

Colidimin 200 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält: Rifaximin 200 mg.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Aussehen: rosafarbene, bikonvexe Filmtablette mit 10 mm Durchmesser.

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 *Clostridium difficile*,
 - bakterielles Überwucherungs-Syndrom,
 - Reisediarrhoe verursacht durch nicht-invasive enteropathogene Bakterien,
- Präoperative Darmdekontamination.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

- **Pseudomembranöse Kolitis durch *Clostridium difficile*, Reisediarrhoe:**
2 - 3 mal täglich 1 - 2 Filmtabletten Colidimin (entsprechend 400 – 1200 mg Rifaximin)
- **Unkomplizierte Divertikelerkrankungen, hepatische Enzephalopathie, bakterielles Überwucherungs-Syndrom und präoperative Darmdekontaminationen:**
2 - 3 mal täglich 2 Filmtabletten Colidimin (entsprechend 800 – 1200 mg Rifaximin) pro Behandlungszyklus.

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rifaximin bei Kindern unter 12 Jahren wurde nicht untersucht.

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

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Dauer der Anwendung

Reisediarrhoe

Soweit ärztlich nicht anders verordnet, darf die Behandlungsdauer bei Reisediarrhö 3 Tage nicht überschreiten.

pseudomembranöse Kolitis und präoperative Darmdekontamination:

Die Behandlungsdauer sollte 7 Tage nicht überschreiten.

Unkomplizierte Divertikelerkrankungen, hepatische Enzephalopathie, bakterielles Überwucherungs-Syndrom:

Die Dauer eines Behandlungszyklus sollte 7 – 10 Tage nicht überschreiten. Zur Akutbehandlung ist ein einmaliger Behandlungszyklus ausreichend.

Zur Erhaltungsbehandlung wird ein Zyklus pro Monat durchgeführt.

Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen ist nicht erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Colidimin 200 mg-Filmtabletten dürfen nicht angewendet werden:

– bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Rifaximin und andere Rifamycin-Derivate sowie einen der sonstigen Bestandteile des Präparates.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Der Einsatz von Rifaximin bei Infektionen mit Beteiligung von *Campylobacter jejuni*, *Shigella* spp. oder *Salmonella* spp. ist nicht ausreichend untersucht und kann daher nicht empfohlen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da die Absorption von oral verabreichtem Rifaximin über den Magen-Darm-Trakt vernachlässigbar (< 0,4 %) ist, sind keine systemischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln anzunehmen.

Klinische Wechselwirkungs-Studien an gesunden Probanden mit Rifaximin und Arzneimitteln, die durch humane Cytochrom P450 Isoenzyme (z.B. CYP3A) metabolisiert werden, zeigten, dass Rifaximin (600 mg täglich) die Pharmakokinetik von Midazolam und oralen Kontrazeptiva (mit den Wirkstoffen Ethinylestradiol und Norgestimat) nicht wesentlich beeinflusst.

Deshalb sind Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die durch diese Isoenzyme metabolisiert werden, nicht zu erwarten.

Wechselwirkungsstudien zur gleichzeitigen Einnahme von Colidimin mit anderen Arzneimitteln, die gegebenenfalls bei Reisediarrhö angewendet werden (z. B. Loperamid oder Aktivkohle) liegen nicht vor. Colidimin darf frühestens 2 Stunden nach Verabreichung von Aktivkohle eingenommen werden.

Hinweis:

Die Grunderkrankung selber kann durch die Veränderung der Darmflora zu einer Beeinflussung des enterohepatischen Kreislaufs von Östrogenen führen. Als Folge davon kann die Plasmakonzentration derselben sinken und ein kontrazeptiver Schutz beeinträchtigt werden. Daher ist es ratsam, zusätzlich alternative kontrazeptive Maßnahmen in Erwägung zu ziehen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen

Auf Grund der Wirkungen von Rifaximin auf die Darmflora könnte es nach Einnahme zu einer Wirkungsabschwächung östrogenhaltiger oraler Kontrazeptiva kommen. Wechselwirkungen in diesem Sinne sind bisher jedoch nicht bekannt geworden. Trotzdem ist es ratsam, zusätzliche alternative kontrazeptive Maßnahmen in Erwägung zu ziehen, insbesondere wenn der Östrogengehalt, wie bei der sogenannten „Mikropille“ unter 50 µg liegt (siehe auch Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen).

Schwangerschaft und Stillzeit

Über die Sicherheit einer Anwendung von Rifaximin während der Schwangerschaft und in der Stillzeit liegen für den Menschen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme ist es dennoch ratsam Colidimin 200 mg-Filmtabletten während der Schwangerschaft und in der Stillzeit nicht anzuwenden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die unter der Behandlung mit Rifaximin auftraten sind ganz überwiegend nur leicht bis mäßig stark ausgeprägt und klingen in den meisten Fällen ohne eine Veränderung der Dosierung oder Unterbrechung der Behandlung mit Rifaximin von alleine ab.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)
Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Folgende Nebenwirkungen traten unter der Behandlung mit Rifaximin häufiger auf als unter Placebo. Diese Auflistung enthält Nebenwirkungen, die auch als Symptome der zu behandelnden Grunderkrankung auftreten können:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten: Dysenterie, Infektionen der oberen Atemwege

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr selten: Lymphozytose, Monozytose, Neutropenie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerz, Schwindel

Sehr selten: Albträume, Migräne, Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Ohrenscherzen, Tinnitus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Flatulenz

Häufig: Stuhl drang, Übelkeit

Gelegentlich: Bauchschmerzen.

Sehr selten: Diarrhoe, trockener Rachen, trockene Lippen, Hernia inguinalis, Störungen des Zahnfleisches

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Cholurie, Dysurie, Hämaturie, Polyurie, Proteinurie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Exantheme, Urticaria, wahrscheinlich als Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion

Sehr selten: Sonnenbrand

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gelegentlich: Müdigkeit, Harndrang, Appetitverminderung, Menstruationsstörungen, Gewichtsabnahme

Untersuchungen

Selten: Erhöhte Leberwerte, erhöhte Aspartataminotransferase

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 (12 Tabletten/ Tag) über 5 Tage ohne besondere Risiken angewendet.

Bei der Einnahme höherer Dosen wird empfohlen, eine Magenspülung und geeignete unterstützende Maßnahmen durchzuführen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Intestinale Antibiotika, Antibiotika (Rifaximin)

ATC-Code: A07AA11

Wirkungsweise

Das Arzneimittel Colidimin enthält Rifaximin [4-desoxy-4'-methyl pyrido (1',2'-1,2) imidazo (5,4-c) rifamicin SV] in der polymorphen Form alfa (α). Rifaximin ist ein Breitbandantibiotikum. Es ist ein semi-synthetisches Derivat von Rifamycin SV. Wie andere Mitglieder der Rifamycin Antibiotika-Gruppe bindet es irreversibel an die beta-Untereinheit der bakteriellen DNA-abhängigen RNA-Polymerase und hemmt daher die bakterielle RNA- und Proteinsynthese. Durch seine irreversible Bindung an das Enzym wirkt Rifaximin bakterizid gegen sensitive Bakterien.

Das Spektrum der antimikrobiellen Aktivität von Rifaximin ist breit. Es schließt die meisten Bakterien (Gram-negative und Gram-positive, aerobe und anaerobe), die Darminfektionen hervorrufen, sowie Bakterien der physiologischen Darmflora des Menschen mit ein.

Charakteristisch für Rifaximin in seiner polymorphen Form α ist die lokale Wirksamkeit mit vernachlässigbar geringer Absorption aus dem Magen-Darm-Trakt. 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 sollte 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.

Kinder

Die Wirksamkeit, Dosierung und Sicherheit von Rifaximin in Kinder 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 waren älter als 2 Jahre. Das Charakteristikum aller Studien war Diarrhö bakterieller 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).

Auswirkungen auf die normale Darmflora

Wie Untersuchungen gezeigt haben, kommt es unter der Behandlung mit Rifaximin zu einer Verminderung aerober und anaerober Bakterien der physiologischen menschlichen Darmflora um 90 bis 99%. Nach Beendigung der Behandlung mit Rifaximin ist dieser Effekt reversibel, so dass es nicht zu einer dauerhaften Veränderung des Gleichgewichts der physiologischen Darmflora kommt.

Resistenzentwicklung

Die Entwicklung möglicher Resistenzen gegenüber Rifaximin beruht in erster Linie auf einer einstufigen Veränderung der bakteriellen DNA-abhängigen RNA-Polymerase. Dieser Prozess unterscheidet sich maßgeblich von Plasmid-vermittelten Resistenzen, die häufig bei Aminoglykosid-Antibiotika auftreten. Bakterielle Resistenzen gegenüber Rifaximin können auftreten; sie sind jedoch transient und auf Grund der üblicherweise kurzen Anwendungsdauer und der ausgeprägten antibakteriellen Wirksamkeit, die auf der hohen Wirkstoffkonzentration im Kolon beruht und zu einer fast vollständigen Eliminierung pathogener Stämme führt, von untergeordneter klinischer Bedeutung.

Hinweise auf die Bildung klinisch relevanter, systemischer Resistenzen gegen Rifaximin und anderer Rifamycin-Derivate nach Behandlung mit Rifaximin liegen nicht vor.

Das Risiko der Induktion einer Kreuzresistenz gegenüber Rifampicin wird äußerst gering eingeschätzt (s.u.).

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 sollte 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.

Topische Wirksamkeit

Die Absorption 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 MIC's (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).

Auf Grund der vernachlässigbaren Resorption von Rifaximin aus dem Magen-Darmtrakt ist das Risiko systemischer Nebenwirkungen gering.

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 dem selben Grund wird das Risiko der Induktion einer Kreuzresistenz gegenüber Rifampicin als äußerst gering eingeschätzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Pharmakokinetische Studien an Ratten, Hunden und Menschen haben gezeigt, dass die Absorption von Rifaximin nach oraler Verabreichung nicht nachweisbar, bzw. vernachlässigbar gering ist (weniger als 0,4 %).

Plasmaspiegel nach Verabreichung von therapeutischen Dosen von Rifaximin sind weder bei gesunden freiwilligen Probanden noch bei Patienten, deren Darm-schleimhaut durch Entzündungen und Ulcerationen im Zusammenhang mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn geschädigt ist, nachweisbar (Nachweisgrenze < 0,5 – 2-ng/ml) bzw. vernachlässigbar (in den meisten Fällen weniger als 10 ng/ml).

Vergleichende pharmakokinetische Studien zeigten, dass andere polymorphe Formen von Rifaximin deutlich stärker absorbiert werden als die α -Form.

Distribution

Fast die gesamte Menge des oral verabreichten Rifaximins ist im Darmtrakt verfügbar, wo es sehr hohe Konzentrationen erreicht (nach 3-tägiger Behandlung mit einer täglichen Dosis von 800 mg werden fäkale Konzentrationen von 4000-8000 µg/g erreicht).

Metabolismus

Rifaximin wird kaum metabolisiert.

Elimination

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

Bioverfügbarkeit

Rifaximin ist nicht reproduzierbar systemisch verfügbar und daher zur Behandlung systemischer Infektionen nicht geeignet.

Besondere Populationen

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

Bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie ergaben sich nach Verabreichung von 800mg Rifaximin dreimal täglich über 7 Tage mittlere Plasma-Spitzkonzentrationen von 13,5 ng/ml Rifaximin. Nach 7 Tagen lag die Wiederfindungsrate bei weniger als 0,1% der verabreichten Dosis. Auf Grund der geringen systemischen Resorption von Rifaximin ist bei Patienten mit Lebersuffizienz keine spezifische Dosisanpassung zu empfehlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei pharmakologischen Untersuchungen zur Sicherheit von oral verabreichtem Rifaximin konnten auf Grund der minimalen systemischen Absorption auch bei hohen Dosen keine toxischen Wirkungen nachgewiesen werden.

Akute Toxizität

Bei oraler Applikation von Rifaximin bei Ratten erwiesen sich auch die maximal oral applizierten Dosen von bis zu 2000 mg/kg als nicht letal. Bei oraler Applikation bei der Maus erwies sich eine Dosierung von 2000 mg/kg als die niedrigste letale Dosierung.

Bei intravenöser Applikation lag die niedrigste letale Dosis bei Ratte und Maus bei 40mg/kg.

Chronische Toxizität

Studien zur chronischen Toxizität nach oraler Verabreichung wurden bei verschiedenen Tierspezies durchgeführt. In einer 6monatigen Studie mit Ratten und in einer 9monatigen Studie mit Hunden wurde die Behandlung mit Rifaximin gut vertragen. Es wurde keine Zielorgan-Toxizität festgestellt.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Untersuchungen mit Rifaximin erbrachten keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

Reproduktionstoxikologie

Die möglichen Wirkungen von Rifaximin auf die reproduktive Funktion und die embryo-foetale und peri-/postnatale Entwicklung wurden in Ratten und Kaninchen untersucht. Wiederholte orale Verabreichung von Dosen bis zu 300 mg/kg hatten keinen Einfluss auf die allgemeine reproduktive Funktion und die Fertilität in männlichen und weiblichen Ratten. Diese Ergebnisse wurden in teratologischen Studien mit Kaninchen bei Dosen von bis zu 1000 mg/kg bestätigt. Die höchste Dosis Rifaximin, bei der kein Effekt auf die pre- und postnatale Entwicklung der Nachkommen und das Wachstum, das Verhalten und die reproduktiven Fähigkeiten der F1 Generation beobachtet wurde, lag bei 300 mg/kg, der höchsten getesteten Dosis.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium, Glycerol(mono/di/tri)(palmitat/stearat), hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Natriumedetat, Propylenglycol, Eisenoxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die

Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blistersstreifen aus PVC-/Al-Folie in Packung zu 12 bzw. 36 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. Inhaber der Zulassung: Gebro Pharma, Fieberbrunn.

8. Zulassungsnummer: 1-26073

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: 18. Oktober 2005.

10. Stand der Information: Oktober 2010.

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

PKZ: 12 ST (2) (EKO: G) [36.75], 36 ST (EKO: G) [80.00]