

## CHARAKTEYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TIXTELLER, 550 mg, tabletki powlekane.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 550 mg ryfaksyminy.

Substancje pomocnicze:

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane 10 mm x 19 mm z wytłoczonym "RX" po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

TIXTELLER jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat (patrz punkt 5.1).

Należy brać pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podania

##### Dawkowanie

Zalecana dawka: 550 mg dwa razy na dobę jako terapia długoterminowa stosowana w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej (patrz punkt 4.4, 5.1 i 5.2)

W kluczowym badaniu 91% pacjentów stosowało równocześnie laktulozę (patrz również punkt 5.1).

TIXTELLER można przyjmować wraz z posiłkiem lub bez posiłku.

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu TIXTELLER u dzieci (w wieku poniżej 18 lat).

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest wymagana modyfikacja dawki, ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu TIXTELLER, nie wykazywały żadnych różnic pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku i młodszymi.

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Pomimo, że nie zalecana jest zmiana dawkowania, należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

#### Sposób podawania

Doustnie, popijając szklanką wody.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na ryfaksyminę, pochodne ryfamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niedrożność jelit.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### *Ciężkie reakcje skórne*

W związku z leczeniem ryfaksyminą zgłaszano [częstość nieznana] ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, które mogą stanowić zagrożenie życia lub być przyczyną śmierci. W momencie przepisywania leku pacjenta należy poinformować o objawach podmiotowych i przedmiotowych reakcji skórnych oraz ściśle monitorować pod kątem tych reakcji. Jeżeli wystąpią objawy podmiotowe lub przedmiotowe wskazujące na reakcję skórną, należy niezwłocznie odstawić ryfaksyminę oraz rozważyć leczenie alternatywne (w razie konieczności). Jeżeli u pacjenta rozwinęła się ciężka reakcja skórna, taka jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, podczas stosowania ryfaksyminy, nigdy nie należy powtarzać leczenia ryfaksyminą u tego pacjenta.

Biegunkę związaną z *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile* associated diarrhoea, CDAD) zgłaszano w przypadku stosowania niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym ryfaksyminy. Nie można wykluczyć potencjalnego związku pomiędzy leczeniem ryfaksyminą, a CDAD i rzekomobłoniastym zapaleniem okrężnicy (ang. pseudomembranous colitis, PMC).

W związku z brakiem danych i potencjalnym ciężkim zaburzeniem flory jelitowej o nieznanych skutkach nie zaleca się jednoczesnego podawania ryfaksyminy z innymi pochodnymi ryfamycyny.

Należy poinformować pacjentów, że pomimo nieznacznego wchłaniania leku (mniej niż 1%), podobnie jak w przypadku wszystkich pochodnych ryfamycyny, ryfaksymina może powodować czerwone zabarwienie moczu.

Pacjenci z zaburzeniami wątroby: produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C w skali Childa-Pugha) oraz u pacjentów z oceną MELD (ang. Model for End-Stage Liver Disease; Model schyłkowej niewydolności wątroby) > 25 (patrz punkt 5.2).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania ryfaksyminy i inhibitorów glikoproteiny P takich jak cyklosporyna (patrz punkt 4.5)

U pacjentów leczonych warfaryną, którym przepisano jednocześnie rifaksyminę, obserwowano przypadki zarówno obniżenia jak i podwyższenia (w niektórych przypadkach związane z incydentem krwotocznym) wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (z ang. INR *international normalized ratio*). Jeżeli jednoczesne podawanie obu leków jest konieczne, INR powinien być starannie monitorowany, podczas włączania i po przerwaniu terapii rifaksyminą. Może

być konieczne dostosowanie dawki doustnych antykoagulantów, w celu utrzymania parametrów krzepnięcia w wymaganym przedziale terapeutycznym (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkach, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Brakuje doświadczenia w stosowaniu ryfaksyminy u pacjentów przyjmujących inny lek przeciwbakteryjny, będący pochodną ryfamycyny, w ogólnoustrojowym zakażeniu bakteryjnym.

Dane z badań *in vitro* wykazują, że ryfaksymina nie hamowała głównych enzymów cytochromu P-450 (CYP) metabolizujących leki (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4). W badaniach indukcji *in vitro* ryfaksymina nie indukowała CYP1A2 i CYP 2B6, ale słabo indukowała CYP3A4.

Chociaż badania klinicznych interakcji z innymi lekami, prowadzone u zdrowych ochotników, wykazały, że ryfaksymina nie wpływa istotnie na farmakokinetkę substratów CYP3A4, to jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie można wykluczyć, że ryfaksymina (w związku z większym narażeniem ogólnoustrojowym niż u zdrowych ochotników) może obniżać ekspozycję na równocześnie podawane substraty CYP3A4 (np. warfaryna, leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwaritmiczne).

Badanie *in vitro* wskazuje na to, że ryfaksymina wiąże się w stopniu umiarkowanym z glikoproteiną P (P-gp) i jest metabolizowana przez CYP3A4. Nie wiadomo, czy równocześnie podawane leki hamujące P-gp i (lub) CYP3A4 mogą zwiększać ogólnoustrojowe narażenie na działanie ryfaksyminy.

U pacjentów leczonych warfaryną, którym przepisano jednocześnie rifaksyminę, obserwowano przypadki zarówno obniżenia jak i podwyższenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego. Jeżeli jednoczesne podawanie obu leków jest konieczne, INR powinien być starannie monitorowany, podczas włączania i po przerwaniu terapii rifaksyminą. Może być konieczne dostosowanie dawki doustnych antykoagulantów.

U zdrowych ochotników jednoczesne podanie cyklosporyny (600 mg), która jest silnym inhibitorem glikoproteiny P, z pojedynczą dawką rifaksyminy (550 mg) powodowało 83-krotny oraz 124-krotny wzrost średniego stężenia C<sub>max</sub> oraz średniego AUC rifaksyminy. Znaczenie kliniczne takiego wzrostu narażenia ogólnoustrojowego na rifaksyminę jest nieznane.

Badano *in vitro* wystąpienie możliwych interakcji z innymi lekami na poziomie układu transporterów. Wyniki ww. badań wskazują na to, że interakcje kliniczne pomiędzy ryfaksyminą i innymi substancjami czynnymi, które podlegają transportowi za pośrednictwem P-gp i innych białek transportowych, nie są prawdopodobne (MRP2, MRP4, BCRP i BSEP).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania ryfaksyminy u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały przemijające działanie na kostnienie i zmiany w szkielecie u płodów (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności nie zaleca się stosowania ryfaksyminy w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ryfaksymina i (lub) metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć istnienia zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie ryfaksyminy biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

#### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność kobiet i mężczyzn.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną zgłaszano zawroty głowy. Jednak ryfaksymina wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:  
pieczeństwa:

Ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, były zgłaszane w związku z leczeniem ryfaksyminą (patrz punkt 4.4.).

#### Badania kliniczne:

Bezpieczeństwo stosowania ryfaksyminy u pacjentów z remisją encefalopatii wątrobowej (HE) oceniano w dwóch badaniach: w randomizowanym badaniu III fazy RFHE3001 prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz w długoterminowym otwartym badaniu RFHE3002.

Badanie RFHE3001 porównywało 140 pacjentów leczonych ryfaksyminą (dawka 550 mg dwa razy na dobę przez 6 miesięcy) z 159 pacjentami leczonymi placebo. W badaniu RFHE3002 leczono 322 pacjentów, z których 152 pochodziło z badania RFHE3001, ryfaksyminą w dawce 550 mg dwa razy na dobę przez 12 miesięcy (66% pacjentów) i przez 24 miesiące (39% pacjentów) z medianą narażenia wynoszącą 512,5 dni.

Dodatkowo w trzech pomocniczych badaniach 152 pacjentów z encefalopatią wątrobową leczono różnymi dawkami ryfaksyminy od 600 mg do 2400 mg na dobę przez okres do 14 dni.

Wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych ryfaksyminą z częstością  $\geq 5\%$  oraz z częstością większą niż  $\geq 1\%$  w grupie pacjentów otrzymujących placebo podczas badania RFHE3001 przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1:** Działania niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów otrzymujących ryfaksyminę oraz z większą częstością niż u pacjentów otrzymujących placebo w badaniu RFHE3001

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA                         | Zdarzenie        | Placebo<br>N=159 |      | Ryfaksymina<br>N= 140 |      |
|--|------------------|------------------|------|-----------------------|------|
|  |                  | n                | %    | n                     | %    |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | Niedokrwistość   | 6                | 3,8  | 11                    | 7,9  |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Wodobrzusze      | 15               | 9,4  | 16                    | 11,4 |
|  | Nudności         | 21               | 13,2 | 20                    | 14,3 |
|  | Ból w nadbrzuszu | 8                | 5,0  | 9                     | 6,4  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | Obrzęk obwodowy  | 13               | 8,2  | 21                    | 15,0 |
|  | Gorączka         | 5                | 3,1  | 9                     | 6,4  |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | Skurcze mięśni   | 11               | 6,9  | 13                    | 9,3  |
|  | Ból stawów       | 4                | 2,5  | 9                     | 6,4  |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Zawroty głowy    | 13               | 8,2  | 18                    | 12,9 |
| Zaburzenia psychiczne  | Depresja         | 8                | 5,0  | 10                    | 7,1  |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność         | 7                | 4,4  | 9                     | 6,4  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Świąd            | 10               | 6,3  | 13                    | 9,3  |
|  | Wysypka          | 6                | 3,8  | 7                     | 5,0  |

Tabela 2 obejmuje działania niepożądane obserwowane w badaniu RFHE3001 z grupą kontrolną otrzymującą placebo i w długoterminowym badaniu RFHE3002, wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i Konwencji MedDRA dotyczącej częstości.

Kategorie częstości określono za pomocą następujących terminów:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ), Często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ); Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $<1/100$ ), Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1\ 000$ ); Bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ), Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione od bardziej do mniej poważnych.

**Tabela 2.:** Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania.

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Często | Niezbyt często | Rzadko          | Nieznana |
|--|--------|----------------|-----------------|----------|
| Zakażenia i                            |        | Zakażenie      | Zapalenie płuc, |          |

| <b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>                         | <b>Często</b>  | <b>Niezbyt często</b>   | <b>Rzadko</b>   | <b>Nieznana</b>   |
|---|--|---|---|---|
| <b>zarażenia pasożytnicze</b>   |  | Clostridium, zakażenie dróg moczowych, zakażenie drożdżakowe                              | zapalenie tkanki łącznej, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa |   |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                             |  | Niedokrwistość  |   | Trombocytopenia   |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             |  |   |   | Reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |  | Jadłowstręt, hiperkaliemia  | Odwodnienie   |   |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>  | Depresja   | Stan splątania, lęk, hypersomnia, bezsenność  |   |   |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    | Zawroty głowy, ból głowy   | Zaburzenia równowagi, amnezja, drgawki, zaburzenia uwagi niedoczulica, zaburzenia pamięci |   | Reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>  |  | Nagłe zaczerwienienia twarzy  | Nadciśnienie, niedociśnienie,   | Stan przedomdleniowy, omdlenia                                |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> | Duszność   | Wysięk opłucnowy  | Przewlekła obturacyjna choroba płuc                                       |   |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | Ból w nadbrzuszu, Wzmoczone napięcie powłok brzusznych, biegunka, nudności, wymioty, wodobrzusze | Ból brzucha, krwawienie z żylaków przełyku, suchość w jamie ustnej, dyskomfort żołądka    | Zaparcie  |   |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |  |   |   | Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby             |

| <b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>            | <b>Często</b>               | <b>Niezbyt często</b> | <b>Rzadko</b>                          | <b>Nieznana</b>   |
|--|-----------------------------|-----------------------|--|---|
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              | Wysypki, świąd              |                       |  | Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, zapalenie skóry, egzema |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> | Skurcze mięśni, bóle stawów | Ból mięśni            | Ból pleców                             |   |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |                             | Dysuria, częstomocz   | Białkomocz,                            |   |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       | Obrzęk obwodowy             | Obrzęk, gorączka      | Astenia                                |   |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                             |                             |                       |  | Zaburzenia znormalizowanego czasu protrombinowego (INR)   |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>         |                             | Upadek                | Stłuczenia, ból po wykonaniu procedury |   |

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C PL-02-222 Warszawa;

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

W badaniach klinicznych, z udziałem pacjentów z biegunką podróżnych, dawki do 1800 mg/dobę były tolerowane i nie odnotowano żadnych ciężkich objawów klinicznych. Nawet u pacjentów

(uczestników) z prawidłową florą bakteryjną ryfaksymina, w dawkach do 2400 mg/dobę przez 7 dni, nie powodowała żadnych klinicznie istotnych objawów związanych z tak dużymi dawkami.

W razie przypadkowego przedawkowania zaleca się leczenie objawowe i wspomagające.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

TIXTELLER zawiera ryfaksyminę (4-dezoksy-4'metylo pirydo (1',2'-1,2) imidazo (5,4-c) ryfamycyna SV), w formie polimorficznej  $\alpha$ .

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrobnoustrojowe stosowane w chorobach przewodu pokarmowego - antybiotyki - kod ATC: A07AA11.

#### Mechanizm działania

Ryfaksymina jest lekiem przeciwbakteryjnym należącym do grupy ryfamycyn, które nieodwracalnie wiążą się z podjednostką beta bakteryjnej DNA-zależnej polimerazy RNA i wskutek tego hamuje syntezę bakteryjnego RNA.

Ryfaksymina wykazuje szerokie spektrum aktywności przeciwbakteryjnej, włączając w to większość bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, tlenowych i beztlenowych, w tym gatunków wytwarzających amoniak. Ryfaksymina może hamować namnażanie bakterii powodujących deaminację mocznika, ograniczając tym samym produkcję amoniaku i innych substancji uważanych za pełniące ważną rolę w patogenezie encefalopatii wątrobowej.

#### Mechanizm pojawienia się oporności

Powstawanie oporności na ryfaksyminę jest spowodowane odwracalną jednostopniową mutacją chromosomalną w genie *rpoB* kodującym bakteryjną polimerazę RNA.

W badaniach klinicznych, w których oceniano zmiany wrażliwości flory jelitowej u pacjentów z biegunką podróżnych nie stwierdzono pojawienia się opornych na lek drobnoustrojów Gram-dodatnich (np. *enterococci*) i Gram-ujemnych (*E. coli*) w trakcie trzydniowego leczenia ryfaksyminą.

Rozwój oporności w prawidłowej florze bakteryjnej jelit badano po wielokrotnym podaniu dużych dawek ryfaksyminy u zdrowych ochotników i u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit. Choć pojawiły się szczepy oporne na ryfaksyminę, to jednak były one niestabilne i nie mogły skolonizować przewodu pokarmowego ani zastąpić szczepów wrażliwych na ryfaksyminę. Po zakończeniu leczenia szczepy oporne szybko zanikały.

Dane eksperymentalne i kliniczne wskazują, że leczenie ryfaksyminą pacjentów skolonizowanych szczepami *Mycobacterium tuberculosis* lub *Neisseria meningitidis* nie spowoduje selekcji szczepów opornych na ryfampicynę.

#### Wrażliwość

Ryfaksymina jest niewchłanianym lekiem przeciwbakteryjnym. Badania wrażliwości *in vitro* nie mogą być wykorzystane do wiarygodnego ustalenia wrażliwości lub oporności bakterii na ryfaksyminę. Obecnie brakuje wystarczającej ilości danych do ustalenia klinicznej interpretacji wartości granicznych do określenia wrażliwości bakterii.

Ryfaksyminę oceniano *in vitro* w badaniach kilku drobnoustrojów chorobotwórczych, w tym takich bakterii wytwarzających amoniak, jak *Escherichia coli*, *Clostridium* sp., *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* sp. W związku z bardzo małym wchłanianiem ryfaksyminy z przewodu pokarmowego,



nie jest ona klinicznie skuteczna przeciwko inwazyjnym drobnoustrojom, nawet jeśli takie bakterie są podatne na ryfaksyminę w badaniach *in vitro*.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ryfaksyminy 550 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów z remisją encefalopatii wątrobowej oceniano w trwającym 6 miesięcy kluczowym, randomizowanym badaniu klinicznym RFHE3001 III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Dwustu dziewięćdziesięciu dziewięciu uczestników losowo przydzielono do grupy leczonej ryfaksyminą 550 mg dwa razy na dobę (n=140) lub do grupy placebo (n= 159) przez 6 miesięcy. W kluczowym badaniu 91% uczestników z obu grup otrzymywało równocześnie laktulozę. Do badania nie włączono żadnego pacjenta z wynikiem MELD > 25.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do pierwszego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej, a pacjenci po przebyciu epizodu HE byli wycofywani z badania. Epizod jawnej encefalopatii wątrobowej to wyraźne pogorszenie funkcji neurologicznych, zdefiniowane jako zwiększenie liczby punktów w skali Conna do stopnia  $\geq 2$ . U pacjentów, którzy rozpoczęli badanie z punktacją w skali Conna równą 0, epizod jawnej encefalopatii wątrobowej był definiowany jako zwiększenie liczby punktów w skali Conna o 1 i skali grubofalistego drżenia rąk (asterixis) o 1 poziom.

W 6-miesięcznym okresie epizod jawnej encefalopatii wątrobowej wystąpił u trzydziestu jeden spośród 140 uczestników (22%) w grupie ryfaksyminy i u 73 spośród 159 (46%) uczestników w grupie placebo. Ryfaksymina, w porównaniu do placebo, zmniejszała ryzyko wystąpienia epizodu HE o 58% ( $p < 0,0001$ ), a ryzyko hospitalizacji związanej z HE o 50% ( $p < 0,013$ ).

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania i tolerancję ryfaksyminy 550 mg dwa razy na dobę podawanej przez co najmniej 24 miesiące oceniano u 322 uczestników z remisją HE w badaniu RFHE3002. Stu pięćdziesięciu dwóch uczestników przeniesiono z badania RFHE3001 (70 z grupy ryfaksyminy i 82 z grupy placebo) a 170 uczestników włączono do badania po raz pierwszy. Osiemdziesiąt osiem procent pacjentów otrzymywało równocześnie laktulozę.

Leczenie ryfaksyminą przez okres do 24 miesięcy (otwarte badanie dodatkowe RFHE3002) nie powodowało utraty skuteczności w zakresie ochrony przed epizodami jawnej HE i zmniejszenia liczby hospitalizacji. Analiza czasu do pierwszego epizodu jawnej HE wykazała długotrwałe utrzymanie remisji w obu grupach pacjentów, zarówno nowych jak i kontynuujących leczenie ryfaksyminą.

Terapia skojarzona rifaksyminy z laktulozą wykazała statystycznie znamienne obniżenie śmiertelności u pacjentów z HE, w porównaniu do monoterapii laktulozą, w przeglądzie systematycznym oraz metaanalizie czterech badań klinicznych randomizowanych i trzech badań obserwacyjnych, do których włączono 1822 pacjentów (różnica ryzyka, z ang. risk difference (RD) -0.11, 95% CI -0.19 to -0.03,  $P=0.009$ ). Dodatkowa analiza wrażliwości potwierdziła te wyniki. W szczególności, w analizie zbiorczej dwóch randomizowanych badań klinicznych - uwzględniających 320 pacjentów leczonych do 10 dni oraz obserwowanych podczas hospitalizacji – wykazano znamienne statystycznie obniżenie śmiertelności (RD -0.22, 95% CI -0.33 to -0.12,  $P < 0.0001$ ).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### **Wchłanianie**

Badania farmakokinetyki u szczurów, psów i ludzi wykazały, że po podaniu doustnym ryfaksymina w formie polimorficznej  $\alpha$  jest słabo wchłaniana (poniżej 1 %). Po wielokrotnym podaniu dawki terapeutycznej ryfaksyminy zdrowym ochotnikom i pacjentom z uszkodzoną śluzówką jelit (nieswoiste zapalenia jelit), stężenia w osoczu były nieznaczne (poniżej 10 ng/ml). U pacjentów z HE

podawanie ryfaksyminy w dawce 550 mg dwa razy na dobę wykazało średnie narażenie na ryfaksyminę około 12-krotnie większe niż obserwowane u zdrowych ochotników przy takim samym dawkowaniu. Klinicznie nieistotne zwiększenie ogólnoustrojowego wchłaniania ryfaksyminy obserwowano w przypadku podania jej w ciągu 30 minut od spożycia śniadania z dużą ilością tłuszczu.

### **Dystrybucja**

Ryfaksymina wiąże się w umiarkowanym stopniu z białkami ludzkiego osocza. W badaniach *in vivo* po podaniu 550 mg ryfaksyminy średni odsetek wiązania z białkami wynosił 67,5% u zdrowych ochotników i 62% u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

### **Metabolizm**

Analiza ekstraktów z kału wykazała, że ryfaksymina jest wykrywana w niezmienionej formie, co wskazuje na to, że nie ulega rozpadowi ani nie jest metabolizowana podczas przejścia przez przewód pokarmowy.

W badaniu z wykorzystaniem znakowanej radioaktywnie ryfaksyminy, odzysk ryfaksyminy z moczu wynosił 0,025% podanej dawki, natomiast <0,01% dawki odzyskano w postaci 25-dezacetyloryfaksyminy, jedynego metabolitu ryfaksyminy zidentyfikowanego u ludzi.

### **Eliminacja**

Badanie z wykorzystaniem znakowanej radiologicznie ryfaksyminy wskazuje na to, że ryfaksymina znakowana  $^{14}\text{C}$  jest niemal całkowicie i kompletnie wydalana z kałem (96,9 % podanej dawki). Wykrywana w moczu ryfaksymina znakowana  $^{14}\text{C}$  nie przekracza 0,4% podanej dawki.

### **Liniiowość lub nieliniowość**

Procent i stopień narażenia ogólnoustrojowego na ryfaksyminę u ludzi charakteryzują się nieliniową kinetyką (zależną od wielkości dawki), co wynika z ograniczonej stopniem rozpuszczalności możliwości wchłaniania ryfaksyminy.

### **Szczególne grupy pacjentów**

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania ryfaksyminy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wskazują na większe narażenie ogólnoustrojowe niż obserwowane u zdrowych ochotników. Narażenie ogólnoustrojowe na ryfaksyminę było około 10, 13 i 20 razy większe u pacjentów z odpowiednio łagodnymi (A w skali Child-Pugha), umiarkowanymi (B w skali Child-Pugha) i ciężkimi (C w skali Child-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do zdrowych ochotników. Zwiększenie narażenia ogólnoustrojowego na ryfaksyminę u uczestników z zaburzeniami czynności wątroby należy interpretować biorąc pod uwagę miejscowe działanie ryfaksyminy na przewód pokarmowy oraz niską biodostępność ogólnoustrojową, a także dostępne dane o bezpieczeństwie stosowania ryfaksyminy u uczestników z marskością wątroby.

Dlatego też nie jest zalecana modyfikacja dawki, ponieważ ryfaksymina działa miejscowo.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie badano farmakokinetyki ryfaksyminy w żadnej grupie wiekowej dzieci i młodzieży. Populacje pacjentów badane w zakresie nawrotów encefalopatii wątrobowej i w leczeniu ostrej encefalopatii wątrobowej obejmowały pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie wykazują żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniu rozwoju zarodków i płodów szczurów nieznaczne i przemijające opóźnienie kostnienia, które nie wpływało na normalny rozwój potomstwa obserwowano po podaniu 300 mg/kg/dobę (2,7 krotność proponowanej dawki klinicznej w leczeniu encefalopatii wątrobowej, skorygowana dla powierzchni ciała). U królików po podaniu doustnym ryfaksyminy w okresie ciąży obserwowano zwiększenie częstości zmian szkieletowych (po podaniu dawek podobnych do proponowanych klinicznie w leczeniu encefalopatii wątrobowej). Znaczenie kliniczne takich odkryć nie jest znane.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Glicerolu distearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Talk

Celuloza mikrokrystaliczna

#### Otoczka tabletki (Opadry OY-S-34907):

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Disodu edetynian

Glikol propylenowy

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowych pudełkach po 14, 28, 42, 56 lub 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

ALFASIGMA S.p.A.  
Via Ragazzi del '99, n. 5  
40133 Bologna (BO)  
Włochy

**8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

21040

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO  
OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.03.2013  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.11.2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

15.04.2024