale Suspension
- *Hepatische Enzephalopathie:*
Pro Behandlungszyklus 1200 mg Rifaximin täglich, verteilt auf 3 Einzeldosen:
3 mal täglich 20 ml orale Suspension
- *Bakterielles Überwucherungs-Syndrom:*
Pro Behandlungszyklus 800 bis 1200 mg Rifaximin täglich, verteilt auf 2 - 3 Einzeldosen:
2 - 3 mal täglich 20 ml orale Suspension

Kinder bis 12 Jahre

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Colidimin bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Zurzeit vorliegende Daten werden im Abschnitt 5.1. beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Zubereitung der Suspension erfolgt durch den Arzt oder Apotheker.

Anweisungen zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die fertige Suspension soll mit ausreichend Flüssigkeit morgens und abends, bzw. morgens, mittags und abends eingenommen werden. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Dauer der Anwendung

- *Reisediarrhö:*
Soweit ärztlich nicht anders verordnet, darf die Behandlungsdauer bei Reisediarrhö 3 Tage nicht überschreiten.
- *Präoperative Darmdekontamination:*
Die Behandlungsdauer darf im Allgemeinen 7 Tage nicht überschreiten.
- *Pseudomembranöse Kolitis durch Clostridioides difficile:*
Die Behandlungsdauer darf im Allgemeinen 14 Tage nicht überschreiten.
- *Unkomplizierte Divertikelerkrankungen, hepatische Enzephalopathie, bakterielles Überwucherungs-Syndrom:*
Die Dauer eines Behandlungszyklus darf im Allgemeinen 7 – 10 Tage nicht überschreiten. Zur Akutbehandlung ist ein einmaliger Behandlungszyklus ausreichend.
Zur Erhaltungsbehandlung wird ein Zyklus pro Monat durchgeführt.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen:

Für Patienten mit Leberinsuffizienz ist keine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

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

Ältere Patienten:

Es ist keine Dosisanpassung nötig.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere Hautreaktionen

Schwere kutane Nebenwirkungen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN), welche lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Rifaximin berichtet [Häufigkeit unbekannt].

Die meisten dieser Fälle wurden bei Patienten mit Lebererkrankungen (wie etwa Leberzirrhose oder Hepatitis) gemeldet.

Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome informiert und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Rifaximin sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden (soweit erforderlich). Wenn der Patient bei der Anwendung von Rifaximin eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder TEN entwickelt hat, darf die Behandlung mit Rifaximin bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Während einer längeren Behandlungsdauer mit hohen Dosen oder bei bestehender Verletzung der Darmschleimhaut kann es zur Resorption geringer Mengen von Rifaximin (weniger als 0,4 %) und zu einer rötlichen Verfärbung des Urins kommen. Dies beruht auf der Farbe des Wirkstoffes, der wie die der meisten Rifamycin-Antibiotika rot-orange ist.

Wegen der geringen Resorption (siehe Abschnitt 5.2) ist Colidimin nicht zur Behandlung von systemischen Infektionen bzw. invasiven Schleimhaut-Infektionen des Darms geeignet. Die Anwendung Rifaximins bei Patienten mit komplizierter Diarrhö mit Fieber oder blutigen Stühlen ist nicht zu empfehlen. Bei Andauern der Diarrhö-Symptome länger als 24 bis 48 Stunden ist die Einnahme von Colidimin auszusetzen und ein Therapiewechsel zu erwägen.

Klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass Rifaximin bei der Behandlung von Infektionen durch invasive Darmpathogene wie *Campylobacter jejuni*, *Shigella* spp. oder *Salmonella* spp. nicht wirksam ist.

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

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

Bei Patienten, die eine Erhaltungstherapie mit Warfarin erhielten und denen Rifaximin verordnet wurde, wurden sowohl Erhöhungen als auch Verminderungen 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 bei Absetzen 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).

Dieses Arzneimittel enthält 25,7 mg Natrium pro 20 ml, entsprechend 1,3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Colidimin 200 mg/10 ml - Granulat für orale Suspension enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Hinweis für Diabetiker:

Bei Diabetikern ist der Zuckergehalt des Granulates (2,88 g Saccharose/10 ml Suspension) zu berücksichtigen.

Dieses Arzneimittel enthält Natriumbenzoat (E211). Benzoesäure kann einen Ikterus bei Neugeborenen (im Alter von bis zu 4 Wochen) verstärken.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da die Resorption von oral verabreichtem Rifaximin über den Magen-Darm-Trakt vernachlässigbar ist (weniger als 0,4 %), sind im Allgemeinen nur geringe Probleme auf Grund systemischer pharmakologischer Wechselwirkungen zu erwarten.

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 angewandeter CYP3A4-Substrate (z.B. Warfarin, Antiepileptika, Antiarrhythmika, orale Kontrazeptiva) vermindert.

Bei Patienten, die eine Erhaltungstherapie mit Warfarin erhielten und denen Rifaximin verordnet wurde, wurden sowohl Erhöhungen als auch Verminderungen der INR (International Normalized Ratio) beobachtet. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung notwendig ist, muss die INR zu Beginn und bei Absetzen der Behandlung mit Rifaximin engmaschig überwacht werden. Unter Umständen muss die Dosis der oralen Antikoagulantien angepasst werden.

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 einer Einzeldosis von Cyclosporin (600 mg), einem stark wirksamen P-Glykoprotein-Hemmer, mit einer Einzeldosis Rifaximin (550 mg) zu einem 83-fachen bzw. 124-fachen Anstieg der durchschnittlichen Rifaximin- C_{max} bzw. AUC_∞. Die klinische Bedeutung 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).

Bei Gabe von Aktivkohle darf Colidimin frühestens 2 Stunden nach deren Verabreichung eingenommen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Rifaximin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigten einen vorübergehenden Effekt auf Ossifikation und Skelettveränderungen am Fötus (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Colidimin während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rifaximin/Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Schwere kutane Nebenwirkungen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN), wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Rifaximin berichtet.

Die meisten dieser Fälle wurden bei Patienten mit Lebererkrankungen (wie etwa Leberzirrhose oder Hepatitis) gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Studien

In doppelblinden, kontrollierten klinischen oder klinisch-pharmakologischen Studien wurde Rifaximin gegen Placebo oder andere Antibiotika geprüft, wodurch sich eine Quantifizierung von Sicherheitsdaten ergab.

Hinweis: Die Mehrzahl der aufgeführten Nebenwirkungen (besonders die gastrointestinalen) können auch als Symptome der zu behandelnden Grunderkrankung auftreten und wurden in klinischen Studien in gleicher Frequenz auch bei Patienten beobachtet, die mit Placebo behandelt wurden.

Erfahrungen nach Markteinführung

Einige Nebenwirkungen, deren Frequenz nicht bekannt ist, wurden nach Markteinführung beobachtet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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)	
	Häufigkeit der Nebenwirkungen		
Systemorganklassen MedDRA;	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt

Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candidiasis, Herpes simplex, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege	<i>Clostridioides</i> -Infektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphozytose, Monozytose, Neutropenie	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitverminderung, Dehydratation	
Psychiatrische Erkrankungen		Alpträume, depressive Verstimmung, Schlaflosigkeit, Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Hypoästhesie, Migräne, Schläfrigkeit, Parästhesie, Sinusitis-Kopfschmerz	Präsynkope
Augenerkrankungen		Diplopie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Ohrenscherzen, Vertigo	
Herzerkrankungen		Palpitationen	
Gefäßerkrankungen		Erhöhter Blutdruck, Hitzewallungen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, trockener Rachen, Dyspnoe, verstopfte oder rinnende Nase, Schmerzen im Mund-Rachenraum	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Verstopfung, Stuhldrang, Diarrhö, Flatulenz, abdominale Aufblähung, Übelkeit, Erbrechen, Tenesmen	Oberbauchbeschwerden, trockene Lippen, Dyspepsie, Geschmacksstörungen, Darmmotilitätsstörungen, harter Stuhl, Meläna, schleimiger Stuhl	
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	Veränderte Leberwerte

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hautausschlag, Exantheme, Sonnenbrand (jedoch nicht im Sinne einer generellen Photosensitivität)	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Angioödem, Dermatitis, exfoliative Dermatitis, Ekzem, Erythem, Pruritus, Purpura, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Muskelschwäche, Myalgie, Nackenschmerzen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie, Glucosurie, Pollakisurie, Polyurie, Proteinurie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Polymenorrhoe	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Asthenie, Kältegefühl, kalter Schweiß, übermäßige Schweißproduktion, grippeähnliche Symptome, periphere Ödeme, Schmerzen und Missempfindungen	
Untersuchungen			INR-Wert Veränderungen

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bisher sind keine Fälle von klinisch relevanten Überdosierungen von Rifaximin bekannt geworden. In klinischen Studien wurden Dosen von maximal 2400 mg/d über 5 Tage ohne besondere Risiken angewendet.

Für den Fall einer versehentlichen Überdosierung wird eine symptomatische Behandlung und unterstützende Versorgung vorgeschlagen

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Colidimin 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: Antidiarrhoika und Intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva, Intestinale Antiinfektiva, Antibiotika (Rifaximin).

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.

Rifaximin hat ein breites antimikrobielles Spektrum gegenüber den meisten grampositiven und gramnegativen, aeroben und anaeroben Bakterien.

Aufgrund der äußerst geringen Resorption im Gastrointestinaltrakt ist Rifaximin in seiner polymorphen Form α lokal im intestinalen Lumen wirksam, jedoch klinisch nicht wirksam gegen invasive Erreger, obwohl sich diese Bakterien in vitro als sensitiv erweisen.

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.

Im Allgemeinen kann die Häufigkeit einer Resistenz für bestimmte Spezies geografisch und zeitlich variieren. Deshalb sind lokale Informationen zur Resistenzlage wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen. Wie bei allen Antibiotika muss gegebenenfalls ein Experte zu Rate gezogen werden, wenn eine lokale Resistenz so häufig auftritt, dass die Sinnhaftigkeit einer Anwendung von Rifaximin bei einigen Arten von Infektionen zumindest fraglich erscheint.

Empfindlichkeit

Rifaximin ist ein antibakterielles Mittel, das nicht resorbiert wird. Mit *In-vitro*-Tests lässt sich die Sensitivität oder Resistenz von Bakterien gegen Rifaximin nicht zuverlässig nachweisen. Derzeit liegen zur Festlegung eines klinischen Breakpoints für Sensitivitätstests nicht genügend Daten vor.

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 (Enteroaggregative E. coli), Salmonella spp., Shigella spp., Non-Vibrio cholerae, Plesiomonas spp., Aeromonas spp., Campylobacter spp. Die MHK90 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.

Topische Wirksamkeit

Die Resorption von oral verabreichtem Rifaximin über den Magen-Darmtrakt ist vernachlässigbar (weniger als 0,4 %). Daher wirkt Rifaximin nur lokal im Darm, wo bei der Einnahme der üblichen Dosierungen sehr hohe Konzentrationen erreicht werden können, die signifikant höher sind als die MICs (minimal inhibitors concentrations) für die getesteten Enteropathogene (nach 3 Tagen Therapie mit einer täglichen Dosis von 800 mg werden fäkale Konzentrationen von 4000-8000 µg/g Faeces erreicht).

Kinder

Die Wirksamkeit, Dosierung und Sicherheit von Rifaximin bei Kindern jünger als 12 Jahre 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 Meta-Analysen) 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 wenig Patienten lag im Bereich von 20-30 mg/kg/Tag in 2 bis 4 Einzelgaben (siehe auch Abschnitt 4.2).

Sonstiges

Das breite antibakterielle Spektrum von Rifaximin ermöglicht die effiziente Reduktion großer Mengen von im Darm lebenden Bakterien. Dadurch vermindert sich auch die bakterielle Produktion von Ammoniak und anderen toxischen Substanzen, die bei schweren Leberschäden mit eingeschränkter Entgiftungsaktivität an der Pathogenese und Symptomatologie der hepatoportalen Enzephalopathie beteiligt sind.

Hinweise auf die Induktion einer nekrotisierenden Enterocolitis liegen nicht vor. Obwohl Mycobacterium tuberculosis in-vitro sensitiv gegenüber Rifaximin ist, hat oral eingenommenes Rifaximin in-vivo auf Grund seiner fehlenden systemischen Verfügbarkeit praktisch keine Wirkung bei der Behandlung der Tuberkulose. Aus demselben Grund wird das Risiko der Induktion einer Kreuzresistenz gegenüber Rifampicin als äußerst gering eingeschätzt.

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 0,4 %).

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 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 verabreicht wurde.

Biotransformation:

Rifaximin wird kaum metabolisiert. 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:

Rifaximin wird primär unverändert über die Faeces ausgeschieden. Die Gesamtmenge von Rifaximin, die mit dem Urin ausgeschieden wird, übersteigt 0,4 % der verabreichten Dosis nicht.

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.

Besondere Populationen:

Zur Anwendung von Rifaximin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen liegen keine klinischen Daten vor.

Klinische Daten für Patienten mit Leberfunktionsstörung zeigen eine höhere systemische Exposition als bei gesunden Probanden.

Auf Grund der vorhandenen Daten zur Unbedenklichkeit und der lokalen Wirkung wird keine Anpassung der Dosis empfohlen.

Kinder

Die Pharmakokinetik von Rifaximin bei diversen pädiatrischen Altersgruppen wurde nicht untersucht.

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 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. Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose

Croscarmellose-Natrium

Pektin

weißer Ton

Saccharin-Natrium

Natriumbenzoat (E 211)

Saccharose

Schwarzkirschen-Aroma: naturidentische Aromastoffe, natürliche Aromaextrakte, natürliche Aromastoffe, künstliche Aromastoffe,

Gummi arabicum (E414) 90%,
BHA (E320) 0,03%

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Fertige Suspension: 14 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Granulat: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Gebrauchsfertige Suspension. Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche III.

Aluminium-Verschluss mit weißer Innenbeschichtung aus Polyethylen (PE).

24,378 g Granulat (enthält 1,2 g Rifaximin) für 60 ml gebrauchsfertige Suspension.

Durchsichtiger graduierter Messbecher aus Polystyrol für 5, 10 oder 15 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung hat durch den Arzt oder Apotheker zu erfolgen.

Zubereitung der Suspension

Zur Herstellung der Suspension Flasche öffnen, bis zur Markierung mit kaltem Wasser auffüllen und gut schütteln. Weiteres Wasser hinzugeben, bis die Markierung erneut erreicht ist. Die nun hell-orangefarbene Suspension mit dem Geruch und Geschmack der wilden Schwarzkirsche ist jetzt gebrauchsfertig.

Die Konzentration an Rifaximin in der angesetzten Suspension beträgt 100 mg pro 5 ml.

Vor jedem Gebrauch gut schütteln.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gebro Pharma GmbH

6391 Fieberbrunn

Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-26074

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Oktober 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Mai 2011

10. STAND DER INFORMATION

11/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.