

 27. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Xifaxan, filmovertrukne tabletter 550 mg**

**0. D.SP.NR.**

 25280

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Xifaxan

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver filmovertrukket tablet indeholder 550 mg rifaximin.

Hjælpestoffer:

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukket tablet.

Lyserøde, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter, der måler 10 mm x 19 mm, og som er præget med 'RX' på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Xifaxan er indiceret til reduktion af recidiv af manifest hepatisk encefalopati hos patienter ≥18 år (se pkt. 5.1).

Behandlingen skal ske under iagttagelse af officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

 Dosering

Anbefalet dosis: 550 mg to gange dagligt ved langtidsbehandling til reduktion af recidiv af manifest hepatisk encefalopati (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).

I det pivotale studie anvendte 91 % af patienterne samtidig lactulose (se pkt. 5.1).

Xifaxan kan tages med eller uden mad.

*Pædiatrisk population*

Xifaxans sikkerhed og virkning hos børn op til 18 år er ikke klarlagt.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig, eftersom data for sikkerhed og virkning af Xifaxan ikke viste forskel mellem ældre og yngre patienter.

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med leverinsufficiens (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

Selvom der ikke forventes dosisjustering, bør forsigtighed udvises hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Administration

Oralt med et glas vand.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for rifaximin, rifamycin-derivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Tilfælde af tarmobstruktion.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Svære hudreaktioner

Svære kutane bivirkninger (SCAR) herunder: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller fatale, er blevet rapporteret (hyppighed ikke kendt) i forbindelse med behandling med rifaximin. På tidspunktet for ordination bør patienterne informeres om tegn og symptomer og monitoreres nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer på sådanne reaktioner, skal rifaximin straks seponeres, og en alternativ behandling bør overvejes (efter behov). Hvis patienten har udviklet en alvorlig reaktion såsom SJS eller TEN ved brug af rifaximin, må behandling med rifaximin ikke genoptages hos denne patient på noget tidspunkt.

 *Clostridium difficile*-associeret diarré (CDAD) er rapporteret ved brug af næsten alle antibakterielle midler, herunder rifaximin. En potentiel forbindelse mellem rifaximinbehandling og CDAD og pseudomembranøs colitis (PMC) kan ikke udelukkes.

På grund af manglende data og risikoen for svær nedbrydning af tarmfloraen med ukendte følger frarådes samtidig administration af rifaximin og andre rifamyciner.

Patienter bør informeres om, at rifaximin på trods af den ubetydelige absorption af lægemidlet (mindre end 1 %) kan forårsage en rødlig misfarvning af urinen ligesom alle andre rifamycinderivater.

Nedsat leverfunktion: Der skal udvises forsigtighed ved brug hos patienter med svær (Child-Pugh C) nedsat leverfunktion og hos patienter med MELD (Model for End-Stage Liver Disease)-score >25 (se pkt. 5.2).

Der bør udvises forsigtighed ved behov for samtidig brug af rifaximin og en P-glycoproteinhæmmer såsom cyclosporin (se pkt. 4.5).

Både stigninger og fald i INR (i nogle tilfælde med blødninger) har været rapporteret efter ordination af rifaximin til patienter i behandling warfarin. Hvis samtidig administration er nødvendig, bør INR monitoreres nøje ved behandlingsstart eller seponering af rifaximin. Dosisjustering af antikoagulantia kan være nødvendig for at opretholde det ønskede niveau af antikoagulation (se pkt. 4.5).

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Der er ingen erfaring med administration af rifaximin hos personer, der tager andre rifamycinbaserede antibakterielle midler mod systemisk bakteriel infektion.

*In vitro*-data har vist, at rifaximin ikke hæmmer de største cytokrom P450 (CYP)-lægemiddelmetaboliserende enzymer (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4). I *in vitro*-induktionsstudier inducerede rifaximin ikke CYP 1A2 og CYP 2B6, men inducerede svagt CYP 3A4.

I kliniske interaktionsstudier med raske studiedeltagere blev det påvist, at rifaximin ikke signifikant påvirker CYP 3A4-substraternes farmakokinetik, men det kan dog ikke udelukkes, at rifaximin kan reducere eksponeringen for samtidigt administrerede CYP 3A4-substrater (f.eks. warfarin, antiepileptika, antiarytmika,orale antikonceptionsmidler) hos patienter med nedsat leverfunktion på grund af den højere systemiske eksponering i forhold til raske studiepersoner.

Både stigninger og fald i INR har været rapporteret efter ordination af rifaximin til patienter i behandling warfarin. Hvis samtidig administration er nødvendig, bør INR monitoreres nøje ved behandlingsstart og seponering af rifaximin. Dosisjustering af orale antikoagulantia kan være nødvendig.

Et *in vitro*-studie tyder på, at rifaximin er et moderat substrat af P-glykoprotein (P-gp) og metaboliseres af CYP 3A4. Det er ukendt, om samtidige lægemidler, der hæmmer CYP 3A4, kan øge den systemiske eksponering for rifaximin.

Hos raske studiepersoner resulterede samtidig administration af en enkeltdosis cyclosporin (600 mg), en potent P-glycoproteinhæmmer, og en enkeltdosis rifaximin (550 mg) i en stigning på hhv. 83 og 124 gange middelværdien af Cmax og AUC∞ for rifaximin. Den kliniske betydning af denne øgede systemiske eksponering er ukendt.

Potentialet for interaktioner mellem lægemidler på transportersystem-niveau er evalueret *in vitro*, og disse studier tyder på, at en klinisk interaktion mellem rifaximin og andre stoffer, der undergår effluks via P-gp og andre transportproteiner, er usandsynlig (MRP2, MRP4, BCRP og BSEP).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

 Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af rifaximin til gravide kvinder.

Dyrestudier har påvist forbigående virkninger på knogledannelse og skeletale variationer hos fostre (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld frarådes anvendelse af rifaximin under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om rifaximin eller dets metabolitter udskilles i modermælk.

En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med rifaximin skal ophøre, idet fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen tages i betragtning.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår mænds og kvinders fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Svimmelhed er rapporteret i kliniske kontrollerede studier. Rifaximin påvirker dog kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen:

Der er blevet rapporteret svære kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), i forbindelse med behandling med rifaximin (se pkt. 4.4).

 Kliniske studier:

Sikkerheden ved rifaximin hos patienter i remission efter hepatisk encefalopati er undersøgt i to studier, et randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret fase 3-studie RFHE3001, og et åbent langtidsstudie RFHE3002.

I studie RFHE3001 sammenlignedes 140 patienter behandlet med rifaximin (550 mg to gange dagligt i 6 mdr.) med 159 patienter behandlet med placebo, mens 322 patienter blev behandlet i studie RFHE3002, hvoraf 152 kom fra RFHE3001-studiet, med rifaximin 550 mg to gange dagligt i 12 måneder (66 % af patienterne) og i 24 måneder (39 % af patienterne), hvilket gav en median eksponering på 512,5 dage.

Derudover blev 152 patienter med hepatisk encefalopati behandlet i tre understøttende studier med varierende doser rifaximin fra 600 mg til 2.400 mg pr. dag i op til 14 dage.

Alle uønskede hændelser, der forekom hos patienter behandlet med rifaximin med en incidens ≥5 % og en højere incidens (≥1 %) end placebo-patienter i RFHE3001-studiet, er opstillet i den følgende tabel.

**Tabel 1**:Uønskede hændelser, der forekom hos ≥5 % af patienterne, der fik rifaximin, og med en højere incidens end placebo i RFHE3001.

| **MedDRA****Systemorganklasse** | **Hændelse** | **Placebo****N = 159****n %** | **Rifaximin****N = 140****n %** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** | Anæmi | 6 | 3,8 | 11  | 7,9 |
| **Mave-tarm-kanalen** | Ascites | 15 | 9,4 | 16 | 11,4 |
| Kvalme  | 21 | 13,2 | 20 | 14,3 |
| Smerte i øvre bughule | 8  | 5,0 | 9 | 6,4 |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Perifert ødem | 13 | 8,2 | 21 | 15,0 |
| Pyreksi | 5  | 3,1 | 9  | 6,4 |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Muskelspasmer | 11  | 6,9 | 13  | 9,3 |
|  | Artralgi | 4  | 2,5 | 9  | 6,4 |
| **Nervesystemet** | Svimmelhed | 13 | 8,2 | 18 | 12,9 |
| **Psykiske forstyrrelser** | Depression | 8 | 5,0 | 10 | 7,1 |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Dyspnø | 7 | 4,4 | 9 | 6,4 |
| **Hud og subkutane væv** | Kløe | 10 | 6,3 | 13 | 9,3 |
| Udslæt | 6 | 3,8 | 7 | 5,0 |

Tabel 2 viser de uønskede hændelser, der blev observeret i det placebokontrollerede studie RFHE3001, langtidsstudiet RFHE3002 og fra erfaring efter markedsføring, opstillet efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed.

Hyppigheden defineres som følger:

Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opført efter faldende grad af alvorlighed.

**Tabel 2**: Bivirkninger opstillet efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed:

| **MedDRA-systemorgan-klasse** | **Almindelig**  | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Clostridium-infektion, urinvejsinfektion, candidiasis | Lungebetændelse, cellulitis, infektion i de øvre luftveje, rhinitis  |  |
| **Blod og lymfesystem** |  | Anæmi |  | Trombocytopeni |
| **Immunsystemet** |  |  |  | Anafylaktiske reaktioner, angioødem, overfølsomhed |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Anoreksi, hyperkaliæmi  | Dehydrering |  |
| **Psykiske forstyrrelser** | Depression | Konfusion, angst, hypersomnia, søvnløshed |  |  |
| **Nervesystemet** | Svimmelhed, hovedpine | Balanceforstyrrelser, amnesi, kramper, opmærksomhedsforstyrrelser, hypoæstesi, hukommelsessvigt  |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Hedeture | Hypertension, hypotension | Præsynkope, synkope |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Dyspnø | Pleuraeffusion | Kronisk obstruktiv lungesygdom  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Smerter i den øvre del af maven, oppustethed, diarré, kvalme, opkastning, ascites  | Mavesmerter, øsofageale varice blødninger, mundtørhed, maveubehag  | Forstoppelse |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  | Anomale leverfunktionstest |
| **Hud og subkutane væv** | Udslæt, pruritus |  |  | Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), dermatitis, eksem |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Muskelspasmer, artralgi | Myalgi  | Rygsmerter |  |
| **Nyrer og urinveje** |  | Dysuri, pollakisuri | Proteinuri |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** | Perifert ødem  | Ødem, pyreksi  | Asteni |  |
| **Undersøgelser** |  |  |  | Anomale INR-værdier |
| **Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer** |  | Fald | Blå mærker, proceduresmerter |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

I kliniske studier med patienter, som led af rejsediarré, blev doser på op til 1.800 mg/dag tolereret uden nogen svære kliniske tegn. Selv hos patienter/studiepersoner med normal bakterieflora medførte rifaximin i doser på op til 2.400 mg/dag i 7 dage ikke nogen relevante kliniske symptomer relateret til den høje dosis.

I tilfælde af utilsigtet overdosering skal der sættes ind med symptomatisk og understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

Xifaxan indeholder rifaximin (4-desoxy-4’methylpyridin (1’,2’-1,2) imidazo (5,4-c) rifamycin SV) i den polymorfe form α.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Intestinale antiinfectiva, antibiotika. ATC-kode: A07AA11.

 Virkningsmekanisme

Rifaximin er et antibakterielt stof, der hører til rifamycin-klassen, og som irreversibelt binder beta-subenheden i det bakterielle enzym DNA-afhængig RNA-polymerase og derfor hæmmer bakteriel RNA-syntese.

Rifaximin har et bredt antimikrobielt spektrum mod de fleste grampositive og -negative, aerobe og anaerobe bakterier, herunder ammoniumproducerende arter. Rifaximin kan hæmme delingen af urinstof-deaminerende bakterier, hvorved produktionen af ammonium og andre stoffer, der menes at være vigtige for hepatisk encefalopatis patogenese, reduceres.

Resistensmekanisme

Udvikling af resistens mod rifaximin er primært en reversibel kromosomal ét-trinsforandring i rpoB-genet, der koder den bakterielle RNA-polymerase.

I kliniske studier, hvor man undersøgte forandringer i tarmfloraens følsomhed hos patienter med rejsediarré, var det ikke muligt at påvise fremkomst af lægemiddelresistente grampositive (f.eks. *enterococci*) og -negative (*E. coli*) organismer i en tredages behandling med rifaximin.

Udvikling af resistens i den normale bakterielle tarmflora blev undersøgt ved at give gentagne høje doser af rifaximin til raske frivillige og patienter med inflammatorisk tarmsygdom. Der udvikledes stammer med resistens, men de var ustabile og koloniserede ikke i mave-tarm-kanalen, ligesom de heller ikke erstattede rifaximin-følsomme stammer. Ved behandlingsophør forsvandt de resistente stammer hurtigt.

Eksperimentelle og kliniske data antyder, at rifampicinresistens ikke vil udvikles hos patienter med stammerne *Mycobacterium tuberculosis* eller *Neisseria meningitidis* i behandling med rifaximin.

Følsomhed

Rifaximin er et ikke-absorberet antibakterielt stof. *In vitro*-følsomhedstest kan ikke anvendes til pålideligt at fastslå bakteriers følsomhed eller resistens over for rifaximin. Der er aktuelt ikke tilstrækkelige data tilgængelige til at støtte fastlæggelsen af et klinisk breakpoint for følsomhedstest.

Rifaximin er blevet undersøgt *in vitro* på adskillige patogener, herunder ammoniumproducerende bakterier såsom *Escherichia coli* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacteriaceae og* *Bacteroides* spp. Som følge af den meget lave absorption fra mave-tarm-kanalen er rifaximin ikke klinisk effektiv mod invasive patogener, selvom disse bakterier er følsomme *in vitro*.

Klinisk virkning

Virkningen af og sikkerheden ved rifaximin 550 mg to gange dagligt hos voksne patienter i remission fra hepatisk encefalopati blev undersøgt i et pivotal, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie over seks måneder (RFHE3001).

299 studiepersoner blev randomiseret til behandling med rifaximin 550 mg to gange dagligt (n = 140) eller placebo (n = 159) i 6 måneder. I det pivotalt studie blev 91 % af studiepersonerne i begge grupper samtidigt behandlet med lactulose. Ingen patienter med en MELD-score >25 blev inkluderet.

Den primære effektparameter var tid til første gennembrud af manifest hepatisk encefalopati, og patienterne blev trukket ud efter et sådant gennembrud. Et gennembrud af manifest hepatisk encefalopati blev defineret som en markant nedgang i neurologisk funktion og en forøgelse af Conn-score til grad ≥ 2. For patienter med en eksisterende Conn-score på 0, blev et gennembrud af manifest hepatisk encefalopati defineret som en forøgelse af Conn-score til 1 og asterixis grad med 1.

31 ud af 140 studiepersoner (22 %) i rifaximingruppen og 73 ud af 159 (46 %) studiepersoner i placebogruppen oplevede et gennembrud af manifest hepatisk encefalopati i løbet af de 6 måneder. Sammenlignet med placebo mindskede rifaximin risikoen for hepatisk encefalopati med 58 % (p <0,0001) og risikoen for hospitalsindlæggelse relateret til hepatisk encefalopati med 50 % (p <0,013).

Sikkerheden ved og tolerabiliteten over for rifaximin indtaget over længere tid blev evalueret ved 2 gange daglig administration af rifaximin 550 mg i mindst 24 måneder hos 322 studiepersoner i remission fra hepatisk encefalopati i RFHE3002-studiet. 152 studiepersoner skiftede over fra RFHE3001 (70 fra rifaximingruppen og 82 fra placebogruppen), og 170 studiepersoner var nye. 88 % af patienterne fik samtidig lactulose.

Behandling med rifaximin i op til 24 måneder (det åbne forlængelsesstudie RFHE3002) medførte ikke tab af virkning med hensyn til beskyttelse mod gennembrud af manifest hepatisk encefalopati og reduktion i antallet af indlæggelser. Analyser af tiden til første gennembrud af manifest hepatisk encefalopati viste fastholdelse af remission over længere tid i begge patientgrupper, dvs. både hos nye patienter og patienter, der fortsatte på rifaximin.

Kombinationsbehandling med rifaximin og lactulose viste en statistisk signifikant reduktion i mortalitet hos HE-patienter sammenlignet med behandling med lactulose alene i et systematisk review og meta-analyse af fire randomiserede studier samt tre observations-studier der involverede 1822 patienter (risikoreduktion (RD) -0,11, 95 % CI -0,19 til 0,03, P=0,009). Yderligere følsomhedsanalyser bekræftede resultaterne. Specielt demonstrerede en samlet analyse af to randomiserede studieforsøg, der involverede 320 patienter i behandling i op til 10 dage samt opfølgning under indlæggelse, et statistisk signifikant fald i mortalitet (RD -0,22 95 % CI -0,33 til -0,12, P<0,0001).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 **Absorption**

Farmakokinetiske studier i rotter, hunde og mennesker har vist, at rifaximin i den polymorfe α-form efter oral administration bliver absorberet i ringe grad (mindre end 1 %). Efter gentagen administration af terapeutiske doser rifaximin hos raske frivillige og patienter med beskadigede tarmslimhinder (inflammatorisk tarmsygdom) var plasmaniveauerne ubetydelige (mindre end 10 ng/ml). Hos patienter med hepatisk encefalopati medførte administration af rifaximin 550 mg to gange dagligt en cirka 12 gange større gennemsnitlig eksponering for rifaximin end den, der sås hos raske frivillige efter samme dosering. En klinisk irrelevant stigning i systemisk absorption af rifaximin sås, når stoffet blev administreret inden for 30 minutter efter en fedtrig morgenmad.

**Fordelingen**

Rifaximin binder moderat til humane plasmaproteiner. Ved administration af rifaximin 550 mg var den gennemsnitlige proteinbinding *in vivo* 67,5 % hos raske studiepersoner og 62 % hos patienter med nedsat leverfunktion.

**Biotransformation**

Analyser af fæcesprøver viste, at rifaximin genfindes som intakt molekyle, hvilket tyder på, at stoffet hverken nedbrydes eller metaboliseres under passagen gennem mave-tarm-kanalen.

I et studie, der brugte radioaktivt mærket rifaximin, blev 0,025 % af den administrerede dosis genfundet i urinen, mens <0,01 % af dosen blev genfundet som 25-desacetylrifaximin, som er den eneste rifaximinmetabolit, der er fundet i mennesker.

**Elimination**

Et studie med radioaktivt mærket rifaximin viste, at 14C-rifaximin udskilles næsten udelukkende og fuldstændigt i fæces (96,9 % af den administrerede dosis). Mængden af 14C-rifaximin, der genfindes i urin, overstiger ikke 0,4 % af den administrerede dosis.

**Linearitet/non-linearitet**

Hastigheden og omfanget af den systemiske eksponering for rifaximin hos mennesker syntes at være præget af ikke-lineær (dosisafhængig) kinetik, og det stemmer overens med muligheden for opløsningshastighedsbegrænset absorption af rifaximin.

**Særlige populationer**

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ingen kliniske data for anvendelsen af rifaximin hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Kliniske data for patienter med nedsat leverfunktion viste en systemisk eksponering, der var højere end den, der sås hos raske studiepersoner. Den systemiske eksponering for rifaximin var cirka 10, 13 og 20 gange højere hos de patienter, der havde henholdsvis let (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og svært (Child-Pugh C) nedsat leverfunktion, sammenlignet med den systemiske eksponering hos raske frivillige. Stigningen i systemisk eksponering for rifaximin hos studiepersoner med nedsat leverfunktion bør fortolkes i lyset af rifaximins lokale virkning i mave-tarm-kanalen og dets lave systemiske biotilgængelighed samt de tilgængelige sikkerhedsdata hos studiepersoner med cirrose.

Der anbefales derfor ikke dosisjustering, eftersom rifaximin virker lokalt.

*Pædiatrisk population*

Rifaximins farmakokinetik er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter i nogen aldersgruppe. De populationer, der blev undersøgt både med hensyn til reduktionen af recidiv af hepatisk encefalopati og i den akutte behandling af hepatisk encefalopati, var patienter på 18 år og derover.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

I et studie til undersøgelse af den embryoføtale udvikling hos rotter sås en lille og forbigående forsinkelse i knogledannelse, som ikke påvirkede afkommets normale udvikling, ved 300 mg/kg/dag (2,7 gange den foreslåede kliniske dosis for hepatisk encefalopati, tilpasset legemsoverfladen). Hos kaniner sås en stigning i incidensen af skeletale variationer efter oral administration af rifaximin under drægtigheden (ved doser svarende til dem, der er foreslået som klinisk dosis for hepatisk encefalopati). Den kliniske relevans af disse fund er ikke kendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Natriumstivelsesglycolat type A

Glyceroldistearat

Kolloid vandfri silica

Talcum

Mikrokrystallinsk cellulose

Filmovertræk (opadry oy-s-34907):

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Dinatriumedetat

Propylenglycol

Rød jernoxid (E 172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC-PE-PVDC/aluminiumsfolie-blisterpakninger i æsker med 14, 28, 42, 56 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Norgine BV

Antonio Vivaldistraat 150

1083 HP Amsterdam

Holland

**Repræsentant**

Norgine Danmark A/S

Kirsten Walthers Vej 8A

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 49595

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 14. april 2010 (200 mg)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 27. juni 2024