

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HEPAZEC 550 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etken madde

Rifaksimin.....550 mg

Yardımcı maddeler:

Her bir film kaplı tablette;

Sodyum nişasta glikolat.....13.75mg

Disodyum EDTA..... 6.14 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Pembe renkli, oval şekilli, çentiksiz film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLERa

4.1. Terapötik endikasyonlar

18 yaş ve üzerindeki hastalarda aşikar (overt) hepatik ensefalopati epizodlarının tekrarının azaltılmasında ve diyare ağırlıklı irritabl bağırsak sendromunun tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Doktorun önerisine bağlı olarak dozların miktarı ve sıklığı değiştirilebilir.

Önerilen doz:

HEPAZEC 550 mg tablet günde iki kez kullanılır. Klinik yarar ilaçla 6 ay boyunca tedavi sonucunda oluşur. 6 aylık tedavinin dışındaki tedavide hepatik disfonksiyonun ilerlemesi ile ilgili bireysel yarar ve risklerin dengesi düşünülmelidir.

HEPAZEC 550 mg tablet diyare ağırlıklı irritabl bağırsak sendromunda 14 gün boyunca günde üç kez kullanılır. Semptomları tekrarlayan hastalarda iki kez aynı doz rejimi ile tekrar tedavi edilebilir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir. Yiyeceklerle veya aç karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda rifaksimin uygulanmasına dair klinik veri bulunmamaktadır.

Karaciğer Yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, farklı dozaj uygulanmasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon

HEPAZEC'in güvenliliği ve etkililiği 18 yaş altı çocuklarda tespit edilmemiştir.

Geriatrik popülasyon

Yaşlı ve genç hastalar arasında etkililik ve güvenlilik açısından farklılık göstermediğinden; yaşlılarda farklı dozaj uygulanmasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Rifaksimine, diğer rifamisinlere veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kullanılmamalıdır.

Kısmi de olsa intestinal obstrüksiyon veya ağır intestinal ülserasyon lezyonları olan hastalarda HEPAZEC kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Clostridium difficile ilişkili diyare:

Clostridium difficile ilişkili diyare (CDAD), rifaksimine de dahil olmak üzere hemen hemen tüm antibakteriyel ilaçlarla rapor edilmiştir. Antibakteriyel ajanlarla tedavi, kolon normal florasında *C. difficile*'nin aşırı çoğalması ile oluşan değişikliğe sebep olur. CDAD ve psödomembranöz kolit (PMC) ile rifaksimine tedavisinin potansiyel ilişkisi dışlanamaz. *C. difficile*, CDAD'nin gelişmesine katkı sağlayan toksin A ve B'yi üretir. *C. difficile*'nin hipertoksin üreten suşları morbidite ve mortaliteyi artırır ve bu enfeksiyonlar antimikrobiyal tedaviye dirençli olabilir ve kolektomi gerekebilir. CDAD, antibiyotik kullanımını takiben diyare gelişen tüm hastalarda düşünülmelidir. CDAD, antibakteriyel ajanın kullanımından iki ay sonra meydana geldiyse, dikkatlice tıbbi öykü alınmalıdır. Eğer CDAD'den şüpheleniyorsa ya da CDAD doğrulanmışsa; *C. difficile*'ye karşı direkt olarak kullanılmayan fakat kullanımı devam eden antibiyotiğin kesilmesi gerekebilir. Böyle bir durumda CDAD tedavisi için klinikte belirtildiği gibi uygun sıvı ve elektrolit desteği, protein desteği, antibiyotik tedavisi ve cerrahi değerlendirme yapılmalıdır. *Candida albicans*, antibiyotik ile ilişkili diyarenin gelişimine neden olan patojenlerden birisidir ve günlük 1200 mg rifaksimine verilen hastaların %20'sinin fekal örneklerinden *Candida albicans* izole edilmiştir.

İlaça dirençli bakteri gelişimi:

Rifaksimine tedavisi süresince, özellikle uzun süreli tedavi düşünüldüğünde, olası enfeksiyon ve bakteriyel direnç indüksiyonu göz önüne alınmalıdır. Plaseboyla karşılaştırmalı bir çalışmada 6 aylık rifaksimine tedavisini takiben plasebo grubunda herhangi bir vaka görülmezken bu bakteriye karşı etkili olmasına rağmen rifaksimine grubunda 2 *Clostridium difficile* (*C.difficile*) enfeksiyonu vakası gözlenmiştir. Gastrointestinal kanalda anaerobik koşullarda gram negatif ve gram pozitif bakterilerin dirençli mutantlarının seleksiyonunun çok düşük olacağına inanılsa da bu durumun meydana gelmeyeceği kesinlikle dışlanamaz. Bu nedenle hastalarda özellikle uzun süreli rifaksimine tedavisi düşünüldüğü zaman dikkatli olunmalıdır. Rifaksimine ile kısa dönem (5 gün) tedaviden sonra bakteriyel direnç gelişen vakalarda tedavi kesildikten sonra bu

dirençli bakterilerin hızla kaybolduğu gözlenmiştir fakat uzun süreli tedaviler için böyle bir veriye ulaşılamamıştır. Anaerobik bakterilerde, özellikle gram negatif basillerde, rifaksimine karşı yeniden duyarlılık gelişimi anaerobik türlere göre daha uzun sürede gerçekleşmektedir.

Şiddetli (Child-Pugh C) karaciğer yetmezliği:

Rifaksiminin sağlıklı gönüllülerde güvenli olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte karaciğer sirozu bu ilacın farmakokinetiğini önemli derecede etkiler. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda sistemik maruziyet artmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; karaciğer sirozu hastalarındaki plazma ilaç konsantrasyonu on kata varan oranlarda artış göstermiştir. Ciddi hepatik yetmezliği olan hastalarda gözlenen sistemik maruziyete artış; hayvan toksikoloji çalışmalarında görülmemiştir. MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skoru <25 olan hastalar için klinik denemeler sınırlıdır. Bu nedenle şiddetli karaciğer yetmezliğinde (Child-Pugh C) ve MELD skoru >25 olan hastalarda HEPAZEC dikkatli kullanılmalıdır.

Elektrolit düzensizlikleri:

Rifaksiminin tedavisi esnasında serum sodyum ve potasyum konsantrasyonlarında anlamlı artışlar rapor edilmiştir. Elektrolit düzensizliklerinin hepatik ensefalopati gelişimiyle ilişkili olduğu sirotik hastalarda, bu tür değişiklikler için dikkat edilmesi ve önlem alınması gerekir.

K Vitamini sentezi:

Beş gün boyunca günlük 800 mg dozunda rifaksimin tedavisiyle, fekal *Escherichia coli* sayısında dikkate değer bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bu bakteri K vitamini sentezi için önemli olduğundan, sirozlu hastalarda zaten bozulmuş olan pıhtılaşma durumu uzun süreli rifaksimin tedavisiyle daha da bozulabilir.

Diğer rifampisin türevleriyle birlikte kullanım:

Mevcut verilerin yetersiz olması nedeniyle ve bağırsak florasında şiddetli bozulmayla birlikte bilinmeyen sonuçlara neden olma potansiyelinden dolayı rifaksiminin diğer rifampisinlerle birlikte kullanılması önerilmez.

Östrojen içeren oral kontraseptiflerle birlikte kullanım:

Her ne kadar çok sık rapor edilmese de, bağırsak florası üzerine etkisinden dolayı oral östrojenik kontraseptiflerin etkinliği rifaksimin kullanımından sonra azalabilir. Eğer östrojen içeriği 50 µg'dan az olan bir oral kontraseptif kullanılacaksa, ek bir kontraseptif önlemin alınması önerilir.

P-Glikoprotein inhibitörleri ile birlikte kullanımı:

Rifaksiminin P-Glikoprotein inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı, rifaksimine sistemik maruziyeti önemli derecede artırır. Siklosporin gibi P-glikoprotein inhibitörleri ile eş zamanlı rifaksimin kullanımında dikkatli olmak gereklidir. Hepatik yetmezliği olan

hastalarda; azalmış metabolizmanın potansiyel additif etkisi ve P-glikoprotein inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı, rifaksimine sistemik maruziyeti daha çok artırabilir.

İdrarda renk değişikliği:

Diğer tüm rifamisin türevlerinde olduğu gibi rifaksiminin sistemik absorpsiyonu da ihmal edilebilir düzeylerde (1'den az). Her ne kadar ilacın absorpsiyonu çok düşük düzeylerde de olsa, hastalar ilaca bağlı olarak idrarda kırmızımsı renk değişikliği olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sistemik bakteriyel enfeksiyon tedavisini başka bir rifampisin türeviyle alan deneklerde rifaksimin kullanımına ilişkin bir deneyim yoktur.

In vitro veriler, rifaksiminin majör sitokrom P- 450 (CYP) ilaç metabolizma enzimlerini (CYPs1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4) inhibe etmediğini göstermektedir. *In vitro* indüksiyon çalışmalarında rifaksimin CYP1A2 ve CYP2B6'yu indüklememiş fakat CYP3A4'ü zayıf bir şekilde indüklemiştir.

Sağlıklı deneklerde yapılan klinik ilaç etkileşim çalışmalarında, rifaksiminin CYP3A4 substratlarının farmakokinetiğini anlamlı derecede etkilemediği gözlenmiştir. Fakat hepatik yetmezliği olan hastalarda rifaksimin kullanımında sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek sistemik maruziyet görülmektedir. Bu nedenle hepatik yetmezliği olan hastalarda rifaksimin ile eşzamanlı kullanılan CYP3A4 substratlarının (örn. varfarin, antiplateptikler, antiaritmikler, oral kontraseptifler) maruziyeti azalabilir.

Uluslararası normalize oranlarındaki artış ve azalış varfarinden korunan ve rifaksimin reçete edilen hastalarda bildirilmiştir. Birlikte uygulama gerekli ise, uluslararası normalleştirilmiş oran rifaksimin eklenerek ya da kesilerek dikkatlice izlenmelidir. Oral antikoagülanların doz ayarlamaları gerekebilir.

Bir *in vitro* çalışmada, rifaksiminin p-glikoprotein (p-gp) orta derecede substratı olduğu ve CYP3A4 ile metabolize edildiği ileri sürülmüştür. Rifaksiminin CYP3A4 enzimini inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanımının rifaksimine sistemik maruziyeti artırıp artırmadığı bilinmemektedir.

Sağlıklı kişilerde, tek doz rifaksimin (550 mg) ile güçlü bir p-glikoprotein önleyici olan siklosporin (600 mg) eş zamanlı uygulanması, rifaksimin C_{maks} ve AUC_{∞} değerlerinde ortalama 83 kat ve 124 kat artış ile sonuçlanmıştır. Sistemik maruziyetteki artışın klinik önemi bilinmemektedir.

In vitro çalışmalarda taşıma sistemleri seviyelerinde meydana gelen potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri incelenmiştir ve bu çalışmalar rifaksimin ile p-gp ve diğer taşıma proteinleri ile atılan diğer bileşikler arasında klinik etkileşimin beklenmediğini ortaya koymaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda özel önerileri destekleyen veriler mevcut değildir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelerde rifaksimin kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir ya da çok kısıtlıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. kısım 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

HEPAZEC'in risk/yarar oranı doktor tarafından ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmeli ve bunun sonucuna göre kullanımına karar verilmelidir.

Laktasyon dönemi

Rifaksiminin ya da metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle emzirilen çocuklardaki potansiyel risk göz ardı edilemez. Emzirmenin ya da HEPAZEC tedavisinin kesilmesine ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından zararı ve HEPAZEC tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Rifaksiminin insanlardaki üreme yeteneği üzerine etkisi hakkında bir çalışma bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, rifaksiminin üreme yeteneği ve fertilite üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

Klinik çalışmalarda baş dönmesi yaptığı rapor edilmiştir fakat bu etki ihmal edilebilir. Bu nedenle araç ve makine kullanırken dikkatli olunması önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar

Rifaksiminin remisyon gösteren hepatik ensefalopati hastalarındaki güvenliği iki çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmalardan bir tanesi; randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışması olan RFHE3001 çalışması ve diğeri de uzun süreli, açık etiketli bir çalışma olan RFHE3002 çalışmasıdır.

RFHE3001 çalışmasında 6 ay boyunca günde 2 kez 550 mg rifaksimın kullanan 140 hasta ile plasebo alan 159 hasta karşılaştırılırken; RFHE3002 çalışmasında 322 hastanın (152 hasta RFHE3001 çalışmasından) % 66'sı 12 ay boyunca, %39'u ise 24 ay boyunca günde 2 kez 550 mg rifaksimın ile tedavi edilmiştir (ortalama maruziyet 512.5 gündür).

Ek olarak, üç destekleyici çalışmada toplam 152 hepatik ensefalopati hastası, 14 gün kadar süreyle günde 600 ila 2400 mg arasında değişen dozlarda rifaksimın tedavisi almıştır.

Aşağıdaki tabloda, plasebo kontrollü RFHE3001 çalışmasından, uzun süreli çalışma olan RFHE3002 çalışmasından ve pazarlama sonrası elde edilen ve rifaksimın ile tedavi edilen hastalarda \geq %5 insidansta ve plasebo alan hastalardan daha yüksek insidansta (\geq %1) ortaya çıkan tüm advers reaksiyonlar gösterilmiştir:

Advers olaylar sistem organ sınıfı ve sıklığa göre şu yaklaşımla sıralanmıştır: çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 - <1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1000 - <1/100); seyrek (\geq 1/10000 - <1/1000); çok seyrek (<1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan : Clostridium enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, kandidiyazis
Seyrek : Pnömoni, selülit, üst solunum yolu enfeksiyonu, rinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Anemi
Bilinmiyor : Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Anafilaktik reaksiyonlar, anjiyoödem, hipersensitivite

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan : Anoreksi, hiperkalemi
Seyrek : Dehidrasyon

Psikiyatrik Hastalıklar

Yaygın : Depresyon
Yaygın olmayan : Konfüzyonel durum, anksiyete, insomnia, hipersomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Baş dönmesi, baş ağrısı
Yaygın olmayan : Denge bozukluğu, amnezi, konvülsiyon, dikkat bozukluğu, hipoestezi, bellek bozukluğu

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan : Ani sıcak basması
Seyrek : Hipertansiyon, hipotansiyon
Bilinmiyor : Presenkop, senkop

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın	: Dispne
Yaygın olmayan	: Plevral efüzyon
Seyrek	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın	: Üst abdominal bölgede ağrı, abdominal şişkinlik, diyare, bulantı, kusma, asit
Yaygın olmayan	: Abdominal ağrı, özofageal varis kanaması, ağız kuruluğu, mide rahatsızlığı
Seyrek	: Konstipasyon

Hepato-biliyer hastalıklar

Bilinmeyen	: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik
------------	--

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın	: Kaşıntı, döküntü
Bilinmiyor	: Dermatit, egzema

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın	: Kas spazmı, artralji
Yaygın olmayan	: Miyalji
Seyrek	: Sırt ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan	: Dizüri, pollaküri
Seyrek	: Proteinüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın	: Periferik ödem
Yaygın olmayan	: Ödem, ateş
Seyrek	: Asteni

Araştırmalar

Bilinmiyor	: Uluslararası Normalizasyon Oranı (INR) anormalliği
------------	--

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın olmayan	: Düşme
Seyrek	: Kontüzyon, prosedürel ağrı

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers

reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz vakası rapor edilmemiştir. Seyahat diyaresi olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, 1800 mg/gün'e kadar olan dozlar hastalar tarafından herhangi bir klinik belirti ortaya çıkmadan tolere edilmiştir. Hatta normal bağırsak florasına sahip hastalarda/deneklerde 7 gün süreyle günde 2400 mg dozunda rifaksimin verilmiş ve yüksek doz ile alakalı herhangi bir klinik semptom gözlenmemiştir.

Rifaksimin doz aşımının tedavisinde semptomatik tedavilerin ve uygun destekleyici tedavilerin uygulanması önerilir.

5. FARMAKOLOJİK

ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İntestinal antiinfektif, antibiyotik

ATC kodu: A07AA11

Etki mekanizması

Rifaksimin, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Rifamisin SV (sodyum tuzu) 'nin yarı-sentetik bir türevidir; rifamisin grubu antibiyotiklerin diğer üyeleri gibi bakteriyel DNA bağımlı RNA polimeraz enziminin beta alt ünitesine geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanır ve sonuç olarak bakteriyel RNA ve protein sentezini inhibe eder. Enzimle geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanma nedeniyle rifaksimin duyarlı bakterilere karşı bakterisittir.

Rifaksiminin antimikrobiyal etki spektrumu geniştir; etki spektrumu, amonyum üreten türler de dâhil olmak üzere, gastrointestinal enfeksiyonlardan sorumlu hem gram-negatif hem de gram-pozitif aerob ve anaerob bakterilerin çoğunu içine alır. Rifaksimin, üre-deaminasyonunu sağlayan bakterilerin bölünmesini ve çoğalmasını inhibe eder. Bu sayede hepatik ensefalopatinin patogeneğinde önemli bir rolü olduğuna inanılan amonyak ve diğer bileşiklerin üretimini azaltır.

Direnç mekanizması

Rifaksimine direnç gelişimi; primer olarak bakteriyel RNA polimeraz ile kodlanan *rpoB* geninde meydana gelen reversibl kromozomal tek basamaklı değişimle gerçekleşir.

Seyahat diyaresine yakalanan hastaların bağırsak florasındaki duyarlılıkta meydana gelen değişiklikleri araştıran klinik çalışmalarda, üç gün boyunca rifaksimin ile tedavi edilen hastaların Gram-pozitif (örn. *enterococci*) ve Gram-negatif (*E.coli*) organizmalarında ilaç direncinin meydana gelmediği tespit edilmiştir. Normal intestinal bakteriyel florada direnç gelişimi, sağlıklı gönüllülerde ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda yapılan; tekrarlayan, yüksek doz rifaksimin tedavisiyle araştırılmıştır. Bu çalışmalarda rifaksimine dirençli suşlar gelişmiştir fakat bu dirençli suşlar stabil kalamamış,

gastrointestinal kanalda kolonize olamamış ve rifaksimine duyarlı suşların yerini alamamıştır. Tedavi kesildiğinde, dirençli suşlar hızla kaybolur. Deneysel ve klinik veriler, *Mycobacterium tuberculosis* ya da *Neisseria meningitidis*'in suşlarını barındıran hastalarda yapılan rifaksimin tedavisinin, dirence neden olmayacağını göstermektedir.

Duyarlılık

Rifaksimin absorbe olmayan bir antibakteriyel ajandır. Bakterilerin rifaksimine duyarlılık veya dirençlerinin doğru bir şekilde tespitinde *in vitro* duyarlılık testleri kullanılamaz. Günümüzde, rifaksimin için duyarlılık testi yapılmasını gerektirecek klinik bir durumu destekleyen yeterli güncel veri bulunmamaktadır.

Rifaksimin, *in vitro* çalışmalarda, amonyak üreten *Escherichia coli spp*, *Clostridium spp*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides spp*. türleri de dahil olmak üzere pek çok patojen üzerinde incelenmiştir. Gastrointestinal kanaldan çok düşük absorbe olması nedeniyle rifaksimin, *in vitro* duyarlı olmasına rağmen, invazif patojenlere karşı klinik olarak etkili değildir.

Klinik etkinlik

Remisyona girmiş yetişkin hepatik ensefalopati hastalarında günde iki kez verilen 550 mg rifaksimin tedavisinin etkinliği ve güvenliği, bir Faz 3 çalışması olan, 6 aylık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma RFHE3001 ile tespit edilmiştir.

Bu çalışmada 299 hasta, 6 ay boyunca 550 mg rifaksimin (n=140) ya da plasebo (n=159) tedavisi ile randomize edilmiştir. Her iki gruptaki hastaların %90'ından fazlası laktuloz ile beraber tedavi edilmiştir. MELD skoru >25 olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Primer sonlanım noktası, hepatik ensefalopati atağının görüldüğü zaman olarak belirlenmiş ve bu hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. 6 aylık çalışma süresinde, rifaksimin grubundaki 140 hastanın 31'inde (%22) ve plasebo grubundaki 159 hastanın 73'ünde (%46) hepatik ensefalopati atağı görülmüştür. Rifaksimin, plaseboyla karşılaştırıldığında, hepatik ensefalopati atak riskini %58 (p< 0.0001) ve hepatik ensefalopatiyle ilişkili hastaneye yatış riskini %50 (p< 0.013) azaltmıştır.

Rifaksimin tedavisinin uzun dönemdeki etkinliği ve güvenliği, remisyona giren 322 hastada yapılan RFHE3002 çalışmasında değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastalara en az 24 ay boyunca günde iki kez 550 mg rifaksimin tedavisi verilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların 152 tanesi (rifaksimin grubundan 70 kişi, plasebo grubundan 82 kişi) RFHE3001 çalışmasından alınmış ve 170 hasta yeni hasta olarak alınmıştır. Hastaların % 88'inde rifaksimin veya plasebo, laktulozla beraber kullanılmıştır.

Rifaksimin ile 24 ay boyunca yapılan tedavi, (OLE çalışması RFHE3002), hastalarda hepatik ensefalopati atağına karşı korumada veya hastane yükünün azaltılmasında herhangi bir kayba neden olmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sıçanlar, köpekler ve insanlar üzerinde yapılan farmakokinetik çalışmalara göre, oral yoldan uygulanan rifaksimin, gastrointestinal kanaldan çok az absorbe olmaktadır (%1'den daha az). Sağlıklı gönüllülerde ve intestinal mukozası zarar görmüş hastalarda (İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı), terapötik dozlarda ve tekrarlayan uygulamalardan sonra; plazmada göz ardı edilebilir düzeylerde rifaksimin tespit edilmiştir. (10 ng/mL'den az). Aynı dozaj rejiminde günde iki kez 550 mg rifaksimin verildiğinde, hepatik ensefalopati hastalarında gözlenen ortalama maruziyet, sağlıklı gönüllülere göre yaklaşık 12 kat daha fazladır. Yüksek yağlı bir kahvaltı sonrasında 30 dakika içinde rifaksimin kullanımı ile klinik olarak anlamsız bir sistemik absorpsiyon artışı görülmüştür.

Dağılım:

Rifaksimin, insan plazma proteinlerine ortalama düzeyde bağlanır. *In vivo* çalışmalarda 550 mg dozunda rifaksimin kullanıldığında insan plazma proteinine ortalama bağlanma oranı sağlıklı bireylerde % 67.5 ve karaciğer yetmezliği olan bireylerde ise % 62'dir.

Biyotransformasyon:

Feçes örneklerinde yapılan çalışmalarda rifaksimin, değişmemiş olarak bulunmuştur. Bu durum ilacın gastrointestinal kanaldan geçerken çözünmediğini ya da metabolize olmadığını gösterir.

Radyo işaretli rifaksiminin kullanıldığı bir çalışmada; oral yoldan uygulanan rifaksiminin % 0.025'i idrardan elde edilmiştir. Uygulanan dozun <%0.01'i, 25-dezasetil rifaksimin olarak elde edilmiştir ve bu molekül insanlarda tanımlanan tek rifaksimin metabolitidir.

Eliminasyon:

Radyoaktif işaretli rifaksiminle yapılan bir çalışmada, ¹⁴C-rifaksiminin sadece ve tamamen feçesle dışarı atıldığı (kullanılan dozun % 96.9'u) gösterilmiştir. İdrardan elde edilen ¹⁴C-rifaksimin dozu, uygulanan dozun % 0.4'ünü aşmamıştır.

Doğrusallık-Doğrusal olmayan durum:

İnsanların rifaksimine sistemik maruziyetinin oranı ve derecesi, molekülün non-lineer kinetik (doza bağımlı kinetik) özelliğine sahip olduğunu göstermektedir. Bu kinetik, rifaksiminin dissolüsyon-hız limitli absorpsiyon olasılığı ile tutarlıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer bozukluğu:

Karaciğer yetmezliği olan hastalardan elde edilen klinik verilere göre, bu hastalardaki sistemik maruziyet sağlıklı gönüllülere göre daha fazladır. Rifaksiminin sistemik maruziyeti, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında; hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A) olan hastalarda 10 kat; orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B) olan hastalarda 13 kat ve ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) olan hastalarda ise 20 kat

daha yüksektir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda rifaksimine sistemik maruziyetin artması; rifaksiminin gastrointestinal kanaldaki lokal etkisinin ve düşük sistemik biyoyararlanımının yanı sıra sirozlu hastalardan elde edilen rifaksiminin güvenlik verileri ışığında değerlendirilmelidir.

Rifaksiminin etkisi lokal olduğundan, doz ayarlanması önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

Rifaksiminin farmakokinetiği pediyatrik yaş grubundaki hastalarda araştırılmamıştır. Hepatik ensefalopatinin tekrarının azaltılması ve hepatik ensefalopatinin akut tedavisi çalışmaları, 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde yapılmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmaları gibi konvansiyonel çalışmalardan elde edilen prelinik veriler, insanlar için olası tehlikeli bir durum oluşturmamıştır.

Fare embriyofetal büyüme çalışmalarında; 300 mg/kg/gün kadar olan dozlarda (vücut yüzey alanına göre, hepatik ensefalopati için önerilen klinik dozun 2.7 katı) rifaksimin verildiğinde, yavruların normal gelişimini etkilemeyecek şekilde, kemikleşmede hafif ve geçici bir gecikme gözlenmiştir. Tavşanlarda gebelik süresince hepatik ensefalopati için önerilen klinik dozlara benzer dozlarda oral rifaksimin kullanımında; iskelet değişikliklerinin insidansında artış gözlenmiştir. Bu bulguların klinik olarak anlamı bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristal selüloz PH 101
Mikrokristal selüloz PH 200
Sodyum nişasta glikolat
Talk
Gliserol distearat
Kolloidal silikon dioksit
Hipromeloz
Titanyum dioksit
Propilen glikol
Kırmızı demir oksit
Disodyum EDTA

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

56 tabletlik PVC-PE-PVDC/ALU blister ambalajda piyasaya sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok. No:10

34885 Sancaktepe /İstanbul

Tel: 0216 564 80 00

Faks: 0216 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI

2016/837

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.11.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ