

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr ZAXINE**

Rifaximine

Comprimés de 550 mg

Agent antibactérien

OMS ATC A07AA11

Fabriqué par:

Salix Pharmaceuticals, inc.  
400, boulevard Somerset Corporate  
Bridgewater, NJ 08807  
États-Unis

Date de rédaction:

7 août 2013

Date de révision:

11 février 2019

Distribué par:

Lupin Pharma Canada Ltd  
1001, boulevard De Maisonneuve Est, bureau 304  
Montréal (Québec) H2L 4P9  
Canada

N° de contrôle de soumission: 216973

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE .....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	18
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	21
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>22</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	22
ESSAIS CLINIQUES .....	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	31
MICROBIOLOGIE.....	33
TOXICOLOGIE .....	33
RÉFÉRENCES .....	35

## Pr ZAXINE

Rifaximine

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/dosage	Ingrédients non médicinaux cliniquement pertinents
Orale	Comprimé de 550 mg	Aucun <i>Voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

##### Encéphalopathie hépatique

ZAXINE (rifaximine) est indiqué pour la réduction du risque de récurrence de l'encéphalopathie hépatique (EH) manifeste chez les patients  $\geq 18$  ans.

Dans les essais de ZAXINE pour l'EH, 91 % des patients prenaient déjà du lactulose simultanément à ZAXINE ou ont commencé à en prendre simultanément à ZAXINE au moment de joindre l'essai. Il était impossible d'évaluer les différences de l'effet thérapeutique chez les patients n'utilisant pas simultanément du lactulose.

ZAXINE n'a pas été étudié chez les patients avec des scores MELD (Model for End-Stage Liver Disease, modèle pour maladie hépatique au stade terminal)  $> 25$ , et seulement 8,6 % des patients de l'essai contrôlé présentaient des scores MELD de plus de 19. Il y a une exposition systémique accrue à la rifaximine chez les patients souffrant de dysfonctionnement hépatique.

Pour réduire l'émergence de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de la rifaximine, Zaxine devrait être utilisé seulement pour les indications et utilisations cliniques autorisées.

##### Syndrome du côlon irritable avec diarrhée

ZAXINE est indiqué pour le traitement du syndrome du côlon irritable avec diarrhée (SCI-D) chez les adultes.

Dans les essais de ZAXINE pour le SCI-D, le traitement a été repris jusqu'à deux fois de façon sûre et efficace chez les patients qui ont répondu au traitement initial par le produit et qui ont

connu une récurrence de leurs symptômes. L'innocuité et l'efficacité de la reprise du traitement trois fois ou plus n'ont pas été évaluées dans le cadre d'essais cliniques actuels chez des patients atteints de SCI-D.

#### **Patients gériatriques (> 65 ans):**

Aucune étude n'a été réalisée spécifiquement en vue de déterminer la dose chez les patients âgés. Dans l'essai contrôlé portant sur ZAXINE, 19,4 % étaient âgés de 65 ans et plus, tandis que 2,3 % étaient âgés de 75 ans et plus. Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes, et les autres expériences cliniques publiées n'ont identifié aucune différence des réponses entre les patients âgés et les plus jeunes, mais il est impossible d'exclure une sensibilité plus grande de certaines personnes âgées.

#### **Patients pédiatriques (< 18 ans):**

L'innocuité et l'efficacité de ZAXINE dans la prévention de la récurrence de l'encéphalopathie hépatique (EH) manifeste ou le traitement du syndrome du côlon irritable avec diarrhée (SCI-D) n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

### **CONTRE-INDICATIONS**

ZAXINE (rifaximine) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la rifaximine, l'un des agents antimicrobiens de la rifamycine, ou l'un des ingrédients de ZAXINE (Voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour une liste complète. Voir également **AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS – Système immunitaire**, et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

### **AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS**

#### **Généraux**

#### ***Non destiné aux infections systémiques***

ZAXINE (rifaximine) agit localement sur la microflore intestinale et ne doit pas être utilisé pour le traitement des infections bactériennes systémiques.

Une faible absorption systémique de la rifaximine a été observée chez les personnes en santé, mais l'absorption est accrue chez les sujets présentant une fonction hépatique compromise. (Voir **AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, Système hépatique/biliaire/pancréatique**). Il y a un potentiel d'exposition systémique accrue à la rifaximine dans les états pathologiques dans lesquels le fonctionnement de la barrière intestinale ou la motilité intestinale est modifié.

L'exposition à la rifaximine est légèrement plus élevée chez les patients souffrant d'une maladie intestinale inflammatoire (accroissements de 2,3 et 4,3 fois de la C<sub>max</sub> et de l'ASC, respectivement) ou du syndrome du côlon irritable (accroissements de 1,8 et de 1,7 fois de la C<sub>max</sub> et de l'ASC, respectivement) que chez les sujets en santé recevant les mêmes doses.

L'effet sur la flore intestinale à la suite d'une utilisation à long terme de la rifaximine est inconnu.

### **Sensibilité et résistance**

#### ***Émergence de bactéries résistantes aux médicaments***

Prescrire ZAXINE s'il n'y a pas d'infection bactérienne prouvée ou fortement soupçonnée n'entraînerait probablement pas de bienfait au patient et pourrait accroître le risque de résistance aux antibiotiques.

### **Cancérogénicité**

Il est impossible d'exclure un lien éventuel entre le traitement par Zaxine et la cancérogénicité. Une étude de deux ans menée chez le rat avec administration de rifaximine alpha à des doses de 150 à 250 mg/kg/jour (doses équivalentes à 1,3 à 2,2 fois la dose humaine recommandée, sur la base de comparaisons de la surface corporelle relative) a montré une tendance accrue de schwannomes malins du cœur chez les rats mâles, mais non chez les rats femelles. (Voir **TOXICOLOGIE, Cancérogénicité**).

### **Système gastro-intestinal**

#### **Maladie associée à *Clostridium difficile*:**

La maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) a été signalée sous l'effet de l'utilisation de presque tous les agents antibactériens, y compris ZAXINE (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**), et elle peut varier en gravité de légère diarrhée à colite fatale. Le traitement à l'aide d'agents antibactériens modifie la flore normale du côlon, ce qui peut favoriser une surcroissance de *C. difficile*.

*C. difficile* produit les toxines A et B qui contribuent au développement de la MACD. Les souches de *C. difficile* produisant des hypertoxines accroissent la morbidité et la mortalité, car ces infections peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien et peuvent nécessiter une colectomie. La MACD doit être envisagée chez tous les patients qui souffrent de diarrhée après avoir pris des antibiotiques. Une anamnèse médicale soignée est nécessaire, car une MACD serait survenue plus de deux mois après l'administration d'agents antibactériens.

Si la MACD est soupçonnée ou confirmée, il peut être nécessaire de cesser la prise continue d'antibiotiques qui ne ciblent pas *C. difficile*. Une gestion appropriée des liquides et des électrolytes, un supplément protéinique, un traitement antibiotique de *C. difficile* et une évaluation chirurgicale doivent être entrepris suivant les indications cliniques.

### **Obstruction intestinale**

Zaxine n'a pas été étudié pour utilisation dans la prévention de l'encéphalopathie hépatique ou le traitement du SCI-D chez les patients présentant une obstruction intestinale; l'utilisation chez les patients présentant une obstruction intestinale n'est pas recommandée.

### **Système hépatique/biliaire/pancréatique**

Suite à l'administration de ZAXINE 550 mg deux fois par jour à des patients ayant des antécédents d'encéphalopathie hépatique, l'exposition systémique à la rifaximine était accrue

avec une plus grande atteinte hépatique. L'ASC<sub>tau</sub> était d'environ 10, 13 et 20 fois plus élevée chez les patients présentant une atteinte hépatique d'intensité faible (Child-Pugh A), modérée (Child-Pugh B) et grave (Child-Pugh C), respectivement, par rapport à celle de sujets en santé (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). L'exposition systémique à la rifaximine la plus élevée a été observée chez les patients présentant une atteinte hépatique grave. En outre, les essais cliniques étaient limités aux patients avec des scores MELD <25. Il faut donc faire montre de prudence en administrant ZAXINE aux patients présentant une atteinte hépatique grave (Child-Pugh C).

### **Système immunitaire**

#### **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité aiguë, comprenant dyspnée, éruption cutanée, prurit, angio-œdème et anaphylaxie, ont été signalées avec la rifaximine (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Si une réaction d'hypersensibilité grave survient, il faut cesser d'administrer ZAXINE et entreprendre un traitement approprié.

### **Système rénal**

La pharmacocinétique de la rifaximine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une fonction rénale compromise.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes:**

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Les comprimés de ZAXINE ne doivent pas être pris durant la grossesse à moins que le bienfait éventuel pour la mère ne l'emporte sur le risque éventuel pour le fœtus.

Des malformations fœtales de rats ont été observées dans une étude de rates enceintes ayant reçu une dose élevée de rifaximine équivalant à la dose thérapeutique chez des patients souffrant d'encéphalopathie hépatique (sur la base de comparaisons d'ASC plasmatique). Des malformations fœtales de lapins ont été observées chez des lapines enceintes ayant reçu des doses moyennes et élevées de rifaximine équivalant à moins de 0,1 fois la dose chez des patients souffrant d'encéphalopathie hépatique, sur la base de comparaisons d'ASC plasmatique. (Voir **TOXICOLOGIE**).

#### **Femmes qui allaitent:**

On ne sait pas si ZAXINE est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et étant donné le potentiel de réactions indésirables sous l'effet de ZAXINE chez les bébés allaités, il faut soit cesser l'allaitement, soit cesser de prendre le médicament, compte tenu de l'importance du médicament pour la mère.

#### **Patients pédiatriques (< 18 ans):**

L'innocuité et l'efficacité de ZAXINE n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.

#### **Patients gériatriques (> 65 ans):**

Dans l'essai contrôlé portant sur ZAXINE pour l'encéphalopathie hépatique, 19,4 % étaient âgés de 65 ans et plus, tandis que 2,3 % étaient âgés de 75 ans et plus. Dans l'essai contrôlé portant sur ZAXINE pour le traitement du syndrome du côlon irritable, 11 % étaient âgés de 65 ans et plus, tandis que 2 % étaient âgés de 75 ans et plus. Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes, et les autres expériences cliniques publiées n'ont identifié aucune différence des réponses entre les patients âgés et les plus jeunes, mais il est impossible d'exclure une sensibilité plus grande chez certaines personnes âgées.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### Aperçu des réactions indésirables au médicament

Les réactions indésirables les plus courantes dans le contexte clinique et post-commercialisation sont d'ordre gastro-intestinal (par ex., diarrhée, nausées), la plus grave étant la diarrhée associée à *C. difficile*. Une éruption cutanée, un prurit, une pyrexie, une anémie, une dyspnée, une arthralgie, des spasmes musculaires et un œdème périphérique ont également été fréquemment signalés sous l'effet de la prise de rifaximine (1 à 15 %) et ils ont été observés avec une fréquence plus grande qu'au sein du groupe placebo.

### Réactions indésirables au médicament dans le cadre d'essais cliniques

*Étant donné que les essais cliniques se tiennent dans des conditions très particulières, il se peut que les taux de réactions indésirables observés dans les essais cliniques ne fassent pas état des taux observés en pratique, et ils ne doivent pas être comparés aux taux dans les essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables au médicament tirés d'essais cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables liés au médicament et pour établir approximativement les taux.*

### Encéphalopathie hépatique

L'innocuité de la rifaximine chez les patients en rémission d'une encéphalopathie hépatique (EH) a été évaluée dans le cadre de deux études, une étude de phase 3 à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, RFHE3001, et une étude ouverte à long terme, RFHE3002.

L'étude RFHE3001 a comparé 140 patients traités par rifaximine (dose de 550 mg deux fois par jour pendant 6 mois) à 159 patients traités par placebo, tandis que l'étude RFHE3002 a traité 322 patients, dont 152 provenaient de l'étude RFHE3001, par rifaximine 550 mg deux fois par jour pendant 12 mois (66 % des patients) et pendant 24 mois (39 % des patients), soit une exposition médiane de 512,5 jours.

Toutes les réactions indésirables survenues chez les patients traités par rifaximine à une incidence  $\geq 5$  % et à une incidence plus élevée ( $\geq 1$  %) par rapport aux patients recevant le placebo dans l'étude RFHE3001 sont présentées au [Tableau 1](#).

**Tableau 1: Événements indésirables survenant chez  $\geq 5\%$  des patients recevant la rifaximine et à une incidence plus élevée qu'au sein du groupe placebo dans l'étude RFHE3001**

Classe de système d'organes MedDRA	Événement	Placebo N = 159 n (%)	Rifaximine (550 mg deux fois par jour) N = 140 n (%)
Troubles du système sanguin et lymphatique	Anémie	6 (3,8)	11 (7,9)
Troubles gastro-intestinaux	Ascite	15 (9,4)	16 (11,4)
	Nausée	21 (13,2)	20 (14,3)
	Douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen	8 (5,0)	9 (6,4)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	13 (8,2)	21 (15,0)
	Pyrexie	5 (3,1)	9 (6,4)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	Spasmes musculaires	11 (6,9)	13 (9,3)
	Arthralgie	4 (2,5)	9 (6,4)
Troubles du système nerveux	Étourdissements	13 (8,2)	18 (12,9)
Troubles psychiatriques	Dépression	8 (5,0)	10 (7,1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée	7 (4,4)	9 (6,4)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	10 (6,3)	13 (9,3)
	Éruption cutanée	6 (3,8)	7 (5,0)

Le [Tableau 2](#) comprend des réactions indésirables à la rifaximine (jugées comme étant liées au médicament par le chercheur) observées dans l'étude contrôlée par placebo RFHE3001 et dans l'étude à long terme RFHE3002 à une incidence  $\geq 1\%$ .

**Tableau 2: EIST liés au médicament chez  $\geq 1$  % des sujets traités par rifaximine ou placebo – (Étude RFHE3001 et tous les sujets traités par rifaximine dans les études RFHE3001 et RFHE3002)**

Classe de système d'organes MedDRA Terme préféré	Événement	RFHE3001		RFHE3001 et RFHE3002
		Placebo (N = 159) n (%)	Rifaximine 550 mg deux fois par jour (N = 140) n (%)	Tous les sujets traités par rifaximine 550 mg deux fois par jour (N = 392) n (%)
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée	11 (6,9)	5 (3,6)	9 (2,3)
	Nausée	12 (7,5)	4 (2,9)	10 (2,6)
	Distension abdominale	2 (1,3)	3 (2,1)	4 (1,0)
	Douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen	3 (1,9)	2 (1,4)	4 (1,0)
	Douleur abdominale	3 (1,9)	1 (0,7)	6 (1,5)
	Flatulences	3 (1,9)	1 (0,7)	5 (1,3)
	Vomissements	5 (3,1)	1 (0,7)	5 (1,3)
	Constipation	2 (1,3)	0	2 (0,5)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	4 (2,5)	1 (0,7)	3 (0,8)
Infections et infestations	Colite à Clostridium	0	2 (1,4)	2 (0,5)
Troubles métaboliques et nutritionnels	Diminution de l'appétit	2 (1,3)	0	0
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	Spasmes musculaires	2 (1,3)	5 (3,6)	6 (1,5)
Troubles du système nerveux	Étourdissements	2 (1,3)	3 (2,1)	8 (2,0)
	Trouble de l'équilibre	0	2 (1,4)	2 (0,5)
	Maux de tête	5 (3,1)	2 (1,4)	2 (0,5)
	Encéphalopathie hépatique	3 (1,9)	2 (1,4)	2 (0,5)
Troubles psychiatriques	Insomnie	2 (1,3)	0	1 (0,3)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	3 (1,9)	2 (1,4)	2 (0,5)
	Éruption cutanée	2 (1,3)	1 (0,7)	2 (0,5)

EIST = événement indésirable survenu pendant le traitement

## **Réactions indésirables au médicament moins fréquentes dans le cadre d'essais cliniques (< 1 %)**

Les réactions indésirables suivantes, présentées par le système de l'organisme, ont également été signalées (dans le cadre de l'essai clinique contrôlé par placebo RFHE3001 et de l'étude à long terme RFHE3002) chez < 1 % des patients prenant ZAXINE 550 mg pris oralement deux fois par jour pour l'encéphalopathie hépatique. La section qui suit comprend les événements indésirables jugés comme étant liés au médicament par le chercheur:

*Troubles du système sanguin et lymphatique:* Anémie, coagulopathie

*Troubles de l'oreille et du labyrinthe:* Hypoacousie, acouphène

*Troubles de la vue:* Conjonctivite, acuité visuelle réduite

*Troubles gastro-intestinaux:* Douleur abdominale, ascite, constipation, dyspepsie, bouche sèche, selles décolorées, malaise gastrique

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration:* Asthénie, fatigue, œdème périphérique, pyrexie

*Infections et infestations:* Mononucléose infectieuse, bactériémie causée par Klebsiella, péritonite bactérienne

*Blessure, empoisonnement et complications liées aux procédures:* Chute

*Troubles métaboliques et nutritionnels:* Anorexie, hypokaliémie

*Troubles musculo-squelettiques, des tissus conjonctifs et des os:* Maux de dos

*Troubles du système nerveux:* Amnésie, trouble de l'équilibre, maux de tête, hypoguesie, hyposmie

*Troubles psychiatriques:* Anxiété, état de confusion, désorientation, insomnie, changements de l'état mental

*Troubles rénaux et urinaires:* Dysurie

*Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés:* Prurit, éruption cutanée, éruption érythémateuse, enflure du visage, urticaire

*Troubles vasculaires:* Bouffées de chaleur

### **Syndrome du côlon irritable avec diarrhée**

L'innocuité de ZAXINE pour le traitement du SCI-D a été évaluée dans le cadre de trois études à répartition aléatoire contrôlées par placebo au cours desquelles 952 patients ont reçu ZAXINE 550 mg trois fois par jour pendant 14 jours. 96 % des patients des trois études ont été traités par ZAXINE pendant au moins 14 jours. Dans le cadre des essais 1 et 2, 624 patients ont reçu un seul traitement de 14 jours. L'essai 3 a évalué l'innocuité de ZAXINE chez 328 patients ayant reçu un traitement ouvert et deux traitements répétés à double insu de 14 jours chacun au cours d'une période allant jusqu'à 46 semaines. La population étudiée dans ces trois études combinées avait en moyenne 47 ans (intervalle : de 18 à 88 ans); approximativement 11 % des sujets étaient âgés de plus de 65 ans, 72 % étaient de sexe féminin, 88 % étaient de race blanche, 9 % étaient de race noire et 12 % étaient d'origine latino-américaine. Dans les essais 1 et 2 sur le SCI-D, une réaction indésirable est survenue chez les patients traités par ZAXINE (n = 328) à une incidence d'au moins 2 % et à un taux supérieur par rapport aux patients recevant le placebo (n = 308):

- nausées (ZAXINE 3 %, placebo 2 %).

Des réactions indésirables sont survenues chez les patients traités par ZAXINE (n = 328) à une incidence supérieure à 2 % et à un taux supérieur à celui des patients recevant le placebo (n = 308) pendant la phase de traitement à double insu de l'essai 3 sur le SCI-D:

- élévation du taux d'ALT (ZAXINE 2 %, placebo 1 %);
- nausées (ZAXINE 2 %, placebo 1 %).

Le [Tableau 3](#) présente les événements indésirables survenus pendant le traitement chez au moins 1 % des sujets traités par rifaximine pendant les études de phase 3 (étude TARGET 3 et études TARGET 1/TARGET 2; populations retenues pour l'analyse de l'innocuité).

**Tableau 3 : Études de phase 3 — Événements indésirables survenus pendant le traitement chez au moins 1 % des sujets traités par rifaximine (étude TARGET 3 et études TARGET 1/TARGET 2; populations retenues pour l'analyse de l'innocuité)**

Terme préféré	Étude TARGET 3 (traitement ouvert [OUV.]) <sup>a</sup>				Étude TARGET 3 (traitement à double insu [DI]) <sup>a</sup>		Études TARGET 1/TARGET 2	
	OUV. (seulement) Rifaximine 500 mg t.i.d. N = 1 943 n (%)	DI Rifaximine 500 mg t.i.d. N = 328 n (%) <sup>b</sup>	DI Placebo N = 308 n (%) <sup>b</sup>	Total OUV. Rifaximine 550 mg t.i.d. N = 2 579 n (%)	Rifaximine 500 mg t.i.d. N = 328 n (%)	Placebo N = 308 n (%)	Rifaximine 500 mg t.i.d. N = 624 n (%)	Placebo N = 634 n (%)
Période de traitement (traitement avec le médicament à l'étude)								
Maux de tête	21 (1,1)	3 (0,9)	5 (1,6)	29 (1,1)	2 (0,6)	5 (1,6)	25 (4,0)	28 (4,4)
Douleur abdominale	12 (0,6)	2 (0,6)	3 (1,0)	17 (0,7)	1 (0,3)	2 (0,6)	17 (2,7)	17 (2,7)
Nausées	27 (1,4)	5 (1,5)	6 (1,9)	38 (1,5)	6 (1,8)	4 (1,3)	16 (2,6)	12 (1,9)
Diarrhée	7 (0,4)	0	0	7 (0,3)	4 (1,2)	2 (0,6)	9 (1,4)	8 (1,3)
Flatulences	8 (0,4)	2 (0,6)	2 (0,6)	12 (0,5)	1 (0,3)	0	9 (1,4)	10 (1,6)
Distension abdominale	3 (0,2)	1 (0,3)	1 (0,3)	5 (0,2)	1 (0,3)	0	7 (1,1)	3 (0,5)
Rhinopharyngite	9 (0,5)	0	3 (1,0)	12 (0,5)	4 (1,2)	4 (1,3)	4 (0,6)	18 (2,8)
Élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALT)	14 (0,7)	2 (0,6)	1 (0,3)	17 (0,7)	7 (2,1)	3 (1,0)	0	4 (0,6)
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase (AST)	15 (0,8)	2 (0,6)	0	17 (0,7)	5 (1,5)	2 (0,6)	0	2 (0,3)
Élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK) sanguine	17 (0,9)	3 (0,9)	2 (0,6)	22 (0,9)	4 (1,2)	2 (0,6)	0	0

Terme préféré	Étude TARGET 3 (traitement ouvert [OUV.]) <sup>a</sup>				Étude TARGET 3 (traitement à double insu [DI]) <sup>a</sup>		Études TARGET 1/ TARGET 2	
	OUV. (seulement) Rifaximine 500 mg t.i.d. N = 1 943 n (%)	DI Rifaximine 500 mg t.i.d. N = 328 n (%) <sup>b</sup>	DI Placebo N = 308 n (%) <sup>b</sup>	Total OUV. Rifaximine 550 mg t.i.d. N = 2 579 n (%)	Rifaximine 500 mg t.i.d. N = 328 n (%)	Placebo N = 308 n (%)	Rifaximine 500 mg t.i.d. N = 624 n (%)	Placebo N = 634 n (%)
Résultat positif au test de dépistage de <i>Clostridium difficile</i>	25 (1,3)	0	0	25 (1,0)	0	0	0	0
Période totale d'évaluation (traitement avec le médicament à l'étude + intervalles sans traitement [suivi + traitement d'entretien])								
Maux de tête	28 (1,4)	7 (2,1)	7 (2,3)	42 (1,6)	4 (1,2)	9 (2,9)	38 (6,1)	42 (6,6)
Infection des voies respiratoires supérieures	29 (1,5)	8 (2,4)	4 (1,3)	41 (1,6)	12 (3,7)	8 (2,6)	35 (5,6)	39 (6,2)
Douleur abdominale	26 (1,3)	2 (0,6)	4 (1,3)	32 (1,2)	3 (0,9)	2 (0,6)	29 (4,6)	35 (5,5)
Diarrhée	20 (1,0)	0	0	20 (0,8)	7 (2,1)	3 (1,0)	27 (4,3)	22 (3,5)
Nausées	35 (1,8)	8 (2,4)	9 (2,9)	52 (2,0)	12 (3,7)	7 (2,3)	27 (4,3)	24 (3,8)
Rhinopharyngite	29 (1,5)	3 (0,9)	4 (1,3)	36 (1,4)	10 (3,0)	9 (2,9)	19 (3,0)	34 (5,4)
Sinusite	21 (1,1)	5 (1,5)	8 (2,6)	34 (1,3)	7 (2,1)	7 (2,3)	17 (2,7)	16 (2,5)
Vomissements	13 (0,7)	4 (1,2)	7 (2,3)	24 (0,9)	2 (0,6)	5 (1,6)	15 (2,4)	9 (1,4)
Bronchite	12 (0,6)	1 (0,3)	2 (0,6)	15 (0,6)	9 (2,7)	5 (1,6)	13 (2,1)	17 (2,7)
Toux	7 (0,4)	4 (1,2)	2 (0,6)	13 (0,5)	3 (0,9)	5 (1,6)	13 (2,1)	9 (1,4)
Infection des voies urinaires	25 (1,3)	4 (1,2)	6 (1,9)	35 (1,4)	11 (3,4)	15 (4,9)	12 (1,9)	11 (1,7)
Distension abdominale	5 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	7 (0,3)	2 (0,6)	0	11 (1,8)	10 (1,6)
Maux de dos	11 (0,6)	1 (0,3)	2 (0,6)	14 (0,5)	5 (1,5)	5 (1,6)	10 (1,6)	15 (2,4)
Flatulences	8 (0,4)	2 (0,6)	2 (0,6)	12 (0,5)	1 (0,3)	0	10 (1,6)	14 (2,2)
Dyspepsie	6 (0,3)	3 (0,9)	2 (0,6)	11 (0,4)	1 (0,3)	1 (0,3)	9 (1,4)	8 (1,3)
Grippe	17 (0,9)	12 (3,7)	4 (1,3)	33 (1,3)	7 (2,1)	2 (0,6)	9 (1,4)	9 (1,4)
Douleur pharyngolaryngée	0	0	0	0	0	0	9 (1,4)	15 (2,4)
Mycose vulvo-vaginale	7 (0,4)	2 (0,6)	4 (1,3)	13 (0,5)	1 (0,3)	0	8 (1,3)	7 (1,1)
Sensibilité abdominale	6 (0,3)	1 (0,3)	0	7 (0,3)	1 (0,3)	0	7 (1,1)	7 (1,1)
Étourdissements	12 (0,6)	3 (0,9)	2 (0,6)	17 (0,7)	3 (0,9)	2 (0,6)	7 (1,1)	8 (1,3)
Gastroentérite virale	11 (0,6)	2 (0,6)	1 (0,3)	14 (0,5)	4 (1,2)	3 (1,0)	7 (1,1)	8 (1,3)
Migraine	2 (0,1)	0	3 (1,0)	5 (0,2)	0	1 (0,3)	7 (1,1)	3 (0,5)
Congestion nasale	2 (0,1)	0	3 (1,0)	5 (0,2)	0	3 (1,0)	7 (1,1)	3 (0,5)
Abcès dentaire	0	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	7 (1,1)	3 (0,5)
Élévation du taux d'ALT	20 (1,0)	3 (0,9)	1 (0,3)	24 (0,9)	9 (2,7)	4 (1,3)	6 (1,0)	7 (1,1)

Terme préféré	Étude TARGET 3 (traitement ouvert [OUV.]) <sup>a</sup>				Étude TARGET 3 (traitement à double insu [DI]) <sup>a</sup>		Études TARGET 1/ TARGET 2	
	OUV. (seulement) Rifaximine 500 mg t.i.d. N = 1 943 n (%)	DI Rifaximine 500 mg t.i.d. N = 328 n (%) <sup>b</sup>	DI Placebo N = 308 n (%) <sup>b</sup>	Total OUV. Rifaximine 550 mg t.i.d. N = 2 579 n (%)	Rifaximine 500 mg t.i.d. N = 328 n (%)	Placebo N = 308 n (%)	Rifaximine 500 mg t.i.d. N = 624 n (%)	Placebo N = 634 n (%)
Élévation du taux d'AST	22 (1,1)	2 (0,6)	0	24 (0,9)	7 (2,1)	4 (1,3)	5 (0,8)	5 (0,8)
Arthralgie	10 (0,5)	5 (1,5)	2 (0,6)	17 (0,7)	3 (0,9)	8 (2,6)	4 (0,6)	4 (0,6)
Élévation du taux de gamma-glutamyl-transférase	14 (0,7)	2 (0,6)	0	16 (0,6)	5 (1,5)	1 (0,3)	4 (0,6)	3 (0,5)
Hypertension artérielle	9 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,3)	12 (0,5)	5 (1,5)	4 (1,3)	4 (0,6)	3 (0,5)
Claquage musculaire	6 (0,3)	4 (1,2)	1 (0,3)	11 (0,4)	1 (0,3)	1 (0,3)	3 (0,5)	1 (0,2)
Anxiété	6 (0,3)	2 (0,6)	3 (1,0)	11 (0,4)	4 (1,2)	1 (0,3)	2 (0,3)	4 (0,6)
Zona	2 (0,1)	4 (1,2)	0	6 (0,2)	1 (0,3)	0	2 (0,3)	0
Élévation du taux de CPK sanguine	23 (1,2)	6 (1,8)	2 (0,6)	31 (1,2)	9 (2,7)	3 (1,0)	0	0
Résultat positif au test de dépistage de clostridium difficile	26 (1,3)	0	0	26 (1,0)	0	0	0	0

<sup>a</sup> L'ensemble des 2 579 sujets ayant suivi un traitement ouvert dans le cadre de la phase 2 de l'étude TARGET 3 a reçu de la rifaximine : 1 943 d'entre eux ont seulement participé au traitement de phase 2; 636 ont été répartis aléatoirement pour recevoir le traitement répété à double insu de phase 3 et ont par la suite participé aux phases sur l'administration d'un traitement répété, soit le traitement répété à double insu de phase 3 et le second traitement répété de phase 4. Le traitement ouvert incluait le traitement de phase 2 et le traitement d'entretien de phase 1. Le traitement à double insu incluait les traitements de phase 3 (traitement répété à double insu) et de phase 4 (second traitement répété), les périodes de suivi, le traitement d'entretien de phase 2, et le dernier suivi de quatre semaines. La période de traitement incluait seulement la période de 14 jours de traitement, tandis que la période totale d'évaluation incluait toutes les périodes de traitement, de suivi et d'entretien.

<sup>b</sup> Ces colonnes présentent les événements indésirables survenus pendant le traitement ouvert chez les sujets qui ont été répartis aléatoirement dans le cadre de la période de traitement à double insu.

### **Résultats hématologiques et de chimie clinique anormaux**

Dans les études TARGET 1, TARGET 2 et TARGET 3, les résultats anormaux d'analyses cliniques en laboratoire jugés significatifs sur le plan clinique par le chercheur ont été consignés comme des effets indésirables. Les élévations du taux d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST) et de créatine phosphokinase (CPK) ont été signalées comme effets indésirables à une fréquence similaire durant la période de traitement par ZAXINE et le placebo dans les études TARGET 1 et TARGET 2. Pour ce qui est de ces effets indésirables pendant la période de traitement à double insu de l'étude TARGET 3, on a constaté une élévation du taux d'ALT chez 2,1 % des patients du groupe ZAXINE comparativement à 1,0 % des patients du groupe placebo, une élévation du taux d'AST chez 1,5 % des patients du groupe ZAXINE comparativement à 0,6 % des patients du groupe placebo et une élévation du taux de

CPK chez 1,2 % des patients du groupe ZAXINE comparativement à 0,6 % des patients du groupe placebo. Aucun cas de thrombocytopenie n'a été signalé dans le cadre des études TARGET 1 et TARGET 2, ni durant la phase à double insu de l'étude TARGET 3. Une thrombocytopenie a été signalée chez 2 sujets durant la phase ouverte de l'étude TARGET 3; dans les 2 cas, le traitement par ZAXINE s'est poursuivi, et la thrombocytopenie a disparu. Une anémie a été signalée chez 2 patients du groupe placebo dans l'étude TARGET 2, mais chez aucun patient dans l'étude TARGET 1 ou durant la phase à double insu de l'étude TARGET 3. Pendant la phase ouverte de l'étude TARGET 3, on a signalé une anémie chez 3 sujets et une anémie macrocytaire chez 1 sujet traité par ZAXINE; aucun des effets indésirables n'a été considéré comme lié au traitement.

### **Réactions indésirables au médicament post-commercialisation**

Les réactions indésirables suivantes ont été identifiées après la mise sur le marché de ZAXINE. Étant donné que ces réactions ont été signalées de manière volontaire par une population de taille inconnue, il nous est impossible d'en estimer la fréquence. Ces réactions ont été choisies pour inclusion en raison de leur gravité, de la fréquence à laquelle elles étaient signalées ou de leur lien causal avec ZAXINE.

*Infections et infestations:* Colite associée à *C. difficile*

*Réactions générales:* Des réactions d'hypersensibilité comprenant dermatite exfoliatrice, éruption cutanée, œdème angioneurotique (enflure du visage et de la langue et difficulté à avaler), urticaire, bouffées vasomotrices, prurit et anaphylaxie ont été signalées. Ces événements sont survenus aussi rapidement que dans les 15 minutes suivant l'administration du médicament.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Vue d'ensemble**

La rifaximine est un analogue structurel de la rifampicine, un dérivé de la rifamycine. ZAXINE contient de la rifaximine- $\alpha$ , l'une des formes polymorphes de la rifaximine. Une faible absorption systémique de cette forme alpha a été observée chez des personnes en santé, mais l'absorption est accrue chez les sujets présentant une fonction hépatique compromise et, dans une moindre mesure, chez les patients souffrant de maladie intestinale inflammatoire ou du syndrome du côlon irritable.

### **Données *in vitro***

Les études *in vitro* d'hépatocytes humains ont démontré que:

- La rifaximine est métabolisée par CYP3A4.
- La rifaximine est un faible inducteur de CYP3A4 (à une concentration de 0,2  $\mu\text{m}$  [157 ng/ml]).
- La rifaximine n'a pas inhibé les isoenzymes 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et CYP3A4 du cytochrome P450 à des concentrations variant entre 2 et 200 ng/ml.

Une étude *in vitro* a suggéré que la rifaximine est un substrat et un faible inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) (Voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

## Interactions médicamenteuses

Le [Tableau 4](#) résume le potentiel d'interactions médicamenteuses avec la rifaximine.

**Tableau 4: Interactions médicamenteuses établies ou potentielles pour la rifaximine**

Nom propre	Référence	Effet	Commentaire clinique
Substrats du CYP3A4 (par ex., Midazolam)	EC	La rifaximine 550 mg deux fois par jour x 7 ou 14 jours a réduit l'ASC du midazolam oral de 4 à 9 % et la C <sub>max</sub> de 4 à 5 % chez les sujets en santé	La rifaximine est un substrat et un faible inducteur de CYP3A4 <i>in vitro</i> . Aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 n'a été observé chez des sujets en santé; cependant, l'effet de la rifaximine sur les substrats du CYP3A4 chez des sujets souffrant d'insuffisance hépatique n'a pas été évalué. Le médicament pourrait avoir un effet sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 concomitants (par ex., warfarine, antiépileptiques, antiarythmiques) chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique qui présentent des concentrations systémiques élevées de rifaximine.
Inhibiteurs de P-gp (par ex., cyclosporine)	EC	La cyclosporine 600 mg a augmenté la C <sub>max</sub> de la rifaximine 83 fois et a augmenté l'ASC 124 fois chez des sujets en santé	Des médicaments concomitants qui inhibent la P-gp pourraient augmenter de manière significative l'exposition systémique de la rifaximine chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique, particulièrement chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave.
Substrats de P-gp (par ex., digoxine)	T	La rifaximine a montré une faible inhibition du transport de la digoxine <i>in vitro</i> à des concentrations de 100 fois la C <sub>max</sub> clinique chez des sujets en santé	La pertinence clinique chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique est inconnue.
Contraceptifs oraux – Substrat du CYP3A4 et potentiel d'un effet d'altération de la flore intestinale provoqué par la rifaximine (par ex., éthinyliestradiol et norgestimate)	EC	Après rifaximine 550 mg trois fois par jour x 7 jours chez des volontaires en santé, la C <sub>max</sub> des CO a baissé minimalement, mais aucun changement de l'ASC des CO.	La C <sub>max</sub> des CO se situe dans les valeurs cliniquement signalées. La pertinence clinique de la réduction minimale de C <sub>max</sub> chez des volontaires en santé et les effets sur la contraception sont inconnus.

Nom propre	Référence	Effet	Commentaire clinique
Warfarine	Étude de cas	Un patient sous rifaximine 400 mg trois fois par jour x 10 jours pour une petite surcroissance bactérienne intestinale, également sous dose stable de warfarine, présentait un RIN élevé pendant qu'il prenait la rifaximine.	Le patient était sous traitement stable de warfarine et, lorsqu'on lui a administré le traitement à la rifaximine pour une prolifération bactérienne dans l'intestin grêle, l'anticoagulation a été atténuée. Cette interaction potentielle n'a pas été étudiée dans le cadre d'un essai clinique contrôlé.

EC = essai clinique; T = théorique

### **Interactions entre le médicament et les aliments**

L'administration, à des volontaires en santé, de rifaximine dans les 30 minutes suivant un petit déjeuner normalisé à haute teneur en matières grasses a augmenté la  $C_{max}$  et l'ASC d'environ 1,2 et 2 fois, respectivement.

### **Interactions entre le médicament et les herbes médicinales**

Aucune interaction avec les herbes médicinales n'a été établie.

### **Interactions entre le médicament et des analyses en laboratoire**

Aucune interaction avec des analyses en laboratoire n'a été établie.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

En raison de l'absorption systémique limitée de ZAXINE (rifaximine), aucun ajustement posologique particulier n'est recommandé pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Bien qu'aucun ajustement posologique ne soit recommandé à ce stade, il faut faire montre de prudence en administrant ZAXINE aux patients souffrant d'insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C) et aux patients avec un score MELD  $\geq 25$  (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). Tandis que la prise de ZAXINE avec les aliments a provoqué de petites augmentations de l'exposition systémique chez des sujets en santé, les effets des aliments sur l'exposition à ZAXINE chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique n'ont pas été étudiés. Toutefois, étant donné que la biodisponibilité systémique absolue de la rifaximine demeure relativement faible et que le médicament agit localement dans le tractus gastro-intestinal, il peut être administré avec ou sans aliments.

La durée du traitement au-delà de six mois doit prendre en compte l'équilibre individuel entre les avantages et les risques, y compris ceux associés à la progression du dysfonctionnement hépatique et l'accroissement de l'exposition systémique à la rifaximine.

### **Dose recommandée et ajustement posologique**

### Encéphalopathie hépatique

La dose recommandée de ZAXINE est d'un comprimé de 550 mg pris oralement deux fois par jour. Pas plus de deux doses de ZAXINE (1 comprimé deux fois par jour) doivent être prises au cours d'une période de 24 heures.

### Syndrome du côlon irritable avec diarrhée

La dose recommandée de ZAXINE est d'un comprimé de 550 mg pris oralement trois fois par jour pendant 14 jours.

Dans les essais de ZAXINE pour le SCI-D, le traitement a été repris jusqu'à deux fois de façon sûre et efficace chez les patients qui ont répondu au traitement initial par le produit et qui ont connu une récurrence de leurs symptômes. L'innocuité et l'efficacité de la reprise du traitement trois fois ou plus n'ont pas été évaluées dans le cadre d'essais cliniques actuels chez des patients atteints de SCI-D

Pas plus de trois doses de ZAXINE (1 comprimé trois fois par jour) doivent être prises au cours d'une période de 24 heures.

ZAXINE peut être pris avec ou sans nourriture (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**, [Tableau 7](#)). Les comprimés doivent être avalés entiers.

### Dose manquée

Si une dose est manquée, elle doit être prise le plus tôt possible. Cependant, si le moment est presque venu de prendre la dose suivante, aucune dose supplémentaire ne doit être prise et le schéma posologique régulier doit être repris.

## **SURDOSAGE**

Aucune information précise n'est disponible sur le traitement d'un surdosage par ZAXINE (rifaximine). Dans des études cliniques entreprises à des doses supérieures à la dose recommandée (à savoir > 1 100 mg/jour pour le traitement de l'EH et 1 650 mg/jour pour le traitement du SCI-D [jusqu'à un maximum journalier de 2 400 mg de rifaximine]), les réactions indésirables étaient similaires chez les sujets recevant ZAXINE ou le placebo. En cas de surdosage, cesser l'administration de ZAXINE, traiter les symptômes et entreprendre des mesures de soutien au besoin.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée au médicament, veuillez contacter votre centre antipoison régional.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

La rifaximine est un antibactérien semi-synthétique non-aminoglycoside dérivé de la rifamycine SV. La rifaximine agit en se liant à la sous-unité bêta de l'ARN polymérase ADN-dépendant bactérien, provoquant l'inhibition de la synthèse d'ARN bactérien. La rifaximine possède un vaste spectre antimicrobien contre un grand nombre de bactéries Gram positif, Gram négatif, aérobies et anaérobies, y compris les espèces produisant de l'ammoniac. Elle peut aussi agir contre les infections par les parasites protozoaires entériques, y compris *Cryptosporidium* et *Blastocystis*. La rifaximine peut également moduler la réponse inflammatoire locale dans l'intestin de l'hôte par l'activation sélective du récepteur PXR (*pregnane X receptor*) chez l'humain.

Étant donné l'absorption généralement faible depuis le tractus gastro-intestinal, la rifaximine agit localement dans la lumière intestinale et n'est pas cliniquement efficace contre les pathogènes envahissants.

#### Encéphalopathie hépatique:

La rifaximine semble diminuer le risque de récurrence de l'encéphalopathie hépatique (EH) manifeste en réduisant la charge de toxines bactériennes sur le foie des patients présentant une cirrhose. L'agent antibactérien réduit de ce fait la réponse neuroinflammatoire aux toxines et aux autres produits bactériens survenant dans le système nerveux central et susceptible de précipiter les épisodes d'EH.

#### Syndrome du côlon irritable avec diarrhée:

On croit que le microbiote présent dans le tractus gastro-intestinal joue un rôle important dans l'apparition de ces symptômes, surtout ceux associés au SCI-D. Il a été montré qu'une infection gastro-intestinale aiguë peut accroître de six fois le risque de voir apparaître un SCI. Il a été avancé qu'une dysbiose dans le microbiome peut entraîner une augmentation du ballonnement en raison d'une fermentation accrue/des gaz, d'une pullulation bactérienne de l'intestin grêle, d'une irritation de la muqueuse et d'une inflammation locale chronique minime de l'intestin [Barbara 2002].

On a observé un effet prolongé sur le SCI-D suivant un traitement de 2 semaines par la rifaximine, ce qui laisse croire que la rifaximine agit sur les causes sous-jacentes du SCI-D associées à la dysbiose bactérienne. Le principal mode d'action de la rifaximine réduit la charge bactérienne et la quantité de produits bactériens susceptibles d'avoir un impact négatif sur l'hôte, ce qui atténue les symptômes les plus fréquents du SCI-D, y compris le ballonnement, la douleur abdominale et la diarrhée. L'effet de la rifaximine sur le microbiote intestinal pourrait diminuer les réponses immunitaires locales et en supprimant l'effet des endotoxines bactériennes, pourrait aider à prévenir la dysbiose et à maintenir l'homéostasie et l'intégrité de la muqueuse. De plus, la rifaximine peut moduler la réponse immunitaire locale du patient directement par la voie du récepteur PXR. Il a en effet été démontré que celui-ci peut diminuer et renverser l'inflammation locale de la muqueuse.

## Pharmacocinétique

### Absorption

#### *Encéphalopathie hépatique :*

Après une dose unique et des doses multiples de ZAXINE (rifaximine) 550 mg chez des sujets en santé, le temps moyen pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales était d'environ une heure. Les paramètres pharmacocinétiques (PC) étaient très variables et le rapport d'accumulation basé sur l'ASC était de 1,37. Le médicament était administré deux fois par jour ou toutes les 12 heures (Tableau 5).

La pharmacocinétique (PC) de ZAXINE chez les patients ayant des antécédents d'EH a été évaluée après l'administration de ZAXINE, 550 mg deux fois par jour. Les paramètres PC étaient associés à une forte variabilité et l'exposition moyenne à ZAXINE ( $ASC_{\tau}$ ) chez les patients avec des antécédents d'EH (147 ng•h/ml) était environ 12 fois plus élevée que celle observée chez des sujets en santé suivant le même schéma posologique (12,3 ng•h/ml). Lorsque les paramètres PC étaient analysés en fonction de Child-Pugh Classe A, B et C, l'ASC $\tau$  moyenne était 10, 13 et 20 fois plus élevée, respectivement, par rapport à celle de sujets en santé (Tableau 5).

**Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques moyens ( $\pm$  ET) de ZAXINE à l'état stable chez des patients avec antécédents d'encéphalopathie hépatique suivant la classe Child-Pugh<sup>a</sup>**

Paramètre pharmacocinétique	Sujets en santé (n = 14)	Classe Child-Pugh		
		A (n = 18)	B (n = 15)	C (n = 6)
$ASC_{\tau}$ (ng•h/ml)	12,3 $\pm$ 4,8	118 $\pm$ 67,8	169 $\pm$ 55,7	257 $\pm$ 100
$C_{\max}$ (ng/ml)	3,4 $\pm$ 1,6	19,5 $\pm$ 11,4	25,4 $\pm$ 11,9	39,7 $\pm$ 13,5
$T_{\max}^b$ (h), intervalle	0,8 (0,5, 4,0)	1 (0,9, 10)	1 (0,97, 4,2)	1 (0, 2)
$T_{1/2}$ (h)	4,2 $\pm$ 3,3	8,1 $\pm$ 3,6	8,0 $\pm$ 2,5	6,4 $\pm$ 1,1

<sup>a</sup> Comparaison inter-études des paramètres pharmacocinétiques chez des sujets en santé

<sup>b</sup> Médiane

#### *Syndrome du côlon irritable avec diarrhée :*

Chez les patients présentant un syndrome du côlon irritable avec diarrhée (SCI-D) à qui l'on a administré ZAXINE 550 mg trois fois par jour pendant 14 jours, le  $T_{\max}$  médian était d'une heure et la  $C_{\max}$  et l'ASC moyennes étaient généralement comparables à celles des sujets en santé. Après l'administration de doses multiples, l'ASC était 1,65 fois plus grande qu'au jour 1 chez les patients présentant un SCI-D (Tableau 6).

**Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques moyens ( $\pm$  ET) de la rifaximine suivant l'administration de ZAXINE 550 mg trois fois par jour à des patients présentant un SCI-D et à des sujets en santé**

Paramètre	Sujets en santé	Patients présentant un SCI-D
-----------	-----------------	------------------------------

pharmacocinétique	Dose unique (Jour 1) n = 12	Doses multiples (Jour 14) n = 14	Dose unique (Jour 1) n = 24	Doses multiples (Jour 14) n = 24
ASC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	10,4 (3,47)	9,30 (2,7)	9,69 (4,16)	16,0 (9,59)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	4,04 (1,51)	2,39 (1,28)	3,49 (1,36)	4,22 (2,66)
T <sub>max</sub> (h)*, intervalle	0,75 (0,5-2,1)	1,00 (0,5-2,0)	0,78 (0-2)	1,00 (0,5-2)
T <sub>1/2</sub> (h)	1,83 (1,38)	5,63 (5,27)	3,14 (1,71)	6,08 (1,68)

\* Médiane

#### Effet de l'alimentation chez des sujets en santé

Un repas à haute teneur en matières grasses consommé 30 minutes avant la prise de ZAXINE chez des sujets en santé a retardé le temps moyen jusqu'à la concentration plasmatique maximale de 0,8 à 1,5 heure et a doublé l'exposition systémique (ASC) de ZAXINE (Tableau 7).

Toutefois, étant donné que la biodisponibilité systémique absolue de la rifaximine demeure relativement faible et que le médicament agit localement dans le tractus gastro-intestinal, il peut être administré avec ou sans aliments.

**Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (± ET) après l'administration d'une dose unique de rifaximine 550 mg chez des sujets en santé dans des conditions de jeûne et d'alimentation (N = 12)**

Paramètres de rifaximine	Jeûne	Alimentation
C <sub>max</sub> (ng/ml)	4,0 ± 1,5	4,8 ± 4,3
T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	0,8 (0,5, 2,1)	1,5 (0,5, 4,1)
t <sub>1/2</sub> (h)	1,8 ± 1,4	4,8 ± 1,3
ASC <sub>0-∞</sub> (ng•h/ml)	11,1 ± 4,2	22,5 ± 12

<sup>a</sup> Médiane et plage

#### Répartition:

La rifaximine est modérément liée aux protéines plasmatiques humaines. *In vivo*, le rapport moyen de fixation aux protéines était de 67,5 % chez des sujets en santé et de 62 % chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique lors de l'administration de ZAXINE 550 mg.

#### Métabolisme et excrétion:

Des études *in vitro* menées dans des lignées cellulaires de foies humains ont suggéré que la rifaximine est métabolisée par CYP3A4. (Voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, PHARMACOLOGIE HUMAINE.**)

La rifaximine est presque exclusivement excrétée dans les selles. Dans une étude de bilan de masse, après l'administration de 400 mg de <sup>14</sup>C-rifaximine oralement à des sujets en santé, sur la récupération totale de 96,94 %, 96,62 % de la radioactivité administrée était récupérée dans les selles presque exclusivement sous forme de médicament inchangé et 0,32 % était récupéré dans l'urine principalement sous forme de métabolites avec 0,03 % comme médicament inchangé. Cela suggère que la rifaximine absorbée subit un métabolisme avec excrétion rénale minimale du médicament inchangé. La rifaximine a été détectée dans la bile après une cholécystectomie chez des patients avec muqueuse gastro-intestinale intacte, ce qui indique une certaine excrétion

biliaire de la rifaximine absorbée systématiquement.

### **Populations et affections particulières**

**Insuffisance hépatique:** L'exposition systémique de la rifaximine était élevée chez les patients avec insuffisance hépatique par rapport à celle de sujets en santé. Lorsque les paramètres pharmacocinétiques étaient analysés suivant les classes A, B et C Child-Pugh, l'ASC $\tau$  moyenne était 10, 13 et 20 fois plus élevée, respectivement, par rapport à celle de sujets en santé. (Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Tableau 5.**)

**Insuffisance rénale:** La pharmacocinétique de la rifaximine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une fonction rénale compromise.

### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver les comprimés de ZAXINE (rifaximine) à une température de 20 à 25 °C (68 à 77 °F); écarts permis entre 15 à 30 °C (59 à 86 °F). Conserver dans un récipient fermé hermétiquement, à l'abri de la chaleur et de la lumière directe.

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

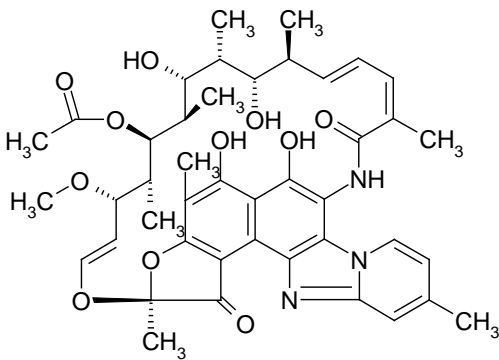
ZAXINE (rifaximine) 550 mg est un comprimé biconvexe, ovale et rose avec « rfx » gaufré sur un côté. Il est offert en flacons de 60 comprimés.

Ingrédients non médicinaux: dioxyde de silicium colloïdal, distéarate de glycéryle, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, oxyde de fer rouge, glycolate d'amidon sodique sans gluten, talc et dioxyde de titane.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Nom propre :	Rifaximine
Nom chimique :	(2 <i>S</i> ,16 <i>Z</i> ,18 <i>E</i> ,20 <i>S</i> ,21 <i>S</i> ,22 <i>R</i> ,23 <i>R</i> ,24 <i>R</i> ,25 <i>S</i> ,26 <i>S</i> ,27 <i>S</i> ,28 <i>E</i> )-5,6,21,23,25-pentahydroxy-27-méthoxy-2,4,11,16,20,22,24,26-octaméthyl-2,7-(époxy-pentadéca-[1,11,13]triénimino)benzofuro[4,5- <i>e</i> ]pyrido[1,2- $\alpha$ ]-benzimidazole-1,15(2 <i>H</i> )-dione,25-acétate
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C <sub>43</sub> H <sub>51</sub> N <sub>3</sub> O <sub>11</sub> PM = 785,9
Formule structurelle :	

Propriétés physicochimiques: La rifaximine est une poudre microcristalline rouge/orange, soluble dans le méthanol, le chloroforme, l'acétone et l'acétate d'éthyle. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau. Elle a un pK<sub>a</sub> de 6,77. Le coefficient de partition (*n*-octanol-eau) est de 2,76.

## ESSAIS CLINIQUES

### Encéphalopathie hépatique

L'innocuité et l'efficacité de ZAXINE (rifaximine) 550 mg deux fois par jour chez les patients adultes en rémission d'EH manifeste ont été évaluées dans le cadre d'un essai d'une durée de six mois, à répartition aléatoire, contrôlé, multicentrique, à double insu et à groupes parallèles, et dans le cadre d'une étude à long terme, multicentrique et ouverte.

Les renseignements démographiques de l'étude et la conception de l'essai sont résumés au [Tableau 8](#).

**Tableau 8 : Résumé des renseignements démographiques des patients pour des essais cliniques portant sur la prévention de la récurrence d'EH manifeste chez des patients ≥ 18 ans**

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
RFHE3001 (pivot – innocuité et efficacité)	Répartition aléatoire, contrôlé par placebo, double insu, multicentrique (É.-U., Canada, Russie)	550 mg deux fois par jour, orale, jusqu'à 6 mois  Placebo deux fois par jour, jusqu'à 6 mois	N = 299  Rifaximine = 140  Placebo = 159	56 ans  (21 à 82 ans)	61 % de sexe masculin
RFHE3002 (innocuité)	Étude de prolongation de traitement ouverte et multicentrique (É.-U., Canada, Russie)	550 mg deux fois par jour, orale au moins 24 mois	N = 322 sujets provenant de la rifaximine (152 provenant de l'étude 3001 [70 rifaximine et 82 placebo] et 170 nouveaux sujets)	57 ans  (21 à 82 ans)	61 % de sexe masculin

Plus de 90 % des sujets des deux études ont reçu du lactulose concomitant. Aucun patient n'était inscrit avec un score MELD > 25.

### **Résultats de l'étude RFHE3001 :**

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le temps jusqu'à la première récurrence d'un épisode d'EH manifeste. Les patients étaient retirés après une récurrence d'EH manifeste.

Des récurrences d'EH manifeste se sont manifestées chez 31 des 140 sujets (22 %) du groupe ZAXINE et chez 73 des 159 sujets (46 %) du groupe placebo durant la période de traitement de six mois. ZAXINE a réduit de manière significative le risque de récurrences d'EH manifeste de 58 % ( $p < 0,0001$ ) durant la période de traitement de six mois.

Un important critère d'évaluation secondaire était le temps jusqu'à la première hospitalisation en lien avec l'EH. Des hospitalisations en lien avec l'EH (hospitalisations résultant directement de l'EH ou hospitalisations compliquées par l'EH) ont été signalées pour 19 des 140 sujets (14 %) et 36 des 159 sujets (23 %) des groupes ZAXINE et placebo, respectivement. ZAXINE a réduit de manière significative le risque d'hospitalisations en lien avec l'EH manifeste de 50 % ( $p < 0,0129$ ) durant la période de traitement de six mois (Tableau 9).

### **Résultats de l'étude RFHE3002:**

Dans cette étude ouverte et non contrôlée, le traitement par ZAXINE pendant des périodes allant jusqu'à 24 mois n'a entraîné aucune perte d'effet concernant la protection contre des récurrences d'EH manifeste et la réduction du fardeau de l'hospitalisation. Les profils de temps jusqu'à la première récurrence d'un épisode d'EH manifeste ont démontré le maintien à long terme de la rémission chez de nouveaux sujets prenant ZAXINE dans l'étude RFHE3002 (y compris les sujets prenant le placebo et provenant de l'étude RFHE3001) et les sujets prenant ZAXINE et continuant dans l'étude RFHE3002 (à savoir les sujets prenant ZAXINE et provenant de l'étude RFHE3001) (Tableau 8).

**Tableau 5 : Taux d'hospitalisation en lien avec l'EH et toutes causes confondues**

<b>Taux d'hospitalisation</b>	<b>Groupe historique sous placebo (RFHE3001) n = 159</b>	<b>Groupe historique sous rifaximine (RFHE3001) n = 140</b>	<b>Nouveau groupe sous rifaximine (RFHE3002) n = 252</b>	<b>Tous les groupes sous rifaximine (RFHE3001 + RFHE3002) n = 392</b>
Taux d'hospitalisation en lien avec l'EH (événements/années-personnes à risque)	0,72	0,30*	0,23	0,21
Taux d'hospitalisation toutes causes confondues (événements/années-personnes à risque)	1,30	0,92	0,44	0,45

Taux d'hospitalisation en lien avec l'EH et toutes causes confondues pour les populations « tous les groupes sous rifaximine » et « nouveau groupe sous rifaximine » de l'étude ouverte et multicentrique par comparaison avec les populations des groupes historiques au cours de l'essai comparatif avec placebo à répartition aléatoire de six mois (RFHE3001). \* $p < 0,0001$  vs placebo. La population intégrant tous les groupes sous rifaximine comprenait 70 patients du groupe expérimental dans l'essai RFHE3001, 70 patients du groupe expérimental dans l'essai RFHE3001 ayant participé par la suite à l'étude RFHE3002, 82 patients du groupe témoin dans l'essai RFHE3001 ayant participé par la suite à l'étude RFHE3002 et 170 nouveaux patients recrutés au début de l'étude RFHE3002.

### **Syndrome du côlon irritable avec diarrhée**

L'efficacité de ZAXINE (rifaximine) 550 mg pour le traitement du SCI-D a été établie dans trois essais comparatifs avec placebo, à double insu, à répartition aléatoire et multicentriques menés chez des patients adultes.

## Conception des essais TARGET 1 et TARGET 2

Les deux premiers essais, TARGET 1 et TARGET 2, ont été conçus de façon identique. Au total, 1 258 patients répondant aux critères de Rome II pour le diagnostic du SCI\* ont été répartis aléatoirement et ont reçu soit ZAXINE 550 mg trois fois par jour (n = 624), soit le placebo (n = 634), pendant 14 jours; ils ont ensuite été suivis pendant une période de 10 semaines sans traitement. Les critères de Rome II catégorisent aussi les patients présentant un SCI en trois sous-types: SCI avec prédominance de diarrhée (SCI-D), SCI avec prédominance de constipation (SCI-C) ou SCI mixte avec alternance de diarrhée et de constipation (SCI-M). Tant des patients présentant un SCI-D qu'un SCI-M ont été inclus dans les essais TARGET 1 et TARGET 2. ZAXINE est recommandé pour le traitement du SCI-D.

\*Critères de Rome II: Gêne ou douleurs abdominales survenant durant au moins 12 semaines, de façon consécutive ou non, au cours des 12 derniers mois et étant associées à deux des trois signes suivants: 1. soulagement après défécation; ou 2. survenue associée avec une modification de la fréquence des selles; ou 3. survenue associée avec une modification de la consistance (aspect) des selles.

### Autres symptômes associés à l'appui du diagnostic du syndrome du côlon irritable:

Fréquence anormale des selles (à des fins de recherche, on peut définir une fréquence « anormale » comme correspondant à plus de trois selles par jour ou à moins de trois selles par semaine); consistance anormale des selles (selles dures/grumeleuses ou molles/liquides); évacuation anormale des selles (effort à l'évacuation, urgence ou impression d'évacuation incomplète); mucus dans les selles; ballonnement ou impression de distension abdominale.

### Résultats des essais TARGET 1 et TARGET 2:

Les essais TARGET 1 et TARGET 2 ont inclus 1 258 patients présentant un SCI-D (309 ZAXINE et 314 placebo dans TARGET 1; et 315 ZAXINE et 320 placebo dans TARGET 2). Le critère d'évaluation principal pour les deux essais était la proportion de patients dont les signes et symptômes ont été adéquatement soulagés pendant au moins deux des quatre semaines du mois suivant les 14 jours de traitement. On considérait qu'un soulagement adéquat avait été atteint lorsque le patient répondait « oui » à la question suivante de l'évaluation globale subjective (ÉGS) hebdomadaire: « *Avez-vous ressenti, au cours des sept derniers jours, un soulagement adéquat de vos symptômes du SCI par rapport à votre état avant de commencer le traitement à l'étude? [Oui/non].* »

Plus de patients traités par ZAXINE que recevant le placebo ont ressenti un soulagement adéquat de leurs symptômes de SCI au cours du mois suivant le traitement de deux semaines (résultats hebdomadaires de l'ÉGS du SCI: 41 % c. 31 %, p = 0,0125; 41 % c. 32 %, p = 0,0263 (voir [Tableau 10](#)).

**Tableau 6 : Soulagement adéquat des symptômes du SCI au cours du mois suivant un traitement de deux semaines**

Critère d'évaluation	Essai TARGET 1			Essai TARGET 2		
	ZAXINE n = 309 n (%)	Placebo n = 314 n (%)	Différence entre les groupes (IC <sup>a</sup> à 95 %)	ZAXINE n = 315 n (%)	Placebo n = 320 n (%)	Différence entre les groupes (IC <sup>a</sup> à 95 %)
Soulagement adéquat des symptômes du SCI <sup>b</sup>	126 (41)	98 (31)	10 % (2,1 %, 17,1 %)	128 (41)	103 (32)	8 % (1,0 %, 15,9 %)

<sup>a</sup> Intervalle de confiance

<sup>b</sup> La valeur p était inférieure à 0,05 pour le critère d'évaluation principal des essais TARGET 1 et TARGET 2

Les essais ont examiné un critère d'évaluation composé définissant les sujets répondant au traitement par des mesures de la douleur abdominale associée au SCI *et* de la consistance des selles. Les patients étaient considérés comme répondant pendant un mois au traitement s'ils répondaient aux critères suivants:

- diminution d'au moins 30 % de la douleur abdominale de base pendant au moins deux semaines au cours du mois suivant les deux semaines de traitement;
- score moyen hebdomadaire sur l'échelle de consistance des selles inférieur à 4 (selles molles) pendant au moins deux semaines au cours du mois suivant les deux semaines de traitement.

Plus de patients ayant reçu ZAXINE que de patients ayant reçu le placebo ont été considérés comme répondant au traitement pour la douleur abdominale et la consistance des selles pendant un mois dans les essais TARGET 1 et TARGET 2 (voir [Tableau 11](#)).

**Tableau 7 : Efficacité — Taux de sujets répondant au traitement dans les essais TARGET 1 et TARGET 2 au cours du mois suivant un traitement de deux semaines**

Critère d'évaluation	TARGET 1			TARGET 2		
	ZAXINE n = 309 n (%)	Placebo n = 314 n (%)	Différence entre les groupes (IC <sup>a</sup> à 95 %)	ZAXINE n = 315 n (%)	Placebo n = 320 n (%)	Différence entre les groupes (IC <sup>a</sup> à 95 %)
Sujets répondant au traitement pour la douleur abdominale et la consistance des selles <sup>b</sup>	144 (47)	121 (39)	8 % (0,3 %, 15,9 %)	147 (47)	116 (36)	11 % (2,7 %, 18,0 %)
Sujets répondant au traitement pour la douleur abdominale <sup>c</sup>	159 (51)	132 (42)	9 % (1,8 %, 17,5 %)	165 (52)	138 (43)	9 % (1,5 %, 17,0 %)
Sujets répondant au traitement pour la consistance des selles <sup>d</sup>	244 (79)	212 (68)	11 % (4,4 %, 18,2 %)	233 (74)	206 (64)	10 % (2,3 %, 16,7 %)

<sup>a</sup> Intervalle de confiance

<sup>b</sup> La valeur p était inférieure à 0,05 pour le critère d'évaluation composé de l'essai TARGET 1 et < 0,01 pour le critère d'évaluation composé de l'essai TARGET 2

<sup>c</sup> La valeur p était inférieure à 0,02 pour les essais TARGET 1 et TARGET 2

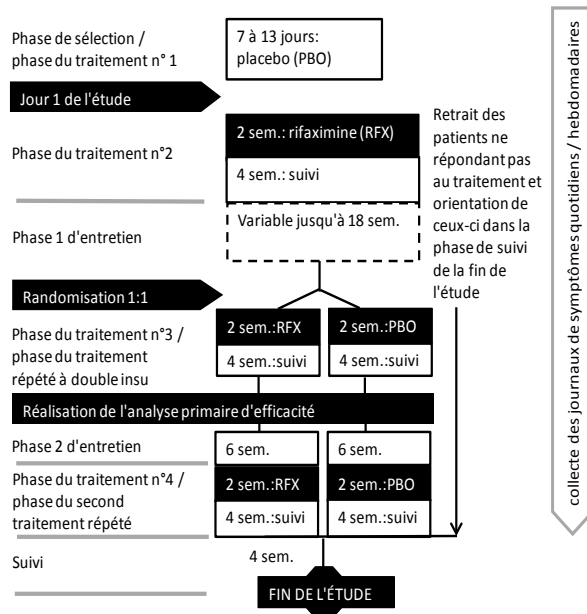
<sup>d</sup> La valeur p était inférieure à 0,01 pour les essais TARGET 1 et TARGET 2

Le profil d'innocuité, pendant et après le traitement par rifaximine 550 mg trois fois par jour durant 14 jours, a été comparable à celui du placebo dans les deux études. Des événements indésirables sont survenus pendant le traitement dans une proportion similaire chez les sujets traités par rifaximine et les sujets traités par placebo (55 % c. 55 % dans l'essai TARGET 1 et 54 % c. 52 % dans l'essai TARGET 2, respectivement) au cours des essais.

### Conception de l'étude TARGET 3

TARGET 3 a évalué des traitements répétés chez des adultes présentant un SCI-D et répondant aux critères de Rome III\*\* pendant un maximum de 46 semaines. Au total, 2 579 patients ont d'abord été recrutés et ont reçu un traitement ouvert de ZAXINE pendant 14 jours. Sur les 2 438 patients se prêtant à l'évaluation, 1 074 (44 %) ont répondu au traitement initial et ont été évalués pendant 22 semaines afin de voir s'ils continueraient de répondre au traitement ou si les symptômes de SCI réapparaîtraient. Au total, 636 patients ont connu une récurrence de leurs symptômes et ont été répartis aléatoirement dans la phase de traitement à double insu de l'étude. Ces derniers devaient alors recevoir ZAXINE 550 mg trois fois par jour (n = 328) ou le placebo (n = 308) dans le cadre de deux traitements répétés de 14 jours chacun, espacés de 10 semaines (voir Figure 1).

**Figure 1: Conception de l'étude TARGET 3**



**\*\*Critères de Rome III :** Gêne (inconfort non décrit comme une douleur) ou douleurs abdominales récurrentes pendant au moins trois jours par mois au cours des trois derniers mois, et étant associées à au moins deux des signes suivants: 1) amélioration après défécation; 2) survenue associée avec une modification de la fréquence des selles; 3) survenue associée avec une modification de la consistance (aspect) des selles.

### **Renseignements démographiques:**

La population présentant un SCI-D et ayant participé aux trois études (études TARGET 1, 2 et 3) avait un âge moyen de 47 ans (intervalle : de 18 à 88 ans). Approximativement 11 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, 72 % étaient des femmes et 88 % étaient de race blanche.

### **Résultats de l'étude TARGET 3:**

Dans l'étude TARGET 3, 2 579 patients devaient recevoir un traitement ouvert initial de 14 jours de ZAXINE, puis être suivis pendant quatre semaines sans recevoir de traitement. À la fin de la période de suivi, on a évalué la réponse des patients au traitement. On a considéré que les patients avaient répondu au traitement s'ils satisfaisaient aux critères de réponse ci-dessous pour une semaine donnée pendant plus de deux semaines sur les quatre suivant le traitement :

- amélioration d'au moins 30 % de la douleur abdominale hebdomadaire moyenne par rapport à la douleur de base, mesurée en fonction de la réponse du patient à la question quotidienne qui suit: « Si l'on considère vos symptômes de douleur abdominale spécifiquement liés au SCI, sur une échelle de 0 à 10, où "0" signifie aucune douleur et "10" correspond à la pire douleur que vous pouvez imaginer, comment évalueriez-vous

*la pire douleur abdominale liée au SCI que vous avez ressentie au cours des 24 dernières heures? »*

- réduction d'au moins 50 % du nombre de jours par semaine où la consistance quotidienne moyenne des selles sur l'échelle de Bristol est de type 6 ou 7 par rapport à avant le traitement, où les selles de type 6 sont dites molles et morcelées, à bords déchiquetés et les selles de type 7, entièrement liquides, sans morceaux solides.

Les sujets répondant au traitement ont ensuite été suivis pour déceler toute récurrence de leurs symptômes de douleur abdominale liée au SCI *ou* de selles morcelées et déchiquetées/liquides pendant une période sans traitement d'un maximum de 20 semaines.

Lorsque les symptômes de douleur abdominale *ou* de selles morcelées et déchiquetées/liquides réapparaissent chez des patients et durent trois semaines sur une période continue de quatre semaines, les patients étaient répartis aléatoirement dans la phase comparative avec placebo de traitement répété à double insu. Des 1 074 patients ayant répondu au traitement ouvert par ZAXINE, 382 ont connu une période d'absence de symptômes ou de réduction des symptômes et n'ont donc pas eu besoin d'un nouveau traitement avant la fin de l'étude; ce nombre comprend les patients ayant complété l'évaluation de 22 semaines suivant le traitement initial par ZAXINE (voir Figure 1).

Dans l'ensemble, 1 257 des 2 579 patients (49 %) n'ont pas répondu au traitement dans la phase ouverte et ont été retirés de l'étude conformément au protocole de recherche. D'autres raisons ont mené au retrait de l'étude, notamment: demande d'abandon de la part du patient (5 %), patient dont on a perdu la trace pendant le suivi (4 %), réactions indésirables (3 %), autres (0,8 %).

Sur les 2 438 patients évaluable, 1 074 (44 %) ont répondu au traitement initial et ont connu une amélioration de leur douleur abdominale *et* de la consistance de leurs selles. Il a été constaté que le taux de réponse au traitement pendant la phase ouverte de l'étude TARGET 3, où la réponse au traitement correspondait à une amélioration de 30 % de la douleur abdominale et à une amélioration de la consistance des selles, était semblable aux taux observés dans les études antérieures (TARGET 1 et TARGET 2) même s'il existe une légère différence quant à la définition de la réponse au traitement entre les études (voir Tableau 11).

Un total de 636 patients ont par la suite vu réapparaître leurs signes et symptômes et ont été répartis aléatoirement pour la phase de traitement répété. Le laps de temps médian s'étant écoulé avant la récurrence chez les patients ayant répondu au traitement initial par ZAXINE lors de la phase ouverte était de 10 semaines (intervalle de 6 à 24 semaines).

Les groupes traités par ZAXINE et par placebo avaient des scores de base similaires pour les symptômes associés au SCI au moment de la réapparition des symptômes et de la répartition aléatoire dans la phase à double insu, mais les scores de symptômes étaient moins élevés qu'au début de l'étude lorsqu'ils ont commencé la phase ouverte.

On a jugé que les patients connaissaient une récurrence de leurs signes et symptômes en se basant sur le critère suivant: réapparition de la douleur abdominale ou manque de consistance des selles pendant au moins trois semaines au cours d'une période continue de quatre semaines lors du suivi. Le critère d'évaluation principal de la portion comparative avec placebo et à double insu de l'étude était la proportion de patients ayant répondu au traitement répété, tant sur le plan de la douleur abdominale liée au SCI que de la consistance des selles, selon les critères définis plus haut, pendant les quatre semaines suivant le premier traitement répété par ZAXINE. L'analyse primaire a été réalisée selon la méthode du pire scénario: les patients ayant moins de quatre entrées quotidiennes dans leur journal au cours d'une semaine donnée ont été considérés comme ne répondant pas au traitement cette semaine-là.

Plus de patients ayant reçu ZAXINE que de patients ayant reçu le placebo ont été considérés comme répondant au traitement pendant un mois pour la douleur abdominale et la consistance des selles dans l'analyse primaire de TARGET 3 (voir [Tableau 12](#)).

**Tableau 8 : Efficacité — Taux de sujets répondant au traitement dans l'étude TARGET 3 au cours d'une semaine donnée pendant au moins deux semaines lors des semaines 3 à 6 de la première phase de traitement répété à double insu (analyse selon la méthode du pire scénario)**

Types de sujets répondant au traitement	Placebo (n = 308) n (%)	ZAXINE (n = 328) n (%)	Différence entre les groupes (IC <sup>a</sup> à 95 %)
Répondants mixtes <sup>b</sup> : Sujets répondant au traitement pour la douleur abdominale et la consistance des selles	77 (25)	107 (33)	8 % (0,6 %, 14,6 %)
Sujets répondant au traitement pour la douleur abdominale <sup>d</sup> ( <i>réduction ≥ 30 % de la douleur abdominale</i> )	130 (42)	166 (51)	8 % (0,7 %, 16,1 %)
Sujets répondant au traitement pour la consistance des selles ( <i>réduction ≥ 50 % en jours/semaine de selles molles ou liquides par rapport à avant</i> )	111 (36)	138 (42)	6 % (-1,5 %, 13,6 %)

<sup>a</sup> Les intervalles de confiance ont été déduits du test de CMH et ajustés en fonction du centre et du laps de temps s'étant écoulé avant la réapparition des symptômes chez les patients pendant la phase d'entretien.

<sup>b</sup> Critère d'évaluation principal

<sup>c</sup> Les sujets étaient considérés comme des répondants mixtes s'ils répondaient au traitement pour la douleur abdominale liée au SCI et la consistance des selles au cours d'une semaine donnée pendant au moins deux semaines lors des semaines 3 à 6 de la première phase de traitement répété à double insu. Les sujets répondant au traitement pour la douleur abdominale liée au SCI au cours d'une semaine donnée devaient avoir connu une amélioration d'au moins 30 % de leur score moyen hebdomadaire de douleur abdominale par rapport à leur douleur de base. Les sujets répondant au traitement pour la consistance des selles au cours d'une semaine donnée devaient avoir connu une réduction d'au moins 50 % du nombre de jours par semaine où la consistance de leurs selles correspondait aux types 6 ou 7 par rapport à ce nombre avant le traitement. La valeur p était < 0,05 pour ce critère d'évaluation composé.

<sup>d</sup> La valeur p était inférieure à 0,05 pour les sujets répondant au traitement

36 des 308 (11,7 %) patients ayant reçu le placebo et 56 des 328 (17,1 %) patients traités par ZAXINE ont répondu au premier traitement répété et n'ont pas connu de récurrence de leurs

signes et symptômes pendant la période de suivi sans traitement (au cours des 10 semaines suivant le premier traitement répété, valeur  $p < 0,05$ ). La différence entre les taux de réponse au traitement était de 5,4 % avec un intervalle de confiance de 95 % (1,2 % à 11,6 %).

Le profil d'innocuité général pendant et après le traitement et le traitement répété par rifaximine 550 mg trois fois par jour chez les sujets présentant un SCI était semblable dans toute la population à l'étude. Il était comparable à celui observé dans la phase comparative avec placebo de traitement répété à double insu; à celui observé après traitement de 14 jours par rifaximine lors de la phase ouverte; et à celui observé lors des études de phase 3 précédentes (TARGET 1 et TARGET 2).

Les résultats de culture et des essais de sensibilité n'ont démontré l'émergence d'aucune résistance bactérienne significative sur le plan clinique. On n'a pas observé non plus de résistance croisée induite par la rifaximine aux antibiotiques autres que les rifamycines en réponse au traitement par rifaximine dans les isolats cultivés à partir de prélèvements de selles ou de peau. Fait important, les périodes de traitement répété par rifaximine ne semblent pas prédisposer les patients à l'émergence de bactéries potentiellement pathogènes (par exemple, *C. difficile*, *Enterococcus* ou *Staphylococcus*) dans les selles ou sur la peau. Un très petit nombre d'isolats de *C. difficile* a été identifié dans les échantillons de selles à un taux comparable au taux de porteurs asymptomatiques dans la population générale rapporté dans la littérature, et aucun de ces isolats n'a démontré de résistance à la rifaximine.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

ZAXINE (rifaximine) contient de la rifaximine- $\alpha$ , l'une des formes polymorphes de la rifaximine.

### Mode d'action

Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**.

## PHARMACOLOGIE ANIMALE

### Pharmacodynamique

Les effets pharmacologiques d'innocuité ainsi que les effets neurocomportementaux, gastro-intestinaux, rénaux, cardio-vasculaires et neurologiques ont été évalués chez des souris, des rats, des chats et des chiens à la suite de doses orales ou intraduodénales uniques variant entre 100 et 1 000 mg/kg. Chez la souris, la rifaximine n'a montré aucun effet pharmacologique significatif sur le neurocomportement, la locomotion, la coordination motrice, la motilité gastro-intestinale, l'activité proconvulsivante, le temps de sommeil provoqué par l'hexobarbital et l'activité de convulsion inhibée par le diazépam. Aucun effet significatif n'a été observé sur la sécrétion d'acide gastrique, la muqueuse gastrique ou le volume urinaire et l'excrétion d'électrolytes chez le rat. La rifaximine n'a montré aucun effet significatif sur l'hémodynamique et la respiration chez le chien, le rat ou le cobaye, ou sur la fonction autonome chez le chat. Par conséquent, d'après les études de pharmacologie d'innocuité, le niveau zéro effet était de 1 000 mg/kg. ce qui est environ 42,4 fois plus élevé que la dose thérapeutique journalière prévue pour le traitement

du SCI-D. En tenant compte des différents modèles animaux, ce niveau posologique est aussi environ 4 (chez la souris) à 23 fois (chez le chien) plus élevé que la dose thérapeutique pour le traitement du SCI-D chez l'humain, compte tenu du fait que la dose clinique maximale journalière prévue est de 1 650 mg/jour, soit 23,6 mg/kg ou 944 mg/m<sup>2</sup> chez un patient de 70 kg dont la superficie corporelle totale est de 1,7 m<sup>2</sup>.

### **Pharmacocinétique**

Après l'administration orale de <sup>14</sup>C-rifaximine, le médicament est mal absorbé. La plus grande partie de la radioactivité a été observée dans le tractus gastro-intestinal. La disponibilité systémique de la <sup>14</sup>C-rifaximine (24 mg/kg) administrée oralement ne dépassait pas 2 à 5 % de la dose orale chez le rat ou 0,5 % de la dose orale chez le chien. Chez le rat, la plus grande partie de l'activité médicamenteuse > 96 % se retrouvait dans les selles, 0,6 % dans le foie et 0,01 % dans les reins. L'excrétion biliaire représente environ 0,5 à 1,7 % de la dose orale, ce qui suggère une élimination de premier passage significative de la rifaximine par le foie, compte tenu de la faible proportion de la dose orale absorbée. Chez des chiens ayant reçu 2,4 mg/kg de <sup>14</sup>C-rifaximine par voie intraveineuse, la plus grande partie de la dose était récupérée depuis les selles (83 à 93 %) par rapport à 0,45 % depuis l'urine, ce qui suggère que la radioactivité fécale de la dose IV est probablement excrétée initialement dans la bile. L'effet de la rifaximine sur les enzymes hépatiques et intestinaux de métabolisation du médicament était évalué *ex vivo* chez des rats CD. Après l'administration de 50 à 300 mg/kg/jour de rifaximine oralement pendant 26 semaines à des rats, la rifaximine n'a montré aucun potentiel d'induction significatif dans le foie/tractus gastro-intestinal.

### **Étude in vitro**

Une comparaison interspèces *in vitro* du métabolisme de la rifaximine dans les hépatocytes de rat, de lapin, de chien et d'homme a démontré que le taux de métabolisme variait et qu'il était le plus élevé chez le lapin, suivi du chien, du rat et de l'homme. Des différences interspèces considérables ont été signalées dans les principaux métabolites formés. Différents métabolites d'importance ont été observés pour chaque espèce. Le principal métabolite humain (25-désacétyl-rifaximine) n'a pas été détecté chez le rat et il est apparu comme métabolite mineur chez le lapin et le chien.

## **PHARMACOLOGIE HUMAINE**

### **Études in vitro**

#### **Allongement de l'intervalle QT/QTc**

Des concentrations de rifaximine *in vitro*  $\geq 30 \mu\text{M}$  (23 577 ng/ml) ont démontré un accroissement statistiquement significatif de l'inhibition du canal hERG; la CI<sub>50</sub> était estimée être > 100  $\mu\text{M}$  (78 590 ng/ml).

### **Pharmacocinétique**

La rifaximine est métabolisée par CYP3A4. De multiples voies métaboliques de la rifaximine ont été identifiées; celles-ci comprennent la désacétylation, la déméthylation, la mono-oxydation et la désaturation. Le principal métabolite observé était la 25-désacétyl-rifaximine. La rifaximine

présente un faible potentiel d'induire l'activité enzymatique du CYP3A4 (à une concentration de 0,2 µm [157 ng/ml]). La rifaximine n'a pas inhibé les isozymes 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et CYP3A4 du cytochrome P450 à des concentrations allant jusqu'à 200 ng/ml. Cependant, à des concentrations plus élevées, la rifaximine a inhibé le CYP3A4 (CI<sub>50</sub> = 25 µm, [19 648 ng/ml] ce qui équivaut à 900 fois la C<sub>max</sub> libre clinique chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique). La rifaximine est un substrat et un faible inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). La rifaximine a inhibé en partie le transport de la digoxine à 50 µm (39 316 ng/ml) par le biais de monocouches Caco-2.

## MICROBIOLOGIE

### Spectre d'activité

La rifaximine possède un vaste spectre antimicrobien.

### Développement de résistance

La rifaximine est un analogue structural de la rifampicine. Les organismes présentant des valeurs élevées de concentration minimale inhibitrice (CMI) de la rifaximine ont également des valeurs de CMI élevées contre la rifampicine. La résistance croisée entre la rifaximine et d'autres classes d'antimicrobiens n'a pas été étudiée.

*Escherichia coli* s'est avéré développer une résistance à la rifaximine *in vitro*. Cependant, l'importance clinique de cet effet n'a pas été étudiée.

## TOXICOLOGIE

Suite à la toxicité d'une dose unique, des études de toxicité de dose répétée, de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité sur le système reproducteur ont été réalisées pour examiner la toxicité de la rifaximine:

### Dose unique

Des doses orales uniques allant jusqu'à 2 000 mg/kg de rifaximine étaient non toxiques chez la souris et le rat.

### Dose répétée

L'administration orale de rifaximine pendant trois à six mois a produit une prolifération hépatique de tissus conjonctifs chez le rat (50 mg/kg/jour) et une dégénérescence grasseuse du foie chez le chien (100 mg/kg/jour). Cependant, les concentrations plasmatiques du médicament n'ont pas été mesurées dans ces études. La rifaximine a été étudiée à des doses aussi élevées que 300 mg/kg/jour chez le rat pendant six mois et 1 000 mg/kg/jour chez le chien pendant neuf mois, et aucun signe d'hépatotoxicité n'a été observé. Les valeurs maximales d'ASC<sub>0-8 h</sub> plasmatique tirées des études de toxicité de six mois chez le rat et de neuf mois chez le chien (plage : 42 à 127 ng•h/ml) étaient inférieures aux valeurs maximales d'ASC<sub>0-8 h</sub> plasmatique chez les patients cirrhotiques (plage : 19 à 306 ng•h/ml).

L'administration orale répétée de rifaximine à 1 000 mg/kg/j pendant 39 semaines était non toxique chez le chien. Dans le but d'atteindre des expositions plus élevées à la rifaximine, des chiens ont reçu 1 000 mg/kg/j de la forme amorphe de rifaximine par voie orale. Le taux et l'étendue de l'exposition systémique à la forme amorphe de rifaximine étaient environ 90 fois plus élevés que pour ceux ayant reçu la rifaximine alpha. À la semaine 26, à l'exception des selles et du pelage de couleur orange ainsi que de l'atrophie/involution thymique non spécifique induite par le stress, aucun changement pathologique ou histopathologique clinique uniforme attribuable à la rifaximine amorphe n'a été observé chez ces chiens.

### **Génotoxicité**

La rifaximine n'a montré aucun signe d'activité mutagène dans une batterie standard de tests comprenant des tests de mutation génétique bactérienne et de levure, des tests de mutation génétique CHO/HGPRT chez les mammifères, des tests d'aberration chromosomique à l'aide de lymphocytes humains et des tests *in vivo*, par ex., test du micronoyau de la moelle osseuse chez le rat. La rifaximine ne provoque pas la synthèse d'ADN non programmée dans les hépatocytes primaires de rats et la synthèse d'ADN non programmée dans les hépatocytes de rats après traitement *in vivo*.

### **Cancérogénicité**

Les schwannomes malins dans le cœur ont sensiblement augmenté chez le témoin mâle: des rats CD ayant reçu de la rifaximine par gavage oral pendant deux ans à 150 à 250 mg/kg/jour (doses qui équivalent à 1,3 à 2,2 fois la dose recommandée, sur la base de comparaisons de la superficie corporelle relative). Il n'y a eu aucun accroissement des tumeurs chez des souris Tg.rasH2 ayant reçu de la rifaximine par voie orale pendant 26 semaines à des doses allant de 150 à 2 000 mg/kg/jour (doses qui équivalent à 0,7 à 9 fois la dose journalière recommandée sur la base de comparaisons de la superficie corporelle relative).

### **Toxicité pour le système reproducteur et fertilité**

Dans une étude de développement embryofœtal chez le rat, un léger retard temporaire de l'ossification qui n'affectait pas le développement normal des petits, a été observé à 300 mg/kg/jour (ce qui équivaut à 2,6 fois la dose clinique pour l'encéphalopathie hépatique, et à environ 1,8 fois la dose recommandée pour le SCI-D [1 650 mg/jour], ces doses étant ajustées à la superficie corporelle). Chez le lapin, à la suite de l'administration orale de rifaximine durant la gestation, un accroissement de l'incidence des variations squelettiques a été observé (à des doses similaires à la dose clinique). La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue. Dans une autre étude réalisée chez des lapines enceintes du jour 6 au jour 19 de la gestation à la suite de l'administration de rifaximine à raison de 62,5 à 1 000 mg/kg/j oralement pendant 14 jours à des lapines enceintes du jour 6 au jour 19 de la gestation, les concentrations tissulaires de rifaximine ont été évaluées dans le cerveau et le foie de fœtus et d'adultes, ainsi que dans le placenta. Chez les lapines enceintes traitées avec 250 et 1 000 mg/kg/j de rifaximine, une exposition minimale du fœtus à la rifaximine a été démontrée.

## RÉFÉRENCES

Amenta M, Dalle Nogare ER, Colomba C, Prestileo TS, Di Lorenzo F, Fundaro S, Colomba A, Ferrieri A. Intestinal protozoa in HIV-infected patients: Effect of rifaximin in *Cryptosporidium parvum* and *Blastocystis hominis* infections. *J Chemother.* Oct. 1999;11(5):391-395.

Arguedas MR, DeLawrence TG, McGuire BM. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2003;48:1622.

Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A, Saeian K, Hafeezullah M, Bell DE, Sterling RK, Stravitz RT, Luketic V, White MB, Sanyal AJ. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* Juin 2010;138(7):2332-2340.

Bajaj JS, Riggio O, Allampati S, Prakash R, Gioia S, Onori E, Piazza N, Noble NA, White MB, Mullen KD. Cognitive dysfunction is associated with poor socio-economic status in patients with cirrhosis: an international multi-center study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Nov. 2013;11(11):1511-1516.

Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, Heuman DM, Thacker LR, Sterling RK, Stravitz RT, Luketic V, Fuchs M, White MB, Bell DE, Gilles H, Morton K, Noble N, Puri P, Sanyal AJ. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol.* Sept. 2011;106(9):1646-1653.

Barbara G, DeGiorgio R, Stanghellini V et coll. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? *Gut.* 2002;51(Suppl.1):141-144.

Bass NM, Mullen KD, Sanyal A et coll. Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. *N Eng J Med.* 2010;362:1071-81.

Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, Rodés J. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* Mai 1999;30(5):890-895.

Collins SM. A role for the gut microbiota in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* Août 2014;11(8):497-505.

de Melo RT, Charneski L, Hilas O. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(9):818-22.

Descombe JJ, Dubourg D, Picard M, Palazzini E. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharm Res.* 1994;2:51-56.

- D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*. Mai 1986;31(5):468-475.
- Drossman DA, Li Z, Andruzzi RD et coll. U.S. Householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci*. 1993;38:1569-1580.
- Farndale R, Roberts L. Long-term impact of irritable bowel syndrome: A qualitative study. *Prim Health Care Res Dev*. 2011;12(1):52-67.
- Fedorak RN, Vanner SJ, Paterson WG et coll. Canadian Digestive Health Foundation Public Impact Series 3: Irritable bowel syndrome in Canada. Incidence, prevalence, and direct and indirect economic impact. *Can J Gastroenterol*. Mai 2012;26(5):252-256.
- Fera G, Francesco A, Michele N, Oronzo S, Antonella F. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Eur J Clinical Res*. 1993;4:57-66.
- Festi D, Mazzella G, Orsini M, et coll. Rifaximin in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: results of a multicenter study of efficacy and safety. *Curr Ther Res*. 1993;54:598-609.
- Gao J, Gilliland MG 3rd, Owyang C. Rifaximin, gut microbes and mucosal inflammation: unraveling a complex relationship. *Gut Microbes*. 1<sup>er</sup> juillet 2014;5(4):571-575.
- Hoffman JT, Hartig C, Sonbol E, Lang M. Probable interaction between warfarin and rifaximin in a patient treated for small intestine bacterial overgrowth. *Annals Pharmacother*. 2011;45: e25.
- Keohane J, O'Mahony C, O'Mahony L et coll. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: A real association or reflection of occult inflammation? *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1788-1794.
- Lawrence KR, Klee JA. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(8):1019-32.
- Loguercio C, Federico A, De Girolamo V, Ferrieri A, Del Vecchio Blanco C. Cyclic treatment of chronic hepatic encephalopathy with rifaximin. Results of a double-blind clinical study. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2003;49:53-62.
- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et coll. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1480-1491.
- Ma X, Shah YM, Guo GL, Wang T, Krausz KW, Idle JR, Gonzalez FJ. Rifaximin is a gut-specific human pregnane X receptor activator. *J Pharmacol Exp Ther*. Juillet 2007;322(1):391-8.

McCrea M, Cordoba J, Vessey G, Blei AT, Randolph C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol.* 1996;53:758-763.

Mencarelli A, Renga B, Palladino G, Claudio D, Ricci P, Distrutti E, Barbanti M, Baldelli F, Fiorucci S. Inhibition of NF- $\kappa$ B by a PXR-dependent pathway mediates counter-regulatory activities of rifaximin on innate immunity in intestinal epithelial cells. *Eur J Pharmacol.* 1<sup>er</sup> Oct. 2011;668(1-2):317-324.

Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard Ninth Edition. CLSI document M07-A9. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.

Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard Eighth Edition. CLSI document M11-A8. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.

Miglio F, Valpiani D, Rossellini SR, Ferrieri A. Rifaximin, a non-absorbable rifamycin, for treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind, randomized trial. *Curr Med Res Opin.* 1997;13:593-601.

Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, Poordad FF, Sheikh MY, Frederick RT, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Août 2014;12(8):1390-1397.e2.

Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G, Mico U, Stilo S, Scaffidi M et coll. Depression, anxiety and anger in subtypes of irritable bowel syndrome patients. *J Clin Psychol Med Settings.* 2010;17(1):64-70.

Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, Karafa MT, and Van Lente F, et coll. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med.* 2003;114:188-93.

Pace F, Molteni P, Bollani S, Sarzi-Puttini P, Stockbrugger R, Bianchi Porro G et coll. Inflammatory bowel disease versus irritable bowel syndrome: a hospital-based, case-control study of disease impact on quality of life. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38(10):1031-1038.

Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.

Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3503-3506.

Posserud I, Stotzer PO, Bjornsson ES et coll. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2007;56:802-808.

Pyleris E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tzivras D et coll. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2012;57:1321-1329.

Quigley EM, Fried M, Gwee KA, Khalif I, Hungin AP, Lindberg G, Abbas Z, Fernandez LB, Bhatia SJ, Schmulson M, Olano C, LeMair A. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Irritable Bowel Syndrome: A Global Perspective Update September 2015. *J Clin Gastroenterol*. Oct. 2016;50(9):704-713.

Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. Sept. 2001;96(9):2718-2723.

Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, et coll. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(8):853-61.

Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy*. 2005; 51 Suppl 1():36-66.

Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, Melton LJ 3rd. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. Oct. 1991;101(4):927-934.

Thompson WG, Irvine EJ, Pare P et coll. Functional gastrointestinal disorders in Canada: First population-based survey using Rome II criteria with suggestions for improving the questionnaire. *Dig Dis Sci*. Janv. 2002;47(1):225-235.

Umezawa H, Mizuno S, Yamazaki H, Nitta K. Inhibition of DNA-dependent RNA synthesis by rifamycins. *J Antibiot (Tokyo)*. Mars 1968; 21(3):234-236.

Verardi S, Verardi V. Bile rifaximin concentration after oral administration in patients undergoing cholecystectomy. *Farmaco*. 1990;45(1):131-135.

Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*. Sept. 2014;61(3):642-659.

Whitehead WE, Burnett CK, Cook EW 3rd, Taub E. Impact of irritable bowel syndrome on quality of life. *Dig Dis Sci*. 1996;41(11):2248-2253.

Williams R, Bass N. Rifaximin, a nonabsorbed oral antibiotic, in the treatment of hepatic encephalopathy: antimicrobial activity, efficacy, and safety. *Rev Gastroenterol Disord* 2005;5(suppl 1):S10-S18.

Xu D, Gao J, Gilliland M 3rd, Wu X, Song I, Kao JY, Owyang C. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevents stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats. *Gastroenterology*. Fév. 2014;146(2):484-496.e4.

Zeneroli ML, Avallone R, Corsi L, Venturini I, Baraldi C, Baraldi M. Management of hepatic encephalopathy: role of rifaximin. *Chemotherapy*. 2005;51 Suppl 1:90-5.

### PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AU CONSOMMATEUR

#### PrZAXINE

#### comprimés de rifaximine

Ce feuillet constitue la troisième partie de la « Monographie de produit » à trois volets publiée lorsque la mise sur le marché de ZAXINE a été autorisée au Canada, et il s'adresse spécifiquement aux consommateurs. Ce feuillet n'est qu'un résumé et il ne vous dira pas tout sur ZAXINE. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour toute question au sujet du médicament.

#### À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

##### Ce pour quoi le médicament est utilisé :

ZAXINE est un antibiotique qui agit sur les bactéries de l'intestin.

##### Encéphalopathie hépatique

ZAXINE est utilisé pour aider à prévenir les épisodes récurrents d'une affection connue sous le nom d'**encéphalopathie hépatique (EH)**. Il peut être utilisé concurremment avec le lactulose, suivant les instructions de votre médecin. L'EH survient lorsque le foie ne fonctionne pas normalement et qu'il ne peut éliminer du sang les toxines qui affectent la fonction cérébrale.

ZAXINE est destiné à être utilisé pour prévenir l'EH seulement chez les patients adultes susceptibles d'avoir une récurrence d'EH.

Les antibactériens tel que ZAXINE sont destinés uniquement au traitement des infections bactériennes. Ils ne sont pas destinés au traitement d'infections virales.

##### Syndrome du côlon irritable avec diarrhée

ZAXINE est utilisé pour traiter le **syndrome du côlon irritable avec diarrhée (SCI-D)** chez les adultes.

##### Son mode d'action :

##### Encéphalopathie hépatique

On croit que ZAXINE agit en réduisant la production de toxines libérées dans le sang par les bactéries présentes dans l'intestin.

##### Syndrome du côlon irritable avec diarrhée

On croit que ZAXINE agit en réduisant la quantité de bactéries et de produits bactériens dans l'intestin, ce qui peut aider à atténuer les symptômes les plus fréquents du SCI-D, y compris les ballonnements, la douleur abdominale et la diarrhée.

##### Cas dans lesquels on ne doit pas l'utiliser :

Si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active rifaximine, aux agents antibactériens à base de rifamycine ou à tout autre ingrédient de ZAXINE (voir **Identification des ingrédients non médicinaux**).

##### Identification de l'ingrédient médicinal :

La rifaximine est la substance active.

##### Identification des ingrédients non médicinaux :

dioxyde de silicium colloïdal, distéarate de glycéryle, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, oxyde de fer rouge, glycolate d'amidon sodique sans gluten, talc et dioxyde de titane.

##### Formes dosifiées :

Comprimés : 550 mg

#### AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

**AVANT de prendre ZAXINE, consultez votre médecin ou pharmacien si :**

- Vous souffrez de problèmes hépatiques graves : les sujets souffrant de maladies hépatiques graves connaissent un accroissement de l'exposition (sanguine) systémique à la rifaximine.
- Vous êtes allergique à ce médicament ou à ses ingrédients.
- Vous êtes enceinte ou croyez être enceinte. Sollicitez les conseils de votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin peut discuter avec vous des risques et des avantages concernés.
- Vous allaitez. Sollicitez les conseils de votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. On ne sait pas si la rifaximine passe dans le lait maternel.
- ZAXINE ne doit pas être administré à des enfants ou à des adolescents de moins de 18 ans, car aucune information n'est disponible sur l'utilisation au sein de cette population.

#### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Avisez votre médecin ou votre pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament, y compris les médicaments en vente libre ou à base de plantes. Avisez votre médecin si vous prenez de la warfarine ou des contraceptifs oraux.

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

ZAXINE peut être pris avec ou sans nourriture.

Les comprimés de ZAXINE doivent être avalés entiers avec beaucoup d'eau et ne doivent pas être écrasés.

Même si vous allez mieux avant la fin de votre traitement, vous devez prendre ZAXINE tel que prescrit.

Ne pas utiliser ZAXINE de façon inadéquate ou abusive.

Ne partagez votre médicament avec personne.

##### Dose habituelle pour les adultes:

##### Encéphalopathie hépatique

La posologie recommandée est d'un comprimé deux fois par jour.

##### Syndrome du côlon irritable avec diarrhée

La posologie recommandée est d'un comprimé trois fois par jour pendant 14 jours. Au besoin, votre médecin pourrait envisager une reprise du traitement si vos symptômes réapparaissent.

**Surdose :**

En cas de surdose du médicament, communiquez avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou un centre antipoison régional immédiatement, même si vous n'avez pas de symptômes.

**Dose manquée :**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que possible. Cependant, si le moment est presque venu de prendre la dose suivante, aucune dose supplémentaire ne doit être prise et le schéma posologique régulier doit être repris.

Si vous prenez ZAXINE pour le traitement de l'encéphalopathie hépatique:

Pas plus de deux doses de ZAXINE (un comprimé deux fois par jour) ne doivent être prises au cours d'une période de 24 heures.

Si vous prenez ZAXINE pour le traitement du syndrome du côlon irritable avec diarrhée:

Pas plus de trois doses de ZAXINE (un comprimé trois fois par jour) doivent être prises au cours d'une période de 24 heures.

Si vous avez de la difficulté à vous rappeler de prendre votre médicament, demandez des conseils à votre pharmacien.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets secondaires, même si tous les patients n'en souffrent pas nécessairement. Les effets secondaires les plus souvent signalés avec la prise de ZAXINE sont les suivants:

- diarrhée
- nausées
- vomissements
- douleur ou ballonnement abdominaux
- spasmes musculaires
- étourdissements ou instabilité
- maux de tête
- démangeaisons

Zaxine peu causer une décoloration rougeâtre de l'urine, larmes et sueur.

ZAXINE peut causer des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre médecin décidera du meilleur moment pour effectuer des analyses sanguines et interprétera les résultats.

Si vous présentez quelque effet secondaire que ce soit, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Cela comprend tout effet secondaire éventuel qui n'est pas mentionné dans le présent feuillet.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme ou effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Inconnu	<b>Réaction allergique :</b> éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Rare	<b>Colite à Clostridium difficile (inflammation de l'intestin) :</b> diarrhée grave (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, sensibilité ou douleurs abdominales		√	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effets inattendus pendant la prise de ZAXINE, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.*

**CONSERVATION**

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon, après « EXP. : / Per. : ». La date de péremption réfère au dernier jour de ce mois.

ZAXINE doit être conservé à température ambiante (15 à 30 °C) dans un récipient fermé hermétiquement, à l'abri de la chaleur et de la lumière directe.

Ne jetez pas les médicaments dans les eaux usées ou dans les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien la façon de vous départir des médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation d'un produit de santé en :

- visitant le site Web sur la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour obtenir de l'information sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- téléphonant au 1-866-234-2345 (sans frais).

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES**

Ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé peuvent être consultés sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), du fabricant ([www.bauschhealth.com](http://www.bauschhealth.com)) ou de l'importateur ([www.lupinpharma.ca/accueil-1](http://www.lupinpharma.ca/accueil-1)) ou encore en téléphonant au 1-844-587-4623.

Ce feuillet a été préparé par Salix Pharmaceuticals, Inc., une division de Valeant Pharmaceuticals North America LLC.

Brevet attribué à: Alfasigma S.p.A.

Distribué par:  
Lupin Pharma Canada Ltd  
Montréal (Québec) H2L 4P9  
Canada

Fabriqué pour:  
Salix Pharmaceuticals, Inc.  
Bridgewater, NJ 08807  
États-Unis

Dernière révision: 11 février 2019