

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Targaxan 550 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 550 mg rifaksimiinia.

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleanpunaisia, soikeita, kaksoiskuperia, kooltaan 10 mm x 19 mm kalvopäällysteisiä tabletteja, joihin toiselle puolelle on kaiverrettu "RX".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Targaxan on tarkoitettu vähentämään hepaattisen enkefalopatian oireisten episodien toistumista iältään ≥ 18 -vuotiailla potilailla (ks. kohta 5.1).

Antibakteeristen lääkeaineiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelu annos: 550 mg kahdesti päivässä pitkäkestoisena hoitona vähentämään hepaattisen enkefalopatian oireisten episodien toistumista. (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).

Avaintutkimuksessa 91% potilaista käytti samanaikaisesti laktuloosia (ks. kohta 5.1).

Targaxan-valmistetta voidaan antaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Pediatriset potilaat

Targaxan-valmisteen turvallisuutta ja tehoa (alle 18 vuoden ikäisten) lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa, koska Targaxan-valmisteen turvallisuus- ja tehokkuustiedoissa ei esiintynyt eroja iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikka annoksen muutosta ei odoteta, varovaisuutta pitää noudattaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Suun kautta vesilasillisen kera.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys rifaksimiinille, rifamysiinin johdannaisille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Suolitukostapaukset.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vakavat ihoreaktiot

Vakavia ihoon kohdistuvia häiritseviä vaikutuksia (SCAR), mukaan lukien mahdollisesti hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), on raportoitu (esiintymistiheys tuntematon) rifaksimiinihoidon yhteydessä. Potilaille on lääkkeen määräämisen yhteydessä kerrottava oireista ja heitä on seurattava tarkasti ihoreaktioiden varalta. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, rifaksimiinihoito on lopetettava välittömästi ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa (tarpeen mukaan). Jos potilaalle on rifaksimiinin käytön yhteydessä kehittynyt vakava reaktio, kuten SJS tai TEN, rifaksimiinihoitoa ei saa koskaan aloittaa uudelleen tälle potilaalle.

Clostridium difficile -bakteeriin liittyvää ripulia (CDAD) on todettu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös rifaksimiinin, käytön yhteydessä. Rifaksimiinihoidon mahdollista liittymistä *C. difficile*-ripuliin ja pseudomembranoottiseen koliittiin (PMC) ei voida sulkea pois.

Tietojen puuttuessa ja johtuen mahdollisesta suolistoflooran vakavasta häiriintymisestä, jonka seurauksia ei tunneta, rifaksimiinin antamista samanaikaisesti muiden rifamysiinien kanssa ei suositella.

Potilaille pitää kertoa, että vaikka lääkkeen imeytyminen on minimaalista (alle 1%), voi rifaksimiini aiheuttaa muiden rifamysiinin johdannaisten tapaan virtsan värjäytymistä punertavaksi.

Maksan vajaatoiminta: Käytetään varoen potilailla, joilla on vaikea (Child-Pugh-aste C) maksan vajaatoiminta, sekä potilailla, joilla on loppuvaiheen maksasairauden MELD (Model for End-Stage Liver Disease) -pistemäärä >25 (ks. kohta 5.2).

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun käytetään samanaikaisesti rifaksimiinia ja P-glykoproteiinin estäjää, kuten siklosporiini (ks. kohta 4.5).

INR:n arvon nousuja ja laskuja (joissain tapauksissa vuotoa) on raportoitu potilailla, jotka käyttävät varfariinia ja joille on määrätty rifaksimiinia. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, tulee INR-arvoa seurata huolellisesti, kun aloitetaan tai lopetetaan rifaksimiinin käyttö. Suun kautta otettavan antikoagulantin annoksen säätäminen saattaa olla tarpeen, jotta ylläpidetään toivottu taso. (katso 4.5).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) yhtä tablettia kohden, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kokemuksia ei ole rifaksimiinin antamisesta koehenkilöille, jotka ottavat toista antibakteerista rifamysiini-lääkeainetta systeemisen bakteeri-infektion hoitoon.

In vitro -tiedot osoittavat, että rifaksimiini ei estänyt tärkeitä lääkeaineita metaboloivia sytokromi P-450 (CYP) -entsyymejä (CYP-entsyymit 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4). *In vitro* -indusointitutkimuksissa rifaksimiini ei indusoinut CYP1A2:a eikä CYP 2B6:a, mutta oli heikko CYP3A4:n indusoija.

Terveillä koehenkilöillä suoritettujen lääkkeen kliiniset yhteisvaikutustutkimukset osoittivat, että rifaksimiini ei vaikuttanut merkittävästi CYP3A4-substraattien farmakokinetikkaan, mutta maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei kuitenkaan voida sulkea pois mahdollisuutta, että rifaksimiini saattaa vähentää samanaikaisesti annettujen CYP3A4-substraattien altistusta (esim. varfariini, epilepsialääkkeet, rytmihäiriölääkkeet, ehkäisytabletit) johtuen suuremmasta systeemisestä altistuksesta terveisiin koehenkilöihin verrattuna.

INR:n arvon nousuja ja laskuja on raportoitu potilailla, jotka käyttävät varfariinia ja joille on määrätty rifaksimiinia. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, tulee INR-arvoa seurata huolellisesti, kun aloitetaan tai lopetetaan rifaksimiinin käyttö. Suun kautta otettavan antikoagulantin annoksen säätäminen saattaa olla tarpeen.

Yksi *in vitro* -tutkimus on esittänyt, että rifaksimiini on keskivahva P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti ja CYP3A4 metaboloii sitä. Ei tiedetä voivatko samanaikaisesti annetut CYP3A4:a inhiboivat lääkeaineet lisätä rifaksimiinin systeemistä altistusta.

Terveillä samanaikainen kerta-annos siklosporiinia (600 mg), voimakasta P-glykoproteiinin estäjää, yhdessä rifaksimiinin (550 mg) kerta-annoksen kanssa johti 83-kertaiseen ja 124-kertaiseen rifaksimiinin C_{max} ja AUC_{∞} nousuun. Tämän systeemisen altistuksen lisääntymisen kliinistä merkitystä ei tunneta. -

Lääkkeiden yhteisvaikutusten esiintymismahdollisuutta kuljetinjärjestelmien tasolla on arvioitu *in vitro*, ja nämä tutkimukset viittaavat siihen, että kliininen yhteisvaikutus rifaksimiinin ja muiden P-glykoproteiinin kautta ulosvirtaavien yhdisteiden sekä muiden kuljetusproteiinien välillä on epätodennäköinen (MRP2, MRP4, BCRP ja BSEP).

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja rifaksimiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa havaittiin ohimeneviä vaikutuksia luutumiseen ja muutoksia sikiön luustossa (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi rifaksimiinin käyttöä raskauden aikana ei suositella.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö/erittyvätkö rifaksimiini/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rintaruokittuun lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko rifamiksiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kliinisissä kontrolloiduissa tutkimuksissa on raportoitu huimausta. Rifaksimiinilla ei kuitenkaan ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto:

Rifaksimiinihoidon yhteydessä on raportoitu vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) (ks. kohta 4.4).

Kliiniset tutkimukset:

Potilailla, joiden hepaattinen enkefalopatia (HE) oli remissiossa, arvioitiin rifaksimiinin turvallisuutta kahdessa tutkimuksessa: satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu, faasin 3 tutkimus RFHE3001 ja pitkäaikainen, avoin tutkimus RFHE3002.

RFHE3001-tutkimus vertasi rifaksimiinilla hoidettua 140 potilasta (annos 550 mg kahdesti päivässä 6 kuukauden ajan) 159:ään lumelääkkeellä hoidettuun potilaaseen, kun taas RFHE3002-tutkimuksessa hoidettiin 322 potilasta, joista 152 oli RFHE3001-tutkimuksesta, hoitona 550 mg rifaksimiinia kahdesti päivässä 12 kuukauden ajan (66% potilaista) ja 24 kuukauden ajan (39% potilaista), keskimääräisen altistusajan ollessa 512,5 päivää (mediaani).

Lisäksi kolmessa aiheita tukevassa tutkimuksessa 152 hepaattista enkefalopatiaa sairastavaa potilasta hoidettiin erilaisilla rifaksimiiniannoksilla 600 mg:sta 2400 mg:aan päivittäin korkeintaan 14 päivän ajan.

Seuraavassa taulukossa on esitetty kaikki haittavaikutukset, joita esiintyi RFHE3001-tutkimuksessa rifaksimiinilla hoidetuilla potilailla esiintymistiheydellä $\geq 5\%$ ja suuremmalla esiintymistiheydellä ($\geq 1\%$) kuin lumelääkepotilailla.

Taulukko 1: Haittavaikutukset, joita esiintyi RFHE3001-tutkimuksessa ≥ 5 prosentilla rifaksimiinia saaneista potilaista ja suuremmalla esiintymistiheydellä kuin lumelääkepotilailla.

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Tapahtuma	Lumelääke N=159		Rifaksimiini N= 140	
		n	%	n	%
Veri ja imukudos	Anemia	6	3,8	11	7,9
Ruoansulatuselimistö	Askites	15	9,4	16	11,4
	Pahoinvointi	21	13,2	20	14,3
	Ylävatsan kipu	8	5,0	9	6,4
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Ääreisosien turvotus	13	8,2	21	15,0
	Pyreksia	5	3,1	9	6,4
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasspasmit	11	6,9	13	9,3
	Nivelkipu	4	2,5	9	6,4
Hermosto	Huimaus	13	8,2	18	12,9
Psyykkiset häiriöt	Masennus	8	5,0	10	7,1
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	7	4,4	9	6,4
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	10	6,3	13	9,3
	Ihottuma	6	3,8	7	5,0

Taulukko 2 sisältää lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa RFHE3001, pitkäaikaistutkimuksessa RFHE3002 sekä markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset, jotka on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmien ja yleisyyden mukaan.

Yleisyysluokat on määritetty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan luetellut haittavaikutukset.

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Clostridium-infektio, virtsatietulehdus, kandidiaasi	Keuhkokuume, selluliitti, ylähengitystieinfektiot, rinniitti	
Veri ja imukudos		Anemia		Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä				Anafylaktiset reaktiot, angioedeemat, yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus, hyperkalemia	Kuivuminen	
Psyykkiset häiriöt	Masennus	Sekavuustila, ahdistuneisuus, liikaunisuus, unettomuus		
Hermosto	Huimaus, päänsärky	Tasapainohäiriöt, muistinmenetyt, kouristukset, Tarkkaavaisuushäiriöt, hypoestesia, muistin heikkeneminen		
Verisuonisto		Kuumat aallot	Hypertensio, hypotensio	Pyörtymisen tunne, pyörtäminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Pleuraalinen effuusio	Krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus	
Ruoansulatuselimistö	Ylävatsan kipu, vatsan turvotus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, askites	Vatsakipu, ruokatorven laskimolaajentumien vuoto, kuiva suu, epämukavuus vatsassa	Ummetus	
Maksa ja sappi				Epänormaalit maksan toimintakokeiden tulokset
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottumat, kutina			Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), dermatiitti, ekseema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasspasmit, nivelkipu	Lihaskipu	Selkäkipu	
Munuaiset ja virtsatiet		Dysuria, tiheävirtsaus	Valkuaista virtsassa,	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Ääreisosien turvotus	Turvotus, pyreksia	Astenia	
Tutkimukset				Epänormaalit INR-arvot (International normalised ratio)

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Vammat ja myrkytykset		Kaatuminen	Ruhjevammat, proseduraalinen kipu	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Turistiripulista kärsivillä potilailla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa siedettiin enintään 1800 mg/vrk annoksia ilman vakavia kliinisiä oireita. Jopa normaalin bakteeriflooran omaavilla potilailla/koehenkilöillä enintään 2400 mg/vrk rifaksimiiniannokset 7 päivän ajan eivät aiheuttaneet suureen annokseen liittyviä kliinisiä oireita.

Vahingossa tapahtuneen yliannostuksen sattuessa suositellaan oireenmukaista tukihoidoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Targaxan sisältää rifaksimiinia (4-desoksi-4'-metyyli pyrido (1',2'-1,2) imidatso (5,4-c) rifamysiini SV) polymorfisessa muodossa alfa.

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: suolistotulehdus-, infektiolääke - antibiootit – ATC-koodi: A07AA11.

Vaikutusmekanismi

Rifaksimiini on rifamysiinien luokkaan kuuluva bakteerilääke, joka sitoutuu peruuttamattomasti bakteerin DNA-riippuvaisen RNA-polymeraasientsyymin beeta-alayksikköön ja tästä johtuen estää bakteerin RNA-synteesiä.

Rifaksimiinilla on laaja antimikrobinen kirjo useimpia grampositiivisia, gramnegatiivisia, aerobisia ja anaerobisia bakteereita vastaan, mukaan lukien ammoniakkaa tuottavat lajit. Rifaksimiini saattaa estää ureaa deaminoivia bakteereita vähentäen ammoniakkin ja muiden yhdisteiden tuotantoa, minkä uskotaan olevan tärkeätä hepaattisen enkefalopatian patogeenin kannalta.

Resistenssimekanismi

Resistenssin syntyminen rifaksimiinille on pääasiassa palautuva yksivaiheinen kromosomimuutos *rpoB*-geenissä, joka koodittaa bakteerin RNA-polymeraasia.

Kliiniset tutkimukset, joissa tutkittiin muutoksia turistiripulista kärsivien potilaiden suolistoflooran herkkyudessa, eivät pystyneet havaitsemaan resistenttien grampositiivisten (esim. *enterococci*) ja gramnegatiivisten (*E. coli*) organismien syntymistä kolmen päivän rifaksiiniinikuurin aikana.

Resistenssin kehittymistä normaalissa suoliston bakteerifloorassa tutkittiin toistuvilla suurilla rifaksiiniannoksilla terveillä vapaaehtoisilla sekä tulehduksellisesta suolistosairaudesta (IBS) kärsivillä potilailla. Rifaksiinille resistenttejä kantoja kehittyi, mutta ne olivat epästabileja eivätkä lisääntyneet maha-suolikanavassa tai korvanneet rifaksiinille herkkiä kantoja. Kun hoito lopetettiin, resistentit kannat hävisivät nopeasti.

Kokeelliset ja kliiniset tiedot viittaavat siihen, että *Mycobacterium tuberculosis* tai *Neisseria meningitidis* -kantoja kantaville potilaille annettu rifaksiinihoito ei valikoidu rifampisiini-resistenssin suhteen.

Herkkyyys

Rifaksiini on imeytymätön antibakteerinen lääkeaine. *In vitro* herkkyystestausta ei voida käyttää varmistamaan luotettavasti bakteerien herkkyyttä tai resistenssiä rifaksiinille. Tällä hetkellä ei ole riittävästi tietoa, joka tukisi kliinisen raja-arvon asettamista herkkyystestaukselle.

Rifaksiiniä on arvioitu *in vitro* usean patogeenin suhteen, mukaan lukien ammoniakkia tuottavat bakteerit, kuten *Escherichia coli* spp, *Clostridium* spp, *Enterobacteriaceae* ja *Bacteroides* spp. Koska rifaksiini imeytyy erittäin vähäisesti maha-suolikanavasta, se ei ole kliinisesti tehokas invasiivisia patogeeneja vastaan, vaikka nämä bakteerit olisivatkin herkkiä *in vitro*.

Kliininen teho

Rifaksiinin tehoa ja turvallisuutta annoksella 550 mg kahdesti vuorokaudessa arvioitiin hepaattisen enkefalopatian remissiossa olevilla aikuispotilailla 6 kuukautta kestävässä, satunnaistetussa, kaksoisokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa faasin 3 avaintutkimuksessa RFHE3001.

Yhteensä 299 koehenkilöä satunnaistettiin saamaan rifaksiinihoitoa annoksella 550 mg kahdesti vuorokaudessa (n=140) tai lumelääkettä (n= 159) 6 kuukauden ajan. Avaintutkimuksessa 91% koehenkilöistä kummassakin ryhmässä sai samanaikaisesti laktuloosia. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joiden MELD-pistemäärä oli >25.

Ensisijainen päätetapahtuma oli oireisen hepaattisen enkefalopatiaepisodin ensimmäiseen läpilyöntiin kulunut aika ja potilaat poistettiin tutkimuksesta ensimmäisen oireisen HE-läpilyöntiepisodin jälkeen. Oireisen hepaattisen enkefalopatian läpilyöntiepisodi määriteltiin neurologisen toiminnan merkittävänä heikentymisenä ja Conn-pisteiden nousuna asteeseen ≥ 2 . Potilailla, joiden lähtötilanteen Conn-pistemäärä oli 0, oireisen hepaattisen enkefalopatian läpilyöntiepisodi määriteltiin Conn-pisteiden nousuna arvoon 1 sekä flapping-vapinaa kuvaavien pisteiden (asterixis grade) yhden yksikön lisäyksenä.

31 koehenkilöä 140:stä (22%) rifaksiiniiryhmässä ja 73 koehenkilöä 159:stä (46%) lumelääkeryhmässä koki oireisen hepaattisen enkefalopatian läpilyöntiepisodin 6 kuukauden aikana. Rifaksiini vähensi hepaattisen enkefalopatian läpilyönnin riskiä 58 prosentilla ($p < 0,0001$) ja hepaattisesta enkefalopatiasta johtuvan sairaalaoleskelun riskiä 50 prosentilla ($p < 0,013$) lumelääkkeeseen verrattuna.

Rifaksiinin pitkäaikaista turvallisuutta ja siedettävyyttä annoksella 550 mg kahdesti vuorokaudessa annettuna vähintään 24 kuukauden ajan arvioitiin RFHE3002-tutkimuksessa 322 koehenkilöllä, joiden hepaattinen enkefalopatia oli remissiossa. RFHE3001-tutkimuksesta siirtyi 152 koehenkilöä (70 rifaksiiniiryhmästä ja 82 lumelääkeryhmästä) ja 170 koehenkilöä olivat uusia. Samanaikaista laktuloosia annettiin 88 prosentille potilaista.

Enintään 24 kuukautta kestävä rifaksiinihoito (avoin jatkotutkimus RFHE3002) ei aiheuttanut vaikutuksen menetystä oireisen hepaattisen enkefalopatian läpilyöntiepisodilta suojaamisen ja

sairaalaoleskelukertojen vähenemisen suhteen. Oireisen hepaattisen enkefalopatiaepisodin läpilyöntiin kuluneen ajan analyysi osoitti remission pitkäaikaisen ylläpidon molemmissa potilasryhmissä, sekä uusilla että rifaksimiinia jatkaneilla potilailla.

Yhdistelmähoito rifaksimiinin ja laktuloosin kanssa osoitti tilastollisesti merkitsevän kuolleisuuden vähenemisen potilailla, joilla oli hepaattinen enkefalopatia verrattuna pelkkään laktuloosiin neljän satunnaistetun ja kolmen havainnointitutkimuksen systemaattisessa katsauksessa ja meta-analyysissä (riskiero -0,11, 95%:n luottamusväli -0,19:sta -0,03:een, p-arvo = 0,009). Tutkimuksiin osallistui 1822 potilasta. Lisäherkkyyshanalyysit vahvistivat nämä tulokset. Erityisesti kahden satunnaistetun tutkimuksen yhdistetty analyysi - mukaan lukien 320 potilasta, joita hoidettiin enintään 10 päivän ajan ja sen jälkeen seurattiin sairaalahoidossa - osoitti tilastollisesti merkitsevää kuolleisuuden vähenemistä (riskiero -0,22, 95%: n luottamusväli -0,33:sta -0,12:sta, p- arvo <0,0001).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Rotille, koirille ja ihmisille suoritettujen farmakokineettisten tutkimukset osoittivat, että suun kautta annettu rifaksimiini polymorfisessa muodossa alfa imeytyy heikosti (alle 1%). Toistuvien terapeutisten rifaksimiiniannosten jälkeen annettuna terveille vapaaehtoisille ja potilailla, joiden suoliston limakalvo on vahingoittunut (tulehduksellinen suolistosairaus, IBS), plasmapitoisuuden ovat mitättömiä (alle 10 ng/ml). Hepaattisesta enkefalopatiasta kärsivillä potilailla rifaksimiinin antaminen annoksella 550 mg kahdesti vuorokaudessa osoitti keskimääräistä altistusta rifaksimiinille, mikä oli noin 12 kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla saman annostuksen jälkeen havaittu altistus. Kliinisesti merkityksetön rifaksimiinin systeemisen imeytymisen kasvu havaittiin, kun sitä annettiin 30 minuutin kuluessa runsaasti rasvaa sisältävän aamiaisen jälkeen.

Jakautuminen

Rifaksimiini sitoutuu keskimääräisesti ihmisen plasman proteiineihin. Kesimääräinen *in vivo* proteiineihin sitoutumissuhde oli 67,5% terveillä koehenkilöillä ja 62% maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, kun rifaksimiinia annettiin annoksella 550 mg.

Biotransformaatio

Ulosteen uutteen analyysi osoitti, että rifaksimiinia löytyi ehjänä molekyylinä, mikä osoittaa, että se ei hajoa eikä metaboloitu kulkiessaan maha-suolikanavan läpi.

Radioaktiivisesti leimattua rifaksimiinia käyttäneessä tutkimuksessa virtsasta talteen saatu rifaksimiini oli 0,025% annetusta annoksesta, kun taas <0,01% annoksesta saatiin talteen 25-desasetyylirifaksimiinina, joka on ainoa ihmisellä tunnistettu rifaksimiinin metaboliitti.

Eliminaatio

Radioaktiivisesti leimatulla rifaksimiinilla suoritettu tutkimus viittaa siihen, että ¹⁴C-rifaksimiini erittyy melkein yksinomaan ja täydellisesti ulosteeseen (96,9 % annetusta annoksesta). Virtsasta talteen otettu ¹⁴C-rifaksimiini ei ylitä 0,4% annetusta annoksesta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Ihmisen systeemisen altistuksen määrää ja laajuutta rifaksimiinille näytti kuvaavan ei-lineaarinen (annoksesta riippuvainen) kinetiikka, mikä sopii yhteen rifaksimiinin imeytymistä rajoittavan liukenemismahdollisuuden kanssa.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla rifaksimiinin käytöstä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Saatavissa olevat kliiniset tiedot maksan vajaatoiminnasta kärsivistä potilaista osoittivat suuremman systeemisen altistuksen kuin terveillä koehenkilöillä havaittu altistus. Rifaksimiinin systeeminen altistus oli noin 10-, 13- ja 20-kertainen potilailla, joilla oli vastaavasti lievä (Child-Pugh-aste A), keskivaikkea (Child-Pugh-aste B) ja vaikea (Child-Pugh-aste C) maksan vajaatoiminta terveiden vapaaehtoisten altistukseen verrattuna. Rifaksimiinin systeemisen altistuksen kasvu maksan vajaatoimintapotilailla pitää tulkita rifaksimiinin paikallisen maha-suolikanavan vaikutuksen ja sen alhaisen systeemisen hyväksikäytettävyyden valossa, kuin myös käytettävissä olevien rifaksimiinin turvallisuustietojen valossa kirroosipotilaista.

Annoksen muuttamista ei suositella, koska rifaksimiini vaikuttaa paikallisesti.

Pediatriiset potilaat

Rifaksimiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu minkään ikäisillä lapsipotilailla. Sekä hepaattisen enkefalopatian (HE) uusiutumisen vähentämistä ja hepaattisen enkefalopatian akuuttia hoitoa tutkittaessa tutkittaviin ryhmiin kuuluivat iältään ≥ 18 -vuotiaat potilaat.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotan alkion-sikiön kehitystutkimuksessa havaittiin annoksella 300 mg/kg/vrk (2,7 kertaa ehdotettu kliininen annos hepaattisessa enkefalopatiassa, säädettyinä kehon pinta-alan mukaan) vähäinen ja ohimenevä luutumisen hidastuminen, mikä ei vaikuttanut poikasen normaaliin kehittymiseen. Annettaessa rifaksimiinia suun kautta kanille tiineyden aikana havaittiin luuston muutosten lisääntymistä (samanlaisilla annoksilla kuin ehdotetaan kliinisesti hepaattiseen enkefalopatiaan). Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Natriumtärkkelysglykolaatti tyyppiä A

Glyserolidistearaatti

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Talkki

Mikrokiteinen selluloosa

Kalvopäällyste (opadry oy-s-34907):

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Dinatriumedetaatti

Propyleeniglykoli

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

PVC-PE-PVDC/Alumiinifolioläpipainopakkaus kotelossa, joissa on 14, 28, 42, 56 tai 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30217

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08.02.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.11.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.05.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Targaxan 550 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 550 mg rifaximin.

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rosa, ovala, bikonvexa, 10 mm x 19 mm filmdragerade tabletter märkta med "RX" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Targaxan är avsett för att minska återkomsten av episoder av manifest leverencefalopati hos patienter i åldern ≥ 18 år (se avsnitt 5.1).

Officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel bör följas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos: 550 mg två gånger per dag som långtidsbehandling för att minska återkomsten av episoder av manifest leverencefalopati (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2).

I den pivotala studien använde 91 % av patienterna samtidigt laktulos (se avsnitt 5.1).

Targaxan kan ges med eller utan föda.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Targaxan för pediatrika patienter (under 18 års ålder) har inte fastställts.

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig, eftersom säkerhets- och effektdata för Targaxan inte visade några skillnader mellan äldre och yngre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med leverinsufficiens (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Även om dosjustering inte förväntas vara nödvändig, ska försiktighet iaktas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Oralt med ett glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot rifaximin, rifamycinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Fall av tarmobstruktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), som kan vara livshotande eller fatala, har rapporterats (frekvens okänd) i samband med behandling med rifaximin. Vid ordination ska patienterna informeras om tecken och symtom och patienterna ska övervakas noga med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppkommer, ska behandling med rifaximin omedelbart avslutas och alternativ behandling övervägas (enligt behov). Om en allvarlig reaktion har utvecklats såsom SJS eller TEN vid användning av rifaximin, får behandling med rifaximin aldrig återupptas för denna patient.

Clostridium difficile-associerad diarré (CDAD) har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella medel, inklusive rifaximin. Det potentiella sambandet mellan rifaximinbehandling och CDAD och pseudomembranös kolit (PMC) kan inte uteslutas.

I avsaknad av data och på grund av risken för allvarliga svåra störningar i tarmfloran med okända konsekvenser, rekommenderas inte samtidig administrering av rifaximin och andra rifamyciner.

Patienter bör informeras om att trots den försumbara absorptionen av läkemedlet (mindre än 1 %), kan rifaximin, liksom alla rifamycinderivat, ge en rödaktig missfärgning av urinen.

Nedsatt leverfunktion: Används med försiktighet hos patienter med gravt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion och hos patienter med MELD (Model for End-Stage Liver Disease)-poäng >25 (se avsnitt 5.2).

Försiktighet bör iaktas när rifaximin och en P-glykoprotein-hämmare som ciklosporin används samtidigt (se avsnitt 4.5).

Både ökning och minskningar i internationell normaliserad kvot (i vissa fall med blödningar) har rapporterats hos patienter som står på warfarin och är förskrivna rifaximin. Om samtidig administrering är nödvändig, bör INR övervakas noggrant med tillägg eller utsättande av behandling med rifaximin. Justeringar i dos av orala antikoagulantia kan vara nödvändiga för att upprätthålla den önskade nivån av antikoagulation (se avsnitt 4.5).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns ingen erfarenhet av administrering av rifaximin till försökspersoner som tar annat antibakteriellt rifamycin för behandling av en systemisk bakteriell infektion.

In vitro-data visar att rifaximin inte hämmar de viktigaste läkemedelsmetaboliserande cytokrom P-450 (CYP)-enzymerna (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4). I induktionsstudier

in vitro inducerade rifaximin inte CYP1A2 och CYP 2B6, men var en svag inducerare av CYP3A4.

Kliniska interaktionsstudier på friska försökspersoner visade att rifaximin inte påverkade farmakokinetiken för CYP3A4-substrat signifikant, men hos patienter med nedsatt leverfunktion kan det inte uteslutas att rifaximin kan minska exponeringen av samtidigt administrerade CYP3A4-substrat (t.ex. warfarin, antiepileptika, antiarytmika, orala preventivmedel), på grund av högre systemisk exponering jämfört med friska försökspersoner.

Både ökning och minskningar i internationell normaliserad kvot (INR) har rapporterats hos patienter som står på warfarin och är förskrivna rifaximin. Om samtidig administrering är nödvändig, bör INR övervakas noggrant med tillägg eller utsättande av behandling med rifaximin. Det kan vara nödvändigt att justera dosen av det oral antikoagulantia.

En *in vitro*-studie antydde att rifaximin är ett måttligt substrat för P-glykoprotein (P-gp) och metaboliseras av CYP3A4. Det är inte känt om samtida läkemedel som hämmar CYP 3A4 kan öka den systemiska exponeringen för rifaximin.

Hos friska försökspersoner resulterade samtidig administrering av en engångsdos av ciklosporin (600 mg), en potent P-glykoprotein-hämmare, och en engångsdos av rifaximin (550 mg) i en 83-faldig ökning i rifaximin C_{max} och en 124-faldig ökning i rifaximin AUC_{∞} . Den kliniska betydelsen av denna ökning i systemisk exponering är okänd.

Potentialen för att läkemedelsinteraktioner ska förekomma på transportsystems nivå har utvärderats *in vitro* och dessa studier tyder på att en klinisk interaktion mellan rifaximin och andra föreningar vars utflöde sker via P-gp och andra transportproteiner är osannolikt (MRP2, MRP4, BCRP och BSEP).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av rifaximin hos gravida kvinnor. Övergående effekter på benbildning och förändringar i ben hos foster observerats i djurstudier (se 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas inte användning av rifaximin under graviditet.

Amning

Det är okänt om rifaximin/metaboliter utsöndras i bröstmjölke. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med rifaximin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta effekter på manlig och kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yrsel har rapporterats i kliniska kontrollerade studier. Rifaximin har dock inga negativa effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen:

Allvarliga kutana biverkningar, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med behandling med rifaximin (se avsnitt 4.4).

Kliniska studier:

Säkerheten för rifaximin hos patienter med leverencefalopati i remission utvärderades i två studier, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie, RFHE3001, och en öppen långtidsstudie, RFHE3002.

Studie RFHE3001 jämförde 140 patienter som behandlades med rifaximin (i dosen 550 mg två gånger dagligen i 6 månader) med 159 patienter som behandlades med placebo, medan studie RFHE3002 behandlade 322 patienter, varav 152 från studien RFHE3001, med rifaximin 550 mg två gånger dagligen i 12 månader (66 % av patienterna) och i 24 månader (39 % av patienterna), med en medianexponering på 512,5 dagar.

I tre stödjande studier behandlades dessutom 152 patienter med leverencefalopati med olika doser av rifaximin, från 600 mg till 2 400 mg per dag i upp till 14 dagar.

Alla biverkningar som förekom hos patienter som behandlades med rifaximin i en frekvens $\geq 5\%$ och i högre frekvens ($\geq 1\%$) än hos placebopatienter i RFHE3001 rapporteras i följande tabell.

Tabell 1: Biverkningar som förekom hos $\geq 5\%$ av de patienter som fick rifaximin och i högre frekvens än med placebo i RFHE3001

MedDRA organsystem	Biverkning	Placebo n=159		Rifaximin n=140	
		n	%	n	%
Blodet och lymfsystemet	Anemi	6	3,8	11	7,9
Magtarmkanalen	Ascites	15	9,4	16	11,4
	Illamående	21	13,2	20	14,3
	Smärta i övre delen av buken	8	5,0	9	6,4
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Perifert ödem	13	8,2	21	15,0
	Feber	5	3,1	9	6,4
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer	11	6,9	13	9,3
	Artralgi	4	2,5	9	6,4
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	13	8,2	18	12,9
Psyksiska störningar	Depression	8	5,0	10	7,1
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Andnöd	7	4,4	9	6,4
Hud och subkutan vävnad	Klåda	10	6,3	13	9,3
	Utslag	6	3,8	7	5,0

Tabell 2 omfattar biverkningar som observerats i den placebokontrollerade studien RFHE3001, långtidsstudien RFHE3002 och erfarenheter efter marknadsföring, och anges enligt MedDRA organsystem och frekvenskategori.

Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar enligt MedDRA organsystem och frekvenskategori.

MedDRA organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Clostridium-infektion, urinvägsinfektion, candidiasis	Pneumoni, cellulit, övre luftvägsinfektioner, rinit	
Blodet och lymfsystemet		Anemi		Trombocytopeni
Immunsystemet				Anafylaktiska reaktioner, angioödem, överkänslighet
Metabolism och nutrition		Anorexi, hyperkalemi	Dehydrering	
Psykiska störningar	Depression	Förvirringstillstånd, ångest, hypersomni, insomni		
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk	Balansrubbingar, amnesi, konvulsion, uppmärksamhetsstörningar, hypestesi, minnesförsämring		
Blodkärl		Värmevallningar	Hypertoni, hypotoni	Presyncope, syncope
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Andnöd	Pleurautgjutning	Kroniskt obstruktiv lungsjukdom	
Magtarmkanalen	Smärta i övre delen av buken, utspänd buk, diarré, illamående, kräkningar, ascites	Buksmärta, esofagusvarice blödningar, muntorrhet, magbesvär	Förstoppning	
Lever och gallvägar				Onormala leverfunktions-tester

Hud och subkutan vävnad	Utslag, klåda			Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), dermatit, eksem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskel-spasmer, artralgi	Myalgi	Ryggsmärta	
Njurar och urinvägar		Dysuri, pollakisuri	Proteinuri	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem	Ödem, pyrexia	Asteni	
MedDRA organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Undersökningar				Avvikelser i internationell normaliserad kvot
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Fall	Kontusioner, behandlingssmärta	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

I kliniska prövningar med patienter med turistdiarré har doser upp till 1 800 mg/dag tolererats utan några allvarliga kliniska tecken. Även hos patienter/försökspersoner med normal bakterieflora gav rifaximin i doser upp till 2 400 mg/dag i 7 dagar inte några relevanta kliniska symtom relaterade till den höga dosen.

Vid oavsiktlig överdosering föreslås symptomatisk behandling och stödjande vård.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Targaxan innehåller rifaximin (4-desoxi-4'-metyl pyrido (1',2'-1,2) imidazo (5,4-c) rifamycin SV) i den polymorfa α -formen.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid tarminfektioner – antibiotika – ATC-kod: A07AA11.

Verkningsmekanism

Rifaximin är ett antibakteriellt läkemedel som tillhör rifamycinklassen som irreversibelt binder beta-subenheten i det bakteriella enzymets DNA-beroende RNA-polymeras och hämmar därmed bakteriell RNA-syntes.

Rifaximin har ett brett antimikrobiellt spektrum mot de flesta grampositiva och gramnegativa, aeroba och anaeroba bakterier, inklusive ammoniakproducerande arter. Rifaximin kan hämma delningen hos ureadeaminerande bakterier, och minskar därigenom produktionen av ammoniak och andra föreningar som tros vara viktiga för patogenesen vid leverencefalopati.

Resistensmekanism

Utvecklingen av resistens mot rifaximin är främst en reversibel kromosomal enstegsförändring i den rpoB-gen som kodar för bakteriellt RNA-polymeras.

Kliniska studier som undersökte förändringar i tarmfloras känslighet hos patienter med turistdiarré lyckades inte påvisa utveckling av läkemedelsresistenta grampositiva (t.ex. enterokocker) och gramnegativa (*E. coli*) organismer under tre dagars behandling med rifaximin.

Resistensutveckling hos tarmens normala bakterieflora undersöktes med upprepade, höga doser av rifaximin hos friska frivilliga försökspersoner och hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom. Stammar som var resistenta mot rifaximin utvecklades, men de var instabila och koloniserade inte magtarmkanalen och ersatte inte rifaximinkänsliga stammar. När behandlingen upphörde, försvann de resistenta stammarna snabbt.

Experimentella och kliniska data tyder på att behandling med rifaximin av patienter som har stammar av *Mycobacterium tuberculosis* eller *Neisseria meningitidis* selekterar inte fram rifampicinresistens.

Känslighet

Rifaximin är ett antibakteriellt medel som inte absorberas. Känslighetstest *in vitro* kan inte användas för att på ett tillförlitligt sätt fastställa bakteriers känslighet för eller resistens mot rifaximin. Det finns för närvarande inte tillräckligt med data som stödjer fastställandet av en klinisk brytpunkt för känslighetstest.

Rifaximin har utvärderats *in vitro* på flera patogener, inklusive ammoniakproducerande bakterier som *Escherichia coli* spp, *Clostridium* spp, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp. På grund av mycket låg absorption från magtarmkanalen är rifaximin inte effektivt mot invasiva patogener, även om dessa bakterier är känsliga *in vitro*.

Klinisk effekt

Effekt och säkerhet för rifaximin 550 mg två gånger dagligen hos vuxna patienter med leverencefalopati i remission utvärderades i en pivotal, 6-månaders, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie, RFHE3001.

Tvåhundra nittionio försökspersoner randomiserades till att få behandling med rifaximin 550 mg två gånger dagligen (n=140) eller placebo (n=159) i 6 månader. I den pivotala studien använde 91 % av

försökspersonerna i båda grupperna samtidigt laktulos. Inga patienter med en MELD-poäng på >25 rekryterades.

Det primära effektmåttet var tiden till första genombrottsepisod av manifest leverencefalopati och patienterna uteslöts efter en genombrottsepisod av uppenbar leverencefalopati. Den genombrottsepisoden av manifest leverencefalopati definierades som en markant försämring av den neurologiska funktionen och en ökning av Conn-poäng till grad ≥ 2 . Hos patienter med ett baselinevärde för Conn på 0 definierades en genombrottsepisod av manifest leverencefalopati som en ökning av Conn-poäng med 1 och grad av flapping tremor med 1. Trettiioen av 140 försökspersoner (22 %) i rifaximigruppen och 73 av 159 försökspersoner (46 %) i placebogruppen fick en genombrottsepisod av manifest leverencefalopati under 6-månadersperioden. Rifaximin minskade risken för genombrott av leverencefalopati med 58 % ($p < 0,0001$) och risken för inläggningar på sjukhus på grund av leverencefalopati med 50 % ($p < 0,013$) jämfört med placebo.

Den långsiktiga säkerheten och tolerabiliteten för rifaximin 550 mg två gånger dagligen i minst 24 månader utvärderades hos 322 försökspersoner med leverencefalopati i remission i studie RFHE3002. Etthundrafemtio två försökspersoner rekryterades från RFHE3001 (70 från rifaximigruppen och 82 från placebogruppen) och 170 försökspersoner var nya. Åttioåtta procent av patienterna fick samtidigt laktulos.

Behandling med rifaximin i upp till 24 månader (OLE-studien RFHE3002) resulterade inte i någon effektförlust när det gällde skydd mot genombrottsepisoder av manifest leverencefalopati och minskning av antalet inläggningar på sjukhus. Analys av tiden till första genombrottsepisod av manifest leverencefalopati visade långsiktigt upprätthållande av remission i båda grupperna av patienter, de nya och de som fortsatt med rifaximin.

Kombinationsterapi med rifaximin och laktulos visade en statistiskt signifikant reduktion av mortaliteten hos patienter med leverencefalopati jämfört med enbart laktulos i en systematisk granskning och metaanalys av fyra randomiserade och tre observationsstudier med 1822 patienter (risk differens (RD) -0,11, 95% CI -0,19 till -0,03, $P = 0,009$). Ytterligare känslighetsstudier bekräftade dessa resultat. Noterbart är att en poolad analys av två randomiserade studier - inkluderande 320 patienter som behandlades i upp till 10 dagar och som följdes upp under sjukhusvistelse - demonstrerade en statistisk signifikant nedgång av mortaliteten (RD -0,22, 95% CI -0,33 till -0,12, $P < 0,0001$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Farmakokinetiska studier på rått, hund och människa visade att rifaximin i den polymorfa α -formen absorberades dåligt (mindre än 1 %) efter oral administrering. Efter upprepad administrering av terapeutiska doser av rifaximin till friska frivilliga försökspersoner och patienter med skadad tarmslemhinna (inflammatorisk tarmsjukdom) är plasmanivåerna försumbara (mindre än 10 ng/ml). Hos patienter med leverencefalopati visade administrering av rifaximin 550 mg två gånger dagligen en genomsnittlig rifaximinexponering som var ungefär 12 gånger högre än den som observerats hos friska frivilliga försökspersoner efter samma doseringsregim. En kliniskt irrelevant ökning av rifaximins systemiska absorption observerades när det administrerades inom 30 minuter efter en fettrik frukost.

Distribution

Rifaximin är i måttlig grad bundet till humana plasmaproteiner. Den genomsnittliga proteinbindningsgraden *in vivo* var 67,5 % hos friska försökspersoner och 62 % hos patienter med nedsatt leverfunktion när rifaximin 550 mg administrerades.

Metabolism

Analys av fekalextrakt visade att rifaximin återfinns som intakt molekyl, vilket innebär att det varken bryts ned eller metaboliseras under sin passage genom magtarmkanalen.

I en studie som använde radioaktivt märkt rifaximin återfanns 0,025 % av den administrerade dosen som rifaximin i urin, medan <0,01 % av dosen återfanns som 25-desacetylrifaximin, den enda rifaximinmetabolit som har identifierats hos människa.

Eliminering

En studie med radioaktivt märkt rifaximin tydde på att ¹⁴C-rifaximin nästan uteslutande och fullständigt utsöndras i feces (96,9 % av den administrerade dosen). Utsöndringen av ¹⁴C-rifaximin i urin överstiger inte 0,4 % av den administrerade dosen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Hasigheten och omfattningen av den systemiska exponeringen av rifaximin hos människa föreföll karakteriseras av icke-linjär (dosberoende) kinetik, vilket överensstämmer med möjligheten för absorption som begränsas av upplösningshastigheten för rifaximin.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga tillgängliga kliniska data på användning av rifaximin hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Tillgängliga kliniska data på patienter med nedsatt leverfunktion visade en systemisk exponering som var högre än den som observerats hos friska försökspersoner. Den systemiska exponeringen av rifaximin var omkring 10, 13 och 20 gånger högre hos patienter med lindrigt (Child-Pugh A), måttligt (Child-Pugh B) respektive gravt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion, jämfört med friska frivilliga försökspersoner. Ökningen i systemisk exponering för rifaximin hos patienter med nedsatt leverfunktion bör tolkas mot bakgrund av rifaximins lokala effekt på magtarmkanalen och dess låga systemiska biotillgänglighet, liksom tillgängliga säkerhetsdata för rifaximin hos patienter med cirros.

Därför rekommenderas ingen dosjustering, eftersom rifaximin verkar lokalt.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för rifaximin har inte studerats hos pediatrika patienter i någon ålder. Den population som studerats både när det gäller minskning av återkommande leverencefalopati och akut behandling av leverencefalopati omfattade patienter som var ≥ 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I en studie på embryofetal utveckling hos råttor observerades en lätt och övergående fördröjd ossifikation som inte påverkade den normala utvecklingen hos avkomman vid 300 mg/kg/dag (2,7 gånger den föreslagna kliniska dosen för leverencefalopati, efter justering för kroppsyta). Efter oral administrering av rifaximin till kanin under dräktighet observerades en ökad förekomst av skelettavvikelser (vid doser liknande dem som föreslås kliniskt för leverencefalopati). Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Natriumstärkelseglykolat typ A

Glyceroldistearat

Kolloidal vattenfri kiseloxid

Talk

Mikrokristallin cellulosa

Filmdragering (opadry oy-s-34907):

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Dinatriumedetat

Propylenglykol

Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC-PE-PVDC/aluminiumfolie i kartonger med 14, 28, 42, 56 eller 98 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga speciella krav.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Norgine B.V.

Antonio Vivaldistraat 150

1083 HP Amsterdam

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30217

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för godkännande för försäljning: 08.02.2013

Datum för senaste förnyelse: 28.11.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.05.2024