

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xifaxan 550 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 550 mg rifaksimin.

Hjelpestoffer:

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Rosa, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter på 10 mm x 19 mm preget med "RX" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Xifaxan er indisert for reduksjon av tilbakevendende episoder av manifest hepatisk encefalopati hos pasienter ≥ 18 år (se pkt. 5.1).

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose: 550 mg to ganger daglig som langtidsbehandling for reduksjon av tilbakevendende episoder av manifest hepatisk encefalopati (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).

I den pivotale studien brukte 91 % av pasientene samtidig laktulose (se også pkt. 5.1).

Xifaxan kan administreres samtidig med eller utenom måltider.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Xifaxan hos pediatriske pasienter under 18 år har ikke blitt fastslått.

Eldre

Ingen dosejusteringer er nødvendig, da data om sikkerhet og effekt av Xifaxan ikke viste forskjeller mellom eldre og yngre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med leverinsuffisiens (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Selv om det ikke forventes doseendringer, bør forsiktighet utvises hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Oralt sammen med et glass vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor rifaksimin, rifamycinderivater eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Tilfeller av tarmobstruksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) inkludert: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelige, er rapportert (ukjent frekvens) i forbindelse med behandling med rifaksimin. Når resepten skrives ut, bør pasienten informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Dersom tegn og symptomer på disse reaksjonene forekommer, bør rifaksimin seponeres umiddelbart og en alternativ behandling vurderes (etter behov). Hvis pasienten utvikler en alvorlig reaksjon som SJS eller TEN ved bruk av rifaksimin, må behandling med rifaksimin ikke påbegynnes igjen hos denne pasienten på noe tidspunkt.

Clostridium difficile-assosiert diaré (CDAD) er rapportert ved bruk av nesten alle antibakterielle midler, inkludert rifaksimin. En potensiell forbindelse mellom rifaksiminbehandling og CDAD og pseudomembranøs kolitt (PMC) kan ikke utelukkes.

På grunn av manglende data og mulighet for at tarmfloraen forstyrres alvorlig, med ukjente konsekvenser, anbefales ikke samtidig administrasjon av rifaksimin og andre rifamyciner.

Pasientene bør informeres om at rifaksimin, som alle rifamycinderivater, kan forårsake rødfarging av urinen, til tross for den ubetydelige absorpsjonen av legemidlet (under 1 %).

Nedsatt nyrefunksjon: brukes med forsiktighet til pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) og hos pasienter med MELD-skår (Model for End-Stage Liver Disease) >25 (se pkt. 5.2).

Forsiktighet må utvises når samtidig bruk av rifaksimin og en P-glykoproteinhemmer som ciklosporin, er nødvendig (se pkt. 4.5).

Både økning og senkning i internasjonalt normalisert ratio (i noen tilfeller med blødning) har blitt rapportert hos pasienter som fortsatte med warfarin og forskrevet rifaksimin. Dersom koadministrering er nødvendig, bør internasjonalt normalisert ratio monitoreres nøye både når rifaksimin er tillagt og ved eventuell seponering av rifaksimin. Det kan være nødvendig å justere dosen av orale antikoagulanter for å opprettholde det ønskede nivået av antikoagulering (se pkt. 4.5)

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det foreligger ingen erfaringer fra administrasjon av rifaksimin til forsøkspersoner som bruker andre antibakterielle rifamycinmidler til å behandle en systemisk bakterieinfeksjon.

In vitro-data viser at rifaksimin ikke hemmer de viktigste legemiddelmetaboliserende cytokrom P-450 (CYP)-enzymene (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4). Ved induksjonsstudier *in vitro* induserte ikke rifaksimin CYP1A2 og CYP 2B6, men var en svak induser av CYP3A4.

Hos friske frivillige viste kliniske legemiddelinteraksjonsstudier at rifaksimin ikke signifikant påvirket farmakokinetikken til CYP3A4-substrater, men hos pasienter med nedsatt leverfunksjon kan det ikke utelukkes at rifaksimin kan redusere eksponeringen for samtidig administrerte CYP3A4- substrater (f.eks. warfarin, antiepileptika, antiarytmika, orale antikonsepsjonsmidler) på grunn av den høyere systemiske eksponeringen sammenlignet med hos friske frivillige.

Både økning og senkning i internasjonalt normalisert ratio har blitt rapportert hos pasienter som fortsatte med warfarin og forskrevet rifaksimin. Dersom koadministrering er nødvendig, bør internasjonalt normalisert ratio monitoreres nøye både når rifaksimin er tillagt og ved eventuell senkning av rifaksimin. Det kan være nødvendig å justere dosen av orale antikoagulanter.

En *in vitro*-studie antydte at rifaksimin er et moderat substrat av P-glykoprotein (P-gp) og metaboliseres av CYP3A4. Det er ikke kjent om samtidige legemidler som hemmer CYP3A4 kan øke den systemiske eksponeringen av rifaksimin.

Hos friske personer førte samtidig administrasjon av en enkelt dose ciklosporin (600 mg), en potent P-glykoproteinhemmer, og en enkelt dose rifaksimin (550 mg) til en 83 ganger økning i gjennomsnittlig rifaksimin C_{max} og 124 ganger økning i rifaksimin AUC ∞ . Den kliniske betydningen av denne økningen i systemisk eksponering er ikke kjent.

Potensialet for legemiddelinteraksjoner på nivå av transportsystemene er vurdert *in vitro*, og disse studiene antydte at en klinisk interaksjon mellom rifaksimin og andre forbindelser som gjennomgår effluks via P-gp og andre transportproteiner, er usannsynlig (MRP2, MRP4, BCRP og BSEP).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av rifaksimin hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist forbigående effekter på bendannelsen og skjelettvariasjoner i fostrene (se punkt 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av rifaksimin under graviditet.

Amming

Det er ukjent om rifaksimin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes, kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med rifaksimin skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet hos menn og kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er rapportert om svimmelhet i kontrollerte kliniske studier. Rifaksimin har imidlertid ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil:

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), er rapportert i forbindelse med behandling med rifaksimin (se pkt. 4.4).

Kliniske studier:

Sikkerheten til rifaksimin hos pasienter i remisjon fra hepatisk encefalopati (HE) ble evaluert i to studier, en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase 3-studie RFHE3001 og en langsiktig, åpen studie, RFHE3002.

Studie RFHE3001 sammenlignet 140 pasienter som ble behandlet med rifaksimin (dose på 550 mg to ganger daglig i 6 måneder) med 159 pasienter som ble behandlet med placebo, mens studie RFHE3002 behandlet 322 pasienter, av disse var 152 fra RFHE3001-studien, med rifaksimin 550 mg to ganger daglig i 12 måneder (66 % av pasientene) og i 24 måneder (39 % av pasientene), i en median eksponering på 512,5 dager.

I tillegg ble 152 HE-pasienter behandlet i tre støttende studier med varierende doser rifaksimin, fra 600 mg til 2400 mg per dag i opptil 14 dager.

Alle bivirkninger som oppsto hos pasienter som ble behandlet med rifaksimin i en forekomst ≥ 5 % og med en høyere forekomst (≥ 1 %) enn hos placebopasienter i RFHE3001, rapporteres i tabellen nedenfor.

Tabell 1: Bivirkninger som oppsto hos ≥ 5 % av pasientene som fikk rifaksimin og med en høyere forekomst enn hos de som fikk placebo i RFHE3001

MedDRAs organklasser	Hendelse	Placebo N=159		Rifaksimin N= 140	
		n	%	n	%
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi	6	3,8	11	7,9
Gastrointestinale sykdommer	Ascites	15	9,4	16	11,4
	Kvalme	21	13,2	20	14,3
	Smerter i øvre del av magen	8	5,0	9	6,4
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Perifert ødem	13	8,2	21	15,0
	Pyreksi	5	3,1	9	6,4
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelspasmer	11	6,9	13	9,3
	Artralgi	4	2,5	9	6,4
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	13	8,2	18	12,9
Psykiatriske lidelser	Depresjon	8	5,0	10	7,1
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	7	4,4	9	6,4
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus	10	6,3	13	9,3

	Utslett	6	3,8	7	5,0
--	---------	---	-----	---	-----

Tabell 2 omfatter bivirkninger observert ved den placebokontrollerte studien RFH3001, den langsiktige studien RFHE3002 og fra rapporter etter markedsføring, oppført etter MedDRAs organklasser og frekvenskategorier.

Frekvenskategoriene defineres ved bruk av følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkningene er oppført etter MedDRAs organklasser og frekvenskategorier.

MedDRAs organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Clostridium-infeksjon, urinveisinfeksjon, candidiasis	Lungebetennelse, cellulitt, infeksjoner i øvre luftveier, rhinitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi		Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktiske reaksjoner, angioødem, hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi, hyperkalemi	Dehydrering	
Psykiatriske lidelser	Depresjon	Forvirring, angst, hypersomni, insomni		
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, hodepine	Balanselidelser, amnesi, konvulsjoner, oppmerksomhetsforstyrrelser, hypoestesi, hukommelses-svekkelser		
Karsykdommer		Hetetokter	Hypertensjon, hypotensjon	Presynkope, synkope
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Pleural effusjon	Kronisk obstruktiv lungesykdom	
Gastrointestinale sykdommer	Smerter i øvre del av magen, abdominal distensjon, diaré, kvalme, oppkast, ascites	Magesmerter, blødning fra øsofagusvaricer, tørr munn, mageubehag	Forstoppelse	

Sykdommer i lever og galleveier				Unormale leverfunksjonstester
Hud- og underhudssykdommer	Utslett, pruritus			Stevens-Johnson syndrom (SJS), Toksisk epidermal nekrolyse (TEN), Dermatitt, eksem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelspasmer, artralgi	Myalgi	Ryggsmerter	
Sykdommer i nyrer og urinveier		Dysuri, pollakiuri	Proteinuri	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Perifert ødem	Ødem, pyreksi	Asteni	
Undersøkelser				Unormal INR (International Normalised Ratio)
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Fall	Kontusjon, smerter under prosedyre	

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

Ved kliniske studier med pasienter som led av turistdiaré, er det tolerert doser opptil 1800 mg/dag uten noen alvorlige kliniske tegn. Selv hos pasienter/forsøkspersoner med normal bakterieflora førte ikke rifaksimin i doser på opptil 2400 mg/dag i 7 dager til noen relevante kliniske symptomer forbundet med den høye dosen.

Ved utilsiktet overdose anbefales symptomatisk behandling og støttende pleie.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Xifaxan inneholder rifaksimin (4-desoksy-4'-metylpyrido(1',2'-1,2)imidazo(5,4-c)rifamycin SV), i polymorf form α .

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Tarmantiseptika - antibiotika
ATC-kode A07A A11.

Virkningsmekanisme

Rifaksimin er et antibakterielt legemiddel i rifamycinklassen som irreversibelt binder betasubenheten av bakterieenzymet DNA-avhengig RNA-polymerase og dermed hemmer bakteriell RNA-syntese.

Rifaksimin har et bredt antimikrobielt spekter mot de fleste Grampositive og -negative aerobe og anaerobe bakteriene, inkludert ammoniakkproduserende arter. Rifaksimin kan hemme delingen av ureadeaminerende bakterier og dermed redusere produksjonen av ammoniakk og andre forbindelser som antas å være viktige for patogenesen ved hepatisk encefalopati.

Resistensmekanisme

Utvikling av resistens overfor rifaksimin er hovedsakelig en reversibel kromosom ettrinnsendring i *rpoB*-genet som koder den bakterielle RNA-polymerasen.

Kliniske studier som undersøkte endringene i følsomheten i tarmfloraen hos pasienter som er rammet av turistdiaré, kunne ikke påvise at det oppsto legemiddelresistente Grampositive (f.eks. *enterococci*) og Gramnegative (*E. coli*) organismer i løpet av en tredagers behandlingsøkt med rifaksimin.

Utvikling av resistens i normal bakterieflora i tarmene ble undersøkt med gjentatte høye doser av rifaksimin hos friske frivillige og hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom. Det utviklet seg stammer som var resistente for rifaksimin, men de var ustabile og koloniserte ikke mage/tarm-kanalen eller erstattet de rifaksiminsensitive stammene. Da behandlingen opphørte, forsvant de resistente stammene raskt.

Kliniske data og forsøksdata antyder at behandling av pasienter med stammer av *Mycobacterium tuberculosis* eller *Neisseria meningitidis* med rifaksimin ikke vil selektere for rifampicinresistens.

Følsomhet

Rifaksimin er et ikke-absorbert antibakterielt middel. Følsomhetstesting *in vitro* kan ikke brukes til pålitelig påvisning av bakteriers følsomhet eller resistens overfor rifaksimin. Det foreligger på nåværende tidspunkt ikke tilstrekkelige data som støtter fastsettelse av et klinisk bruddpunkt for følsomhetstesting.

Rifaksimin har vært evaluert *in vitro* for flere patogener, inkludert ammoniakkproduserende bakterier som *Escherichia coli* spp, *Clostridium* spp, *Enterobacteriaceae* og *Bacteroides* spp. På grunn av den svært lave absorpsjonen fra mage/tarm-kanalen er ikke rifaksimin klinisk effektiv mot invaderende patogener, selv om disse bakteriene er følsomme *in vitro*.

Klinisk effekt

Effekten og sikkerheten til rifaksimin 550 mg to ganger daglig hos voksne pasienter i remisjon fra HE ble evaluert ved en pivotal, 6-måneders, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase III-studie, RFHE3001.

299 forsøkspersoner ble randomisert til behandling med rifaksimin 550 mg to ganger daglig (n=140) eller placebo (n=159) i 6 måneder. I den pivotale studien fikk 91 % av forsøkspersonene i begge grupper samtidig laktulose. Det deltok ingen pasienter med MELD-skår >25.

Det primære endepunktet var tid til første gjennombruddsepisode med manifest HE, og pasientene ble trukket fra studien etter en slik episode. En gjennombruddsepisode av manifest HE ble definert som en

markert nedgang i nevrologisk funksjon og en økning i Conn score til grad ≥ 2 . For pasienter med en eksisterende Conn score på 0, ble en gjennombruddsepisode av manifest HE definert som en økning i Conn score med 1 og asterixis grad med 1.

31 av 140 forsøkspersoner (22 %) i rifaksimingruppen og 73 av 159 (46 %) forsøkspersoner i placebogruppen opplevde en gjennombruddsepisode med manifest HE i løpet av 6-månedersperioden. Rifaksimin reduserte risikoen for HE-gjennombrudd med 58 % ($p < 0,0001$) og risikoen for HE-relaterte sykehusinnleggelser med 50 % ($p < 0,013$) sammenlignet med placebo.

Den langsiktige sikkerheten og toleransen til rifaksimin 550 mg to ganger daglig administrert i minst 24 måneder ble evaluert hos 322 forsøkspersoner i remisjon fra HE i studie RFHE3002. 152 forsøkspersoner gikk over fra RFHE3001 (70 fra rifaksimingruppen og 82 fra placebogruppen), og 170 forsøkspersoner var nye. 88 % av pasientene fikk samtidig laktulose.

Behandling med rifaksimin i perioder på opptil 24 måneder (OLE-studie RFHE3002) førte ikke til noe tap av effekt angående beskyttelse mot gjennombruddsepisoder med manifest HE eller reduksjon i omfanget av sykehusinnleggelser. Analyse av tiden før første gjennombruddsepisode med manifest HE viste langsiktig opprettholdelse av remisjon i begge pasientgrupper, både for ny og fortsatt behandling med rifaksimin.

Kombinasjonsbehandling med rifaksimin og laktulose viste en statistisk signifikant reduksjon i mortalitet for HE pasienter sammenlignet med behandling med laktulose alene i en systematisk oversikt og meta-analyse av fire randomiserte studier og tre observasjonsstudier som involverte 1822 pasienter (risk differanse (RD) -0,11, 95 % KI -0,19 til -0,03, $P = 0,009$). Videre sensitivitetsanalyser bekreftet disse resultatene. Spesielt demonstrerte en samlet analyse av to randomiserte studier, som inkluderte 320 pasienter behandlet i opptil 10 dager og med oppfølging i løpet av sykehusinnleggelsen, en statistisk signifikant reduksjon i mortalitet (RD -0,22, 95 % KI -0,33 til -0,12, $P < 0,0001$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetiske studier hos rotter, hunder og mennesker viste at etter oral administrasjon absorberes rifaksimin i polymorf α -form dårlig (under 1 %). Etter gjentatt administrasjon av terapeutiske doser av rifaksimin hos friske frivillige og pasienter med skadede slimhinner i tarmene (inflammatorisk tarmsykdom) er plasmanivåene ubetydelige (under 10 ng/ml). Hos HE-pasienter viste administrasjon av rifaksimin 550 mg to ganger daglig en gjennomsnittlig rifaksimineksponering som var omtrent 12 ganger høyere enn det som observeres hos friske frivillige etter samme doseregime. En klinisk irrelevant økning i den systemiske absorpsjonen av rifaksimin ble observert ved administrasjon innen 30 minutter etter en frokost med høyt fettinnhold.

Distribusjon

Rifaksimin bindes i moderat grad til humane plasmaproteiner. *In vivo* var gjennomsnittlig proteinbindingsforhold 67,5 % hos friske forsøkspersoner og 62 % hos pasienter med nedsatt leverfunksjon da rifaksimin 550 ble administrert.

Biotransformasjon

Analyse av fecesekstrakter viste at rifaksimin forekommer som intakt molekyl, noe som antyder at det verken brytes ned eller metaboliseres under passasjen gjennom mage/tarm-kanalen.

I en studie ved bruk av radiomerket rifaksimin var gjenvinningen i urin av rifaksimin 0,025 % av administrert dose, mens $< 0,01$ % av dosen ble gjenvunnet som 25-desacetyl-rifaksimin, den eneste rifaksiminmetabolitten som er identifisert hos mennesker.

Eliminasjon

En studie med radiomerket rifaksiminn antydde at ^{14}C -rifaksiminn nesten utelukkende og fullstendig skilles ut i feces (96,9 % av administrert dose). Gjenvinningen i urinen av ^{14}C -rifaksiminn overskrider ikke 0,4 % av administrert dose.

Linearitet/ikke-linearitet

Frekvensen og omfanget av systemisk eksponering av mennesker for rifaksiminn så ut til å være karakterisert av ikke-lineær (doseavhengig) kinetikk, noe som er konsistent med muligheten for oppløsningsfrekvensbegrenset absorpsjon av rifaksiminn.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen kliniske data er tilgjengelig vedrørende bruk av rifaksiminn til pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Tilgjengelige kliniske data om pasienter med nedsatt leverfunksjon viste en høyere systemisk eksponering enn det som ble observert hos friske forsøkspersoner. Den systemiske eksponeringen av rifaksiminn var henholdsvis omtrent 10, 13 og 20 ganger høyere hos pasienter med mild (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon sammenlignet med hos friske frivillige. Økningen i systemisk eksponering for rifaksiminn hos forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon bør tolkes i lys av rifaksimins lokale virkning i mage/tarm-kanalen og den lave systemiske biotilgjengeligheten, samt de tilgjengelige sikkerhetsdataene for rifaksiminn hos forsøkspersoner med cirrhose.

Fordi rifaksiminn virker lokalt anbefales ingen dosejusteringer.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til rifaksiminn er ikke studert hos pediatriske pasienter i noen alder. Populasjonene som ble studert både for reduksjon i tilbakefall av hepatisk encefalopati (HE) og akutt behandling av HE omfattet pasienter ≥ 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Ved en embryoføtal utviklingsstudie hos rotter ble det observert en lett og forbigående forsinkelse i ossifikasjonen som ikke påvirket normal utvikling av avkommet ved 300 mg/kg/dag (2,7 ganger foreslått klinisk dose ved hepatisk encefalopati, justert for kroppsflateareal). Hos kanin ble det observert en økning i forekomsten av skjelettvariasjoner etter oral administrasjon av rifaksiminn under gestasjon (ved doser i likhet med det som foreslås klinisk for hepatisk encefalopati). Den kliniske relevansen til disse funnene er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne: Natriumstivelsesglykolat
type A Glyseroldistearat

Kolloidal vannfri silika Talkum
Mikrokrystallinsk cellulose Filmbrasjering
(opadry oy-s-34907): Hypromellose
Titandioksid (E171)
Dinatriumedetat
Propylenglykol
Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av PVC/PE/PVDC/aluminium i esker på 14, 28, 42, 56 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8645

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

04.01.2013/28.11.2017

10. OPPDATERINGSDATO

14.05.2024