

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Refero 550 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 550 mg de rifaximina.

Excipientes:

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película ovais, biconvexos, cor-de-rosa, de 10 mm x 19 mm, com a gravação «RX» num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Refero é indicado para a redução da recorrência de episódios de encefalopatia hepática franca em doentes com idade $\geq$ a 18 anos (ver secção 5.1).

Devem ser tomadas em consideração as orientações oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Dose recomendada: 550 mg duas vezes ao dia como tratamento de longa duração para a redução da recorrência de episódios de encefalopatia hepática (ver secções 4.4, 5.1 e 5.2).

No estudo essencial, 91% dos doentes utilizavam concomitantemente lactulose (ver secção 5.1).

Refero pode ser administrado com ou sem alimentos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Refero em doentes pediátricos (com menos de 18 anos) não foram estabelecidas.

Idosos

Não é necessário ajuste posológico, pois os dados de segurança e eficácia de Refero não revelaram diferenças entre os doentes idosos e os mais jovens.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Embora não seja de esperar que exista necessidade de alterar a posologia, há que ter cautela em doentes com compromisso da função renal (ver secção 5.2).

Modo de administração

Via oral, com um copo de água.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa, a derivados da rifamicina ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Casos de obstrução intestinal.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Várias reações cutâneas

Foram notificados casos de reações adversas cutâneas graves (RCAG) [frequência desconhecida], incluindo síndrome de Steven-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), que podem colocar em risco a vida ou serem fatais, associadas ao tratamento com rifaximina. A maioria dos casos notificados foram em doentes com doença hepática (como cirrose ou hepatite).

No momento da prescrição, os doentes devem ser informados dos sinais e sintomas e monitorizados de perto para reações cutâneas. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos destas reações, a rifaximina deve ser retirada imediatamente e considerado um tratamento alternativo (conforme apropriado). Se o doente desenvolveu uma reação grave como SSJ ou NET com a utilização de rifaximina, o tratamento com rifaximina não deve ser reiniciado neste doente em nenhum momento.

Foram reportados casos de ocorrência de diarreia associada a *Clostridium difficile* (DACD) com a utilização de praticamente todos os agentes antibacterianos, incluindo a rifaximina. Não é possível excluir uma potencial associação entre o tratamento com rifaximina e DACD e colite pseudomembranosa (CP).

Devido à inexistência de dados e ao potencial de destruição grave da flora intestinal, com consequências desconhecidas, não é recomendada a administração concomitante de rifaximina e outras rifamicinas.

Os doentes devem ser informados de que a rifaximina, à semelhança de todos os derivados da rifamicina, pode provocar uma coloração avermelhada na urina, não obstante a absorção do fármaco ser negligenciável (menos de 1%).

Compromisso hepático: utilizar com cautela em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) e em doentes com pontuação > 25 segundo o MELD (Modelo para Doença Hepática Terminal), ver secção 5.2.

Deve ser tida precaução aquando da utilização concomitante de rifaximina e inibidores da P-glicoproteína, tais como a ciclosporina (ver secção 4.5).

Foram reportados casos de aumento e diminuição da relação normalizada internacional (em alguns casos com hemorragias) em doentes que faziam varfarina e que foi administrado rifaximina. Caso seja necessária a utilização concomitante, a relação normalizada internacional deve ser cuidadosamente monitorizada em casos de adição ou suspensão da rifaximina. Poderão ser necessários ajustes posológicos na dose oral de anticoagulantes para manter o nível adequado de anticoagulação (ver secção 4.5).

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio"

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não existe experiência com a administração de rifaximina em indivíduos que estejam a tomar outro agente antibacteriano derivado da rifamicina para tratar infeções bacterianas sistémicas.

Os dados in vitro mostram que a rifaximina não inibiu as principais enzimas do citocromo P450 (CYP) metabolizadoras de fármacos (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4). Em estudos in vitro, a rifaximina não induziu a CYP1A2 e a CYP 2B6, embora tenha constituído um indutor fraco da CYP3A4.

Em indivíduos saudáveis, os estudos clínicos de interação medicamentosa demonstraram que a rifaximina não afetava significativamente a farmacocinética dos substratos da CYP3A4; contudo, em doentes com compromisso hepático, não se pode excluir a possibilidade de a rifaximina diminuir a exposição de substratos concomitantes da CYP3A4 administrados (p. ex., varfarina, antiepiléticos, antiarrítmicos, contraceptivos orais), devido à maior exposição sistémica relativamente a indivíduos saudáveis.

Um estudo in vitro sugeriu que a rifaximina é um substrato moderado da P-glicoproteína (P-gp) e que é metabolizado pela CYP3A4. Não se sabe se fármacos concomitantes que inibem o CYP3A4 podem aumentar a exposição sistémica da rifaximina.

Foram reportados casos de aumento e diminuição da relação normalizada em doentes que faziam varfarina e que foi administrado rifaximina. Caso seja necessária a utilização concomitante, a relação normalizada internacional deve ser cuidadosamente monitorizada em casos de adição ou suspensão da rifaximina. Poderão ser necessários ajustes posológicos na dose oral de anticoagulantes para manter o nível adequado de anticoagulação.

Em indivíduos saudáveis, a co-administração de uma dose única de ciclosporina (600 mg), um potente inibidor da P-glicoproteína, com uma dose única de rifaximina (550 mg) resultou em um aumento da C_{max} média e AUC_∞ da rifaximina de 83 e 124 vezes. O significado clínico deste aumento da exposição sistémica é desconhecido.

O potencial de ocorrência de interações medicamentosas ao nível dos sistemas transportadores foi avaliado in vitro, sugerindo estes estudos que a interação clínica entre a rifaximina e outros compostos cujo efluxo se dá através da P-gp e outras proteínas transportadoras (MRP2, MRP4, BCRP e BSEP) é improvável.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização de rifaximina em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes.

Os estudos em animais mostraram efeitos transitórios na ossificação e variações esqueléticas no feto (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, não é recomendado o uso de rifaximina durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a rifaximina/metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para as crianças amamentadas.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com rifaximina tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade masculina e feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Foram reportados casos de tonturas em ensaios clínicos controlados. Contudo, os efeitos de rifaximina sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança:

Foram notificadas reações adversas cutâneas graves (RCAG) incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), em associação com o tratamento com rifaximina (ver secção 4.4).

Ensaio clínicos:

A segurança de rifaximina em doentes em remissão de encefalopatia hepática (EH) foi avaliada em dois estudos, um estudo de Fase 3 aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo, RFHE3001, e um estudo aberto de longa duração, RFHE3002.

O estudo RFHE3001 comparou 140 doentes tratados com rifaximina (dose de 550 mg duas vezes ao dia durante 6 meses) com 159 doentes tratados com placebo, enquanto o estudo RFHE3002 tratou 322 doentes, dos quais 152 do estudo RFHE3001, com rifaximina 550 mg duas vezes ao dia durante 12 meses (66% dos doentes) e durante 24 meses (39% dos doentes), tendo a mediana da exposição sido de 512,5 dias.

Além disso, em três estudos de apoio, 152 doentes com EH foram tratados por um período de até 14 dias com doses de rifaximina que variaram entre 600 mg e 2400 mg por dia.

Todas as reações adversas que ocorreram nos doentes tratados com rifaximina com uma incidência $\geq 5\%$ e com uma incidência superior à do placebo ($\geq 1\%$) no estudo RFHE3001 encontram-se na tabela que se segue.

Tabela 1: Reações adversas que ocorreram em $\geq 5\%$ dos doentes tratados com rifaximina e com uma incidência superior do que nos doentes tratados com placebo no RFHE3001

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Evento	Placebo N=159		Rifaximina N= 140	
		n	%	n	%
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	6	3,8	11	7,9
Doenças gastrointestinais	Ascite	15	9,4	16	11,4
	Náuseas	21	13,2	20	14,3
	Dor abdominal superior	8	5,0	9	6,4
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema periférico	13	8,2	21	15,0
	Pirexia	5	3,1	9	6,4
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares	11	6,9	13	9,3
	Artralgia	4	2,5	9	6,4
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	13	8,2	18	12,9
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão	8	5,0	10	7,1
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	7	4,4	9	6,4
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	10	6,3	13	9,3
	Rash	6	3,8	7	5,0

A Tabela 2 inclui as reações adversas observadas no estudo controlado por placebo RFHE3001 e no estudo de longa duração RFHE3002 e da experiência pós-comercialização, indicadas por classe de sistemas de órgãos MedDRA e por categoria de frequência.

As categorias de frequência são definidas utilizando as seguintes convenções:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2: Reações adversas indicadas por classe de sistemas de órgãos MedDRA e por categoria de frequência

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Frequente	Pouco frequente	Raro	Desconhecido
Infeções e infestações		Infeção por Clostridium spp., infeção do trato urinário, candidíase	Pneumonia, inflamação do tecido celular, infeção das vias respiratórias superiores, rinite	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia		Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário				Reações anafiláticas, angiodemas, hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia, hipercaliemia	Desidratação	
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão	Estado confusional, ansiedade, hipersónia, insónia		
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, cefaleia	Perturbação do equilíbrio, amnésia, convulsão, distúrbios da atenção, hipoestesia, perda de memória		
Vasculopatias		Afrontamentos	Hipertensão, hipotensão	Pré-síncope, síncope
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Derrame pleural	Doença pulmonar obstrutiva crónica	
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal superior, distensão abdominal, diarreia, náuseas,	Dor abdominal, hemorragia de varizes esofágicas, boca seca, desconforto	Obstipação	

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Frequente	Pouco frequente	Raro	Desconhecido
	vómitos, ascite	gástrico		
Afeções hepatobiliares				Anomalias das provas de função hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Rash, prurido			Síndrome de Steven-Johnson (SSJ), Necrólise epidérmica tóxica (NET); Dermatite, eczema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares, artralgia	Mialgia	Dorsalgia	
Doenças renais e urinárias		Disúria, polaquiúria	Proteinúria	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema periférico	Edema, pirexia	Astenia	
Exames complementares de diagnóstico				Anomalias da relação normalizada internacional (INR)
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Queda	Contusões, dor relacionada com intervenção	

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através:

INFARMED, I.P.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não há registo de casos de sobredosagem.

Em ensaios clínicos com doentes que sofrem de diarreia do viajante, foram toleradas doses até 1800 mg/dia sem qualquer sinal clínico grave. Mesmo em doentes/participantes com flora bacteriana normal, dosagens de rifaximina até 2400 mg/dia, durante 7 dias, não resultaram em quaisquer sintomas clínicos relevantes relacionados com a dosagem elevada.

Em caso de sobredosagem accidental, sugere-se o tratamento dos sintomas e cuidados médicos de apoio.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Refero contém rifaximina (4-desoxi-4'-metilpirido (1',2'-1,2) imidazo (5,4-c) rifamicina SV), sob a forma α polimórfica.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.11 Medicamentos anti-infeciosos. Antibacterianos. Outros antibacterianos, código ATC: A07AA11.

Mecanismo de ação

A rifaximina é um fármaco antibacteriano da classe das rifamicinas que se liga irreversivelmente à subunidade beta da enzima bacteriana ARN polimerase dependente de ADN e que, consequentemente, inibe a síntese de ARN bacteriano.

A rifaximina tem um largo espectro antimicrobiano contra a maioria das estirpes bacterianas, tanto Gram-positivas como Gram-negativas, aeróbias e anaeróbias, incluindo espécies produtoras de amónia. A rifaximina pode inibir a divisão de bactérias desaminadoras de ureia, reduzindo assim a produção de amónia e de outros compostos que se crê serem importantes na patogénese da encefalopatia hepática.

Mecanismo de resistência

O desenvolvimento de resistência da rifaximina deve-se principalmente a uma alteração cromossómica monofásica e reversível no gene *rpoB* que codifica a ARN polimerase bacteriana.

Ensaio clínicos que investigaram alterações na suscetibilidade da flora intestinal de doentes com diarreia do viajante não detetaram o aparecimento de microrganismos fármaco-resistentes Gram-positivos (ex.: enterococci) e Gram-negativos (*E. coli*) durante o tratamento de 3 dias com rifaximina.

O desenvolvimento de resistência entre a flora bacteriana intestinal normal foi investigado com doses elevadas e repetidas de rifaximina em voluntários saudáveis e em indivíduos com Doença Inflamatória do Intestino. Desenvolveram-se resistências à rifaximina, mas as estirpes foram instáveis e não colonizaram o trato gastrointestinal nem substituíram as estirpes sensíveis à rifaximina. Quando o tratamento foi interrompido as estirpes resistentes desapareceram rapidamente.

Os dados experimentais e clínicos sugerem que o tratamento com rifaximina em doentes com *Mycobacterium tuberculosis* ou *Neisseria meningitidis* não promovem a seleção de estirpes resistentes à rifampicina.

Suscetibilidade

A rifaximina é um antibacteriano não-absorvível. Os ensaios de suscetibilidade in vitro não podem ser utilizados com confiança para estabelecer fiavelmente a suscetibilidade ou a resistência bacteriana à rifaximina. Atualmente não existem dados suficientes para apoiar a definição de um valor de concentração crítica nos testes de suscetibilidade.

A rifaximina foi avaliada in vitro em diversos agentes patogénicos, incluindo em bactérias produtoras de amónia como *Escherichia coli* spp, *Clostridium* spp, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp. Devido a muito baixa absorção no trato gastrointestinal, a rifaximina não é clinicamente eficaz contra agentes patogénicos invasivos, mesmo que estas bactérias sejam suscetíveis in vitro.

Eficácia clínica

A eficácia e a segurança de rifaximina 550 mg duas vezes ao dia em doentes adultos em remissão de EH foram avaliadas no RFHE3001, um estudo essencial de Fase 3 controlado por placebo, com dupla ocultação, aleatorizado e com a duração de seis meses.

Foram aleatorizados 299 doentes para o tratamento com rifaximina 550 mg duas vezes ao dia (n=140) ou placebo (n=159) durante 6 meses. No estudo essencial, 91% dos participantes de ambos os grupos foram tratados concomitantemente com lactulose. Não foram incluídos quaisquer doentes com pontuação MELD >25.

O critério principal de avaliação foi o tempo até ao primeiro episódio de recaída de EH franca e os doentes foram retirados após um episódio de recaída de EH franca. Trinta e um de 140 participantes (22%) do grupo da rifaximina e 73 de 159 (46%) participantes do grupo placebo sofreram um episódio de recaída de EH franca durante um período de 6 meses. A rifaximina reduziu o risco de recaída de EH em 58% ($p<0,0001$) e o risco de hospitalizações relacionadas com EH em 50% ($p<0,013$), comparado com placebo.

A segurança e a tolerabilidade de maior duração de rifaximina 550 mg duas vezes ao dia, administrado durante pelo menos 24 meses, foi avaliada em 322 participantes em remissão de EH no estudo RFHE3002. Cento e cinquenta e dois participantes transitaram do estudo RFHE3001 (70 do grupo da rifaximina e 82 do grupo placebo) e 170 participantes foram novos. Oitenta e oito por cento dos doentes foram concomitantemente tratados com lactulose.

O tratamento com rifaximina durante períodos até 24 meses (estudo de extensão aberta RFHE3002) não resultou em perdas de efeito relativamente à proteção de episódios de recaída de EH franca e a redução da carga de hospitalização. A análise do tempo até ao primeiro episódio de recaída de EH franca demonstrou a manutenção de longa duração da remissão em ambos os grupos de doentes, tanto novos como os que continuavam o tratamento com rifaximina.

Numa revisão sistemática e meta-análise de quatro ensaios clínicos aleatorizados e três ensaios observacionais envolvendo 1822 doentes, verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa da mortalidade em doentes com EH tratados com

terapêutica concomitante de rifaximina e lactulose em comparação com os que foi administrada lactulose isoladamente (diferença de risco (RD) -0,11, IC 95% -0,19 a -0,03, $p = 0,009$). Análises de sensibilidade adicionais confirmaram estes resultados. Notavelmente, uma análise agregada de dois ensaios aleatorizados - incluindo 320 doentes tratados até 10 dias e seguidos durante a fase de hospitalização - demonstrou uma redução estatisticamente significativa da mortalidade (RD -0,22, IC 95% -0,33 a -0,12, $p < 0,0001$).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Estudos farmacocinéticos em ratos, cães e seres humanos demonstraram que, após a administração oral, a rifaximina na forma α polimórfica é mal absorvida (menos de 1%). Após a administração repetida de doses terapêuticas de rifaximina em voluntários saudáveis e doentes com mucosa intestinal danificada (doença inflamatória crónica), os níveis plasmáticos são negligenciáveis (menos de 10 ng/ml). Em doentes com EH, a administração de rifaximina 550 mg duas vezes ao dia revelou uma exposição média à rifaximina aproximadamente 12 vezes superior do que à observada em voluntários saudáveis após o mesmo regime posológico. Observou-se um aumento da absorção da rifaximina nos 30 minutos após a ingestão de um pequeno-almoço rico em gorduras, mas sem relevância clínica.

Distribuição

A rifaximina liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas humanas. In vivo, após a administração de rifaximina 550 mg, a taxa média de ligação às proteínas foi de 67,5% em participantes saudáveis e de 62% em doentes com compromisso hepático.

Biotransformação

A análise de extratos fecais demonstrou que a rifaximina é encontrada na forma de molécula intacta, implicando que não é degradada nem metabolizada durante a sua passagem pelo trato gastrointestinal.

Num estudo que utilizou rifaximina radiomarcada, a recuperação urinária de rifaximina foi de 0,025% da dose administrada, tendo <0,01% da dose sido recuperada na forma de 25-desacetilrifaximina, o único metabolito da rifaximina identificado em seres humanos.

Eliminação

Um estudo com rifaximina radiomarcada sugeriu que a ^{14}C -rifaximina é quase exclusiva e completamente excretada nas fezes (96,9 % da dose administrada). A recuperação urinária de ^{14}C -rifaximina não excede 0,4% da dose administrada.

Linearidade/não-linearidade

A taxa e a extensão da exposição sistémica dos seres humanos à rifaximina aparentaram ser caracterizadas por uma cinética não-linear (dependente da dose), que está de acordo com a possibilidade de absorção limitada pela taxa de dissolução da rifaximina.

Populações especiais

Compromisso renal

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de rifaximina em doentes com insuficiência renal.

Compromisso hepático

Os dados clínicos disponíveis sobre doentes com compromisso hepático mostraram que a exposição sistémica é superior à observada em participantes saudáveis. A exposição sistémica à rifaximina foi cerca de 10, 13 e 20 vezes mais elevada em doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh), moderado (classe B de Child-Pugh) e grave (classe C de Child-Pugh), respetivamente, em comparação com os voluntários saudáveis. O aumento da exposição sistémica à rifaximina em indivíduos com compromisso hepático deve ser interpretado à luz da ação gastrointestinal local da rifaximina e da sua baixa biodisponibilidade sistémica, assim como dos dados de segurança disponíveis para a rifaximina em indivíduos com cirrose.

Por conseguinte, não pode ser feita qualquer recomendação quanto a ajustes posológicos, dado que a rifaximina atua a nível local.

População pediátrica

A farmacocinética da rifaximina não foi estudada em doentes pediátricos de qualquer idade. A população estudada tanto na redução da recorrência de encefalopatia hepática (EH) como no tratamento agudo de EH incluiu doentes com idade ≥ 18 anos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Num estudo de desenvolvimento embriofetal em ratos, foi observado um atraso ligeiro e transitório da ossificação, que não afetou o desenvolvimento normal da ninhada, a 300 mg/kg/dia (2,7 vezes a dose clínica proposta para a encefalopatia hepática, ajustada segundo a área de superfície corporal). Em coelhos, foi observado um aumento da incidência de variações esqueléticas após a administração oral de rifaximina durante a gestação (em doses semelhantes às clinicamente propostas para a encefalopatia hepática). A relevância clínica destes resultados é desconhecida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Glicolato de amido sódico (tipo A)

Distearato de glicerilo

Sílica coloidal anidra

Talco

Celulose microcristalina

Película de revestimento (opadry oy-s-34907):

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Edetato de sódio
Propilenoglicol
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC-PE-PVDC/Alu em embalagens contendo 14, 28, 42, 56 ou 98 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Alfasigma Portugal, Lda
Avenida José Malhoa nº 2, Edifício Malhoa Plaza, piso-escritório 2.2
1070-325 Lisboa
Portugal
Tel.: 00351 217 226 110
Fax: 00351 217 226 119

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº 5557632 - 14 comprimidos revestidos por película, blister de PVC-PE-PVDC/Alu.

Registo nº 5557640 - 28 comprimidos revestidos por película, blister de PVC-PE-PVDC/Alu.

Registo nº 5557657 - 42 comprimidos revestidos por película, blister de PVC-PE-PVDC/Alu.

Registo nº 5557665 - 56 comprimidos revestidos por película, blister de PVC-PE-PVDC/Alu.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de abril de 2013.

Data da última renovação: 29 de novembro 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO