

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrZAXINE**

Comprimés de Rifaximine, 550 mg à usage oral

Agent antibactérien

Fabriqué par:  
Salix Pharmaceuticals, Inc.  
400 Somerset Corporate Boulevard  
Bridgewater, NJ 08807 USA

**Date d'approbation  
initiale :**  
07 novembre 2013

**Date de révision:**  
22 décembre 2023

Distribué par :  
Lupin Pharma Canada Ltd.  
1001 Boul. Maisonneuve Est, suite 304  
Montreal, QC H2L 4P9

Numéro de contrôle #: 275623

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

8 décembre 2023

### TABLE DES MATIÈRES

LES SECTIONS OU SOUS-SECTIONS QUI NE SONT PAS PERTINENTES AU MOMENT DE L'AUTORISATION NE SONT PAS ÉNUMÉRÉES.

<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.4 Administration .....	5
4.5 Dose oubliée .....	6
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	8
7.1.1 Femmes enceintes .....	8
7.1.2 Allaitement .....	9
7.1.3 Enfants.....	9
7.1.4 Personnes âgées .....	9
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>9</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	9
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	9
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	11
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	17
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>17</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	17
9.4 Interactions médicament-médicament.....	18

9.5	Interactions médicament-aliment.....	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	19
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	19
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>19</b>
10.1	Mode d'action.....	19
10.2	Pharmacodynamie.....	20
10.3	Pharmacocinétique.....	20
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>23</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>24</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>24</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>25</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques des études.....	25
14.2	Résultats des études.....	26
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>31</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>32</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>34</b>

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

### **1 INDICATIONS**

ZAXINE est indiqué pour :

- le traitement du syndrome du côlon irritable avec diarrhée (SCI-D) chez les adultes.
- la réduction du risque de récurrence de l'encéphalopathie hépatique (EH) manifeste (EH) chez les patients  $\geq 18$  ans.

Dans les essais de ZAXINE pour l'EH, 91 % des patients ont été traités concomitamment avec du lactulose ou étaient déjà sous traitement au lactulose. Les différences dans l'effet du traitement chez les patients n'utilisant pas lactulose concomitamment n'ont pas pu être évaluées.

ZAXINE n'a pas été étudié chez les patients ayant un score MELD (Modèle pour la Maladie Hépatique Terminale)  $> 25$ , et seuls 8,6 % des patients dans l'essai contrôlé avaient des scores MELD supérieurs à 19. Il existe une exposition systémique accrue à la rifaximine chez les patients présentant une dysfonction hépatique.

Pour réduire le développement de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de la rifaximine, ZAXINE ne doit être utilisé que pour l'indication autorisée et dans un usage clinique approprié.

#### **1.1 Enfants**

Enfants ( $< 18$  ans) : Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour l'utilisation pédiatrique.

#### **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées ( $\geq 65$  ans) : Les données issues d'études cliniques et de l'expérience suggèrent des différences en termes de sécurité ou d'efficacité dans l'utilisation chez la population gériatrique.

Dans les essais de ZAXINE pour le SCI-D, les patients qui ont présenté une récurrence des symptômes et qui ont répondu à un premier traitement ont été traités de manière sûre et efficace jusqu'à deux fois. Les essais cliniques en cours n'ont pas évalué la sécurité et l'efficacité de trois traitements répétés ou plus pour le SCI-D.

Aucune étude spécifiquement conçue pour déterminer la posologie chez les patients âgés n'a été réalisée. Dans l'essai contrôlé avec ZAXINE, 19,4 % étaient âgés de 65 ans et plus, tandis que 2,3 % avaient 75 ans et plus. Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes, et d'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas identifié de différences de réponse entre les patients âgés et les patients plus jeunes, bien que la sensibilité accrue de certains individus plus âgés ne puisse être exclue.

## 2. CONTRE-INDICATIONS

ZAXINE (rifaximine) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la rifaximine, aux agents antimicrobiens de la classe des rifamycines, ou aux ingrédients de ZAXINE (voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE, [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et 8 EFFETS INDÉSIRABLES)

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

En raison de l'absorption systémique limitée de ZAXINE (rifaximine), aucune adaptation posologique spécifique n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

Bien qu'aucune adaptation posologique ne soit recommandée à l'heure actuelle, il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de ZAXINE aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) et aux patients ayant un score MELD  $\geq 25$  (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Bien que la prise de ZAXINE avec de la nourriture ait entraîné de légères augmentations de l'exposition systémique chez des sujets sains, les effets de la nourriture sur l'exposition à ZAXINE chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'ont pas été étudiés. Cependant, étant donné que la biodisponibilité systémique absolue de la rifaximine reste relativement faible et que le médicament agit localement dans le tractus gastro-intestinal, la rifaximine peut être administrée avec ou sans nourriture.

La durée du traitement au-delà de 6 mois devrait prendre en compte l'équilibre individuel entre les bénéfices et les risques, y compris ceux liés à la progression de la dysfonction hépatique et à l'augmentation de l'exposition systémique à la rifaximine.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### Encéphalopathie hépatique

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

#### Syndrome du côlon irritable avec diarrhée

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

Dans les essais de ZAXINE pour le SCI-D, les patients qui ont présenté une récurrence des symptômes et qui ont répondu à un premier traitement ont été traités de manière sûre et efficace jusqu'à deux fois. Les essais cliniques actuels n'ont pas évalué la sécurité et l'efficacité de trois traitements répétés ou plus pour le SCI-D.

Pas plus de trois doses de ZAXINE (1 comprimé trois fois par jour) ne doivent être prises dans une période de 24 heures.

### 4.4 Administration

ZAXINE peut être pris avec ou sans nourriture (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Tableau 7). Les comprimés doivent être avalés entiers.

#### 4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que possible. Cependant, si l'heure de la prochaine dose approche, aucune dose supplémentaire ne doit être prise, et le schéma posologique habituel doit être repris.

### 5 SURDOSAGE

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement d'une surdose de ZAXINE (rifaximine). Dans les études cliniques à des doses supérieures à la dose recommandée (c'est-à-dire > 1100 mg/jour pour l'encéphalopathie hépatique et 1650 mg/jour pour le SCI-D [jusqu'à un maximum quotidien de 2400 mg de rifaximine]), les réactions indésirables étaient similaires chez les sujets recevant ZAXINE ou un placebo. En cas de surdosage, interrompre ZAXINE, traiter symptomatiquement et mettre en place des mesures de soutien selon les besoins.

Si vous pensez avoir pris une dose excessive de ZAXINE, ou si une personne dont vous vous occupez l'a fait, contactez immédiatement un professionnel de la santé, un service d'urgence hospitalier ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	comprimés : 500 mg	dioxyde de silicium colloïdal, distéarate de glycéryle, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, oxyde de fer rouge, amidon de sodium sans gluten, talc et dioxyde de titane.

ZAXINE (rifaximine) 550 mg est un comprimé rose, ovale et biconvexe avec l'inscription "rfx" sur un côté. Il est disponible en flacons de 60 comprimés.

### 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Généralités

#### Pas pour les infections systémiques

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

Une faible absorption systémique de la rifaximine a été observée chez des individus en bonne santé, mais l'absorption est accrue chez les sujets présentant une fonction hépatique altérée. (Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique).

Il existe un potentiel d'augmentation de l'exposition systémique à la rifaximine dans des états pathologiques où la fonction barrière intestinale ou la motilité intestinale est altérée. L'exposition à la rifaximine est légèrement plus élevée chez les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin (augmentations respectives de 2,3 et 4,3 fois de la C<sub>max</sub> et de l'ASC) ou du syndrome du côlon irritable (augmentations respectives de 1,8 et 1,7 fois de la C<sub>max</sub> et de l'ASC) par rapport aux sujets en bonne santé recevant les mêmes doses.

L'effet sur la flore intestinale après une utilisation à long terme de la rifaximine n'est pas connu.

### **Carcinogénèse et Mutagenèse**

Une relation possible entre le traitement par Zaxine et la cancérogénicité ne peut être exclue. Une étude de deux ans sur des rats avec l'administration de rifaximine alfa à des doses de 150 à 250 mg/kg/jour (doses équivalentes à 1,3 à 2,2 fois la dose humaine recommandée, basées sur des comparaisons de surface corporelle relative) a montré une tendance à l'augmentation des schwannomes malins du cœur chez les rats mâles, mais pas chez les rats femelles. (Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité).

### **Gastro-intestinal**

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

La maladie associée à Clostridium difficile (MACD) a été signalée avec l'utilisation de presque tous les agents antibactériens, y compris ZAXINE (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES), et peut aller de la diarrhée légère à la colite fatale. Le traitement par des agents antibactériens modifie la flore normale du côlon, ce qui peut entraîner une prolifération excessive de C. difficile.

C. difficile produit des toxines A et B qui contribuent au développement de la MACD. Les souches de C. difficile produisant des hypotoxines entraînent une morbidité et une mortalité accrues, car ces infections peuvent être réfractaires à une antibiothérapie et peuvent nécessiter une colectomie. La MACD doit être envisagée chez tous les patients présentant une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Une anamnèse médicale minutieuse est nécessaire car la MACD a été signalée jusqu'à deux mois après l'administration d'agents antibactériens.

Si la MACD est suspectée ou confirmée, l'utilisation continue d'antibiotiques non dirigés contre C. difficile peut devoir être interrompue. Une gestion appropriée des fluides et des électrolytes, une supplémentation en protéines, un traitement antibiotique de C difficile et une évaluation chirurgicale doivent être institués selon les indications cliniques.

#### **Obstruction intestinale**

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

; son utilisation chez les patients présentant une obstruction intestinale n'est pas recommandée.

### **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 au rifaximine a augmenté avec l'aggravation de l'insuffisance hépatique. L'ASC<sub>tau</sub> était environ 10, 13 et 20 fois plus élevée chez les patients présentant respectivement une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), modérée (Child-Pugh B) et sévère (Child-Pugh C), par rapport à celle des sujets sains (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). La plus forte exposition systémique à la rifaximine a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. De plus, les essais cliniques étaient limités aux patients ayant des scores MELD <25. Par conséquent, la prudence est de mise lors de l'administration de ZAXINE aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).

### **Immune**

#### **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité aiguës, incluant la dyspnée, l'éruption cutanée, les démangeaisons, l'angioedème et l'anaphylaxie, ont été rapportées avec la rifaximine (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). En cas de réaction d'hypersensibilité sévère, ZAXINE doit être interrompu et un traitement approprié doit être instauré.

Des réactions cutanées graves, incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été rapportées en association avec l'utilisation de la rifaximine chez des patients atteints de cirrhose. Interrompre la rifaximine dès les premiers signes ou symptômes d'une réaction cutanée grave ou d'autres signes d'hypersensibilité et procéder à une évaluation clinique.

### **Rénal**

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

### **Sensibilité/Résistance**

#### **Développement de bactéries résistantes aux médicaments**

La prescription de ZAXINE en dehors des indications autorisées est peu probable de procurer un bénéfice au patient et présente le risque de développer des bactéries résistantes aux médicaments.

## **7.1 Populations spéciales**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Les comprimés de ZAXINE ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Des malformations fœtales ont été observées chez les rats dans une étude où des rats gestants ont reçu une dose élevée de rifaximine équivalente à la dose thérapeutique chez les patients atteints d'encéphalopathie hépatique (sur la base de comparaisons de l'ASC

plasmatique). Des malformations fœtales ont également été observées chez des lapins gestants ayant reçu des doses moyennes et élevées de rifaximine correspondant à moins de 0,1 fois la dose chez les patients atteints d'encéphalopathie hépatique, sur la base de comparaisons de l'ASC plasmatique. (Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

#### **7.1.2 Allaitement maternel :**

On ne sait pas si ZAXINE est excrété dans le lait maternel humain. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et en raison du potentiel de réactions indésirables de ZAXINE chez les nourrissons allaités, une décision doit être prise quant à l'arrêt de l'allaitement ou de l'arrêt du médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

#### **7.1.3 Pédiatrie (< 18 ans) :**

La sécurité et l'efficacité de ZAXINE n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans.

#### **7.1.4 Gériatrie (> 65 ans) :**

Dans l'essai contrôlé avec ZAXINE pour l'encéphalopathie hépatique, 19,4 % avaient 65 ans et plus, tandis que 2,3 % avaient 75 ans et plus. Dans l'essai contrôlé avec ZAXINE pour le syndrome de l'intestin irritable, 11 % avaient 65 ans et plus, tandis que 2 % avaient 75 ans et plus. Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes, et d'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas identifié de différences de réponses entre les personnes âgées et les patients plus jeunes, mais une sensibilité accrue de certains individus plus âgés ne peut être exclue.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des Réactions Indésirables aux Médicaments**

Les réactions indésirables les plus courantes dans le cadre clinique et en post-commercialisation sont liées au tractus gastro-intestinal (par exemple, diarrhée, nausées), la plus grave étant la diarrhée associée à *Clostridioides difficile*. Les éruptions cutanées, les démangeaisons, la fièvre, l'anémie, la dyspnée, les douleurs articulaires, les spasmes musculaires et l'œdème périphérique ont également été fréquemment rapportés avec l'utilisation de la rifaximine (1 à 15 %) et ont été observés à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo.

### **8.2 Réactions Indésirables dans les Essais Cliniques**

Étant donné que les essais cliniques sont réalisés dans des conditions très spécifiques, les taux de réactions indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les réactions indésirables aux médicaments provenant des essais cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables liés au médicament et pour approximer les taux.

### **Encéphalopathie Hépatique**

La sécurité de la rifaximine chez les patients en rémission d'encéphalopathie hépatique (EH) a été évaluée dans deux études, une étude de phase 3 randomisée, en double

aveugle, contrôlée par placebo, RFHE3001, et une étude à long terme, en ouvert, 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, avec de la rifaximine 550 mg deux fois par jour pendant 12 mois (66 % des patients) et pendant 24 mois (39 % des patients), pour une exposition médiane de 512,5 jours.

Toutes les réactions indésirables survenues chez les patients traités par rifaximine avec une incidence  $\geq 5\%$  et à une incidence plus élevée ( $\geq 1\%$ ) que chez les patients sous placebo dans RFHE3001 sont rapportées dans le Tableau 2.

**Tableau 2 : Événements indésirables survenant chez  $\geq 5\%$  des patients recevant de la rifaximine et à une incidence plus élevée que chez les patients sous placebo dans l'étude RFHE3001**

MedDRA Classe d'Organe Systémique	Événement	Placebo N = 159 n (%)	Rifaximine (550 mg 2 fois/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)
	douleur abdominale supérieure	8 (5.0)	9 (6.4)
Troubles généraux et conditions du site d'administration	Oedème périphérique	13 (8.2)	21 (15.0)
	Pyrexie	5 (3.1)	9 (6.4)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Spasme musculaire	11 (6.9)	13 (9.3)
	Arthralgie	4 (2.5)	9 (6.4)
Troubles du système nerveux	Vertige	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 des tissus sous-cutanés	Prurit	10 (6.3)	13 (9.3)
	Eruption cutanée	6 (3.8)	7 (5.0)

La Table 3 inclut les réactions indésirables au rifaximine (considérées comme liées au médicament par l'investigateur) observées dans l'étude contrôlée par placebo RFHE3001 et l'étude à long terme RFHE3002 avec une incidence  $\geq 1\%$

**Tableau 3 : Événements indésirables liés au médicament (EIPT) chez  $\geq 1\%$  des sujets traités par rifaximine ou placebo - (Étude RFHE3001 et tous les sujets sous rifaximine provenant de RFHE3001 et RFHE3002).**

MedDRA Classe d'Organe Systémique Terme Préféré	Evènement	RFHE3001		RFHE3001 et RFHE3002
		Placebo (N = 159) n (%)	Rifaximine 550 mg BID (N = 140) n (%)	Tout Rifaximine 550 mg BID (N = 392) n (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	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)
	douleur abdominale supérieure	3 (1.9)	2 (1.4)	4 (1.0)
	Douleur abdominale	3 (1.9)	1 (0.7)	6 (1.5)
	Flatulence	3 (1.9)	1 (0.7)	5 (1.3)
	Vomissement	5 (3.1)	1 (0.7)	5 (1.3)
	Constipation	2 (1.3)	0	2 (0.5)
<b>Troubles généraux et conditions du site d'administration</b>	Fatigue	4 (2.5)	1 (0.7)	3 (0.8)
<b>Infections et infestations</b>	Colite à Clostridium	0	2 (1.4)	2 (0.5)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Appétit diminuée	2 (1.3)	0	0
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	Spasme musculaire	2 (1.3)	5 (3.6)	6 (1.5)
<b>Trouble du système nerveux</b>	Vertige	2 (1.3)	3 (2.1)	8 (2.0)
	Trouble de l'équilibre	0	2 (1.4)	2 (0.5)
	Mal de tête	5 (3.1)	2 (1.4)	2 (0.5)
	Encéphalopathie hépatique	3 (1.9)	2 (1.4)	2 (0.5)
<b>Troubles psychiatriques</b>	Insomnie	2 (1.3)	0	1 (0.3)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	Prurit	3 (1.9)	2 (1.4)	2 (0.5)
	Éruption cutanée	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (0.5)

EIAPT: Événement Indésirable Apparu Pendant le Traitement

### 8.3 Réactions indésirables moins courantes dans les essais cliniques (<1 %)

Les réactions indésirables suivantes, présentées par système corporel, ont également été rapportées (issu de l'essai clinique contrôlé par placebo RFHE3001 et de l'étude à long terme RFHE3002) chez <1 % des patients prenant ZAXINE 550 mg par voie orale deux fois par jour pour l'encéphalopathie hépatique. Ce qui suit inclut les événements indésirables considérés par l'investigateur comme liés au médicament :

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

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

**Troubles oculaires** : Conjonctivite, diminution de l'acuité visuelle

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

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

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

**Blessures, intoxications et complications liées aux procédures** : Chute

**Troubles du métabolisme et des troubles nutritionnels** : Anorexie, hypokaliémie

**Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et osseux** : Douleur dorsale

**Troubles du système nerveux** : Amnésie, trouble de l'équilibre, céphalée, hypogéusie, hyposmie

**Troubles psychiatriques** : Anxiété, état confusionnel, désorientation, insomnie, altération de l'état mental

**Troubles rénaux et urinaires** : Dysurie

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

**Troubles vasculaires** : Bouffées de chaleur

### **Le syndrome du côlon irritable avec diarrhée**

L'innocuité de ZAXINE pour le traitement du SCI-D a été évaluée dans 3 études contrôlées par placebo où 952 patients ont été randomisés pour recevoir ZAXINE 550 mg trois fois par jour pendant 14 jours.

Dans les 3 études, 96 % des patients ont reçu au moins 14 jours de traitement avec ZAXINE. Dans les 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 qui ont reçu un traitement en libre accès et deux traitements en double aveugle de 14 jours chacun sur une période allant jusqu'à 46 semaines. La population combinée étudiée avait un âge moyen de 47 ans (plage : 18 à 88 ans), dont environ 11 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans, 72 % étaient des femmes, 88 % étaient blancs, 9 % étaient noirs et 12 % étaient hispaniques.

L'effet indésirable qui est survenu avec une fréquence  $\geq 2\%$  chez les patients traités par ZAXINE à un taux plus élevé que le placebo dans les essais 1 et 2 pour le SCI-D était :

- Nausées (ZAXINE 3 %, placebo 2 %)

Les réactions indésirables qui sont survenues avec une fréquence  $> 2\%$  chez les patients traités par ZAXINE (n=328) à un taux plus élevé que le placebo (n=308) dans l'essai 3 pour le SCI-D pendant la phase de traitement en double aveugle étaient :

- Augmentation des ALAT (ZAXINE 2 %, placebo 1 %)
- Nausées (ZAXINE 2 %, placebo 1 %)

Le tableau 4 comprend les EIAs survenant chez au moins 1 % des sujets traités par la rifaximine dans les études de phase 3 TARGET 3 et TARGET 1/TARGET 2 ; Populations de sécurité.

**Tableau 4 : Études de phase 3 - EIPT: survenant chez au moins 1 % des sujets traités par la rifaximine (TARGET 3 et TARGET 1/TARGET 2 ; Populations de sécurité)**

		TARGET 3 Essai Ouvert[1]			TARGET 3 Double-Insu [1]		TARGET 1/ TARGET 2	
Terme préféré	SL (Seuleme nt) Rifaximine 500 mg TID (N=1943) n (%)	DI Rifaximine 500 mg TID (N=328) n (%) [2]	DI Placebo (N=308) n (%) [2]	Total OL Rifaximine 550 mg TID (N=2579) n (%)	Rifaximine 500 mg TID (N=328) n (%)	Placebo (N=308) n (%)	Rifaximine 500 mg TID (N=624) n (%)	Placebo (N=634) n (%)
Période de traitement (Pendant le traitement avec médicament de l'étude)								
Migraine	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)
Nausée	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)
Flatulence	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)
L'alanine aminotransférase augmenté	14 (0.7)	2 (0.6)	1 (0.3)	17 (0.7)	7 (2.1)	3 (1.0)	0	4 (0.6)
L'aspartate aminotransférase augmenté	15 (0.8)	2 (0.6)	0	17 (0.7)	5 (1.5)	2 (0.6)	0	2 (0.3)
Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	17 (0.9)	3 (0.9)	2 (0.6)	22 (0.9)	4 (1.2)	2 (0.6)	0	0
Test positif au Clostridium	25 (1.3)	0	0	25 (1.0)	0	0	0	0
Période d'évaluation globale (pendant le traitement avec le médicament de l'étude + les intervalles hors traitement [suivi + maintenance])								
Migraine	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)
Nausée	35 (1.8)	8 (2.4)	9 (2.9)	52 (2.0)	12 (3.7)	7 (2.3)	27 (4.3)	24 (3.8)
Nasopharyngite	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)

Terme préféré	TARGET 3 Essai Ouvert[1]			TARGET 3 Double-Insu [1]			TARGET 1/ TARGET 2	
	SL (Seulement) Rifaximine 500 mg TID (N=1943) n (%)	DI Rifaximine 500 mg TID (N=328) n (%) [2]	DI Placebo (N=308) n (%) [2]	Total OL Rifaximine 550 mg TID (N=2579) n (%)	Rifaximine 500 mg TID (N=328) n (%)	Placebo (N=308) n (%)	Rifaximine 500 mg TID (N=624) n (%)	Placebo (N=634) n (%)
Vomissement	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 urinaire	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 abdominal	5 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	7 (0.3)	2 (0.6)	0	11 (1.8)	10 (1.6)
Douleur au 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)
Flatulence	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)
Influenza	17 (0.9)	12 (3.7)	4 (1.3)	33 (1.3)	7 (2.1)	2 (0.6)	9 (1.4)	9 (1.4)
Des douleurs abdominales	6 (0.3)	1 (0.3)	0	7 (0.3)	1 (0.3)	0	7 (1.1)	7 (1.1)
Vertige	12 (0.6)	3 (0.9)	2 (0.6)	17 (0.7)	3 (0.9)	2 (0.6)	7 (1.1)	8 (1.3)
Gastro-entérite 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)

Terme préféré	TARGET 3 Essai Ouvert[1]			TARGET 3 Double-Insu [1]			TARGET 1/ TARGET 2	
	SL (Seulement) Rifaximine 500 mg TID (N=1943) n (%)	DI Rifaximine 500 mg TID (N=328) n (%) [2]	DI Placebo (N=308) n (%) [2]	Total OL Rifaximine 550 mg TID (N=2579) n (%)	Rifaximine 500 mg TID (N=328) n (%)	Placebo (N=308) n (%)	Rifaximine 500 mg TID (N=624) n (%)	Placebo (N=634) n (%)
L'alanine aminotransférase augmenté	20 (1.0)	3 (0.9)	1 (0.3)	24 (0.9)	9 (2.7)	4 (1.3)	6 (1.0)	7 (1.1)
Aspartate aminotransférase augmenté	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)
Gamma-glutamyltransférase augmenté	14 (0.7)	2 (0.6)	0	16 (0.6)	5 (1.5)	1 (0.3)	4 (0.6)	3 (0.5)
Hypertension	9 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)	12 (0.5)	5 (1.5)	4 (1.3)	4 (0.6)	3 (0.5)
Fatigue 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)
Douleur pharyngolaryngée	0	0	0	0	0	0	9 (1.4)	15 (2.4)
Infection mycosique vulvo-vaginale	7 (0.4)	2 (0.6)	4 (1.3)	13 (0.5)	1 (0.3)	0	8 (1.3)	7 (1.1)

Tous les 2579 sujets de la Phase de Traitement ouvert 2 de TARGET 3 ont reçu du rifaximine : 1943 de ces sujets ont participé uniquement à la Phase de Traitement 2, tandis que 636 sujets ont été randomisés dans la Phase de Traitement DBR 3 et ont ensuite participé aux phases de traitement répété, c'est-à-dire la Phase de Traitement RDI 3 et la Phase de Traitement SRT 4. L'étiquette ouverte inclut la Phase de Traitement 2 et la Phase de Maintenance 1. Le double-insu inclut les Phases de Traitement 3 (RDI) et 4 (SRT) comprenant des périodes de suivi, la Phase de Maintenance 2 et le suivi final de 4 semaines. La Période de Traitement inclut uniquement la période de traitement de 14 jours, tandis que la Période d'Évaluation Globale inclut toutes les périodes de traitement, de suivi et de maintenance. Ces colonnes fournissent des EIMTE lors de l'étiquetage ouvert vécues par les sujets finalement randomisés à la période Double-Insu.

### Résultats anormaux d'hématologie et de chimie clinique

Dans TARGET 1, TARGET 2 et TARGET 3, les résultats anormaux des tests de laboratoire clinique considérés comme cliniquement significatifs par l'investigateur devaient être enregistrés comme des événements indésirables. Les augmentations des taux d'ALT, d'AST et de CPK ont été rapportées comme des événements indésirables avec une fréquence similaire pendant la période de traitement pour ZAXINE et le placebo dans

TARGET 1 et TARGET 2. Pour la période de traitement en double-insu de TARGET 3, les fréquences des événements indésirables d'augmentation de l'ALT, de l'AST et de la CPK pour ZAXINE et le placebo étaient de 2,1% contre 1,0%, 1,5% contre 0,6% et 1,2% contre 0,6%, respectivement. La thrombocytopénie n'a pas été signalée dans TARGET 1, TARGET 2 ou dans la phase en double aveugle de TARGET 3. La thrombocytopénie a été rapportée chez 2 sujets dans la phase en ouvert de TARGET 3; les deux se sont résolus sous traitement continu par ZAXINE. Une anémie a été rapportée chez 2 sujets sous placebo dans TARGET 2, et chez aucun sujet dans TARGET 1 ou dans la phase en double aveugle de TARGET 3. Dans la phase en ouvert de TARGET 3, une anémie a été rapportée chez 3 sujets et une anémie macrocytaire a été rapportée chez 1 sujet traité par ZAXINE; aucun des événements indésirables n'a été considéré comme lié au traitement.

### **8.5 Réactions indésirables post-commercialisation**

Les réactions indésirables suivantes ont été identifiées lors de l'utilisation après l'approbation de ZAXINE. Étant donné que ces réactions sont rapportées volontairement à partir d'une population de taille inconnue, des estimations de fréquence ne peuvent pas être faites. Ces réactions ont été choisies pour inclusion en raison de leur gravité, de la fréquence des rapports ou de leur lien causal avec ZAXINE.

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

*Immunité* : Des réactions d'hypersensibilité, y compris la dermatite exfoliative, les éruptions cutanées, l'œdème angioneurotique (gonflement du visage et de la langue et difficulté à avaler), l'urticaire, les bouffées vasomotrices, le prurit et l'anaphylaxie ont été rapportées. Ces événements sont survenus dès 15 minutes après l'administration du médicament. Des réactions cutanées sévères, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell ont été observés chez des patients atteints de cirrhose. Fréquence : inconnue.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

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 les individus en bonne santé, mais l'absorption est augmentée chez les sujets présentant une fonction hépatique altérée, et dans une moindre mesure, chez les patients atteints de maladie inflammatoire de l'intestin et du syndrome du côlon irritable.

#### **Données in vitro**

Des études in vitro sur les hépatocytes humains ont démontré :

- La rifaximine est métabolisée par le CYP3A4.
- La rifaximine est un faible inducteur du CYP3A4 (à une concentration de 0,2  $\mu$ M [157 ng/ml]).
- La rifaximine n'a pas inhibé les isoenzymes du cytochrome P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et CYP3A4 à des concentrations allant de 2 à 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 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

## 9.4 Interactions médicamenteuses

résume le potentiel d'interactions médicamenteuses avec la rifaximine.

Tableau 5 : Interactions médicamenteuses établies ou potentielles pour la rifaximine

Nom propre	Référence	Effet	Commentaire Clinique
Substrats du CYP3A4 (par exemple, le Midazolam)	EC (essai clinique)	La rifaximine à 550 mg deux fois par jour pendant 7 ou 14 jours a réduit l'ASC (aire sous la courbe) du midazolam oral de 4 à 9 % et le C <sub>max</sub> (concentration maximale) de 4 à 5 % chez des sujets sains.	La rifaximine est un substrat et un faible inducteur du CYP3A4 in vitro. Aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 n'a été trouvé chez des sujets sains; cependant, l'effet de la rifaximine sur les substrats du CYP3A4 chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique n'a pas été évalué. Le médicament pourrait avoir un effet sur la pharmacocinétique des substrats concomitants du CYP3A4 (par exemple, la warfarine, les anticonvulsivants, les antiarythmiques) chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique qui présentent des niveaux systémiques élevés de rifaximine.
Inhibiteurs de la P-gp (par exemple, la cyclosporine)	EC (essai clinique)	La cyclosporine à 600 mg a augmenté le C <sub>max</sub> de la rifaximine de 83 fois et a augmenté l'ASC de 124 fois chez des sujets sains.	Les médicaments concomitants qui inhibent la P-gp pourraient augmenter significativement l'exposition systémique à la rifaximine chez les sujets présentant une insuffisance hépatique, en particulier chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
Substrats du P-gp (par exemple, le Digoxine)	Théorique	La rifaximine a montré une faible inhibition du transport de la digoxine in vitro à des concentrations 100 fois supérieures au C <sub>max</sub> clinique chez les sujets sains.	La pertinence clinique chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique est inconnue.
Contraceptifs oraux - Substrat du CYP3A4 et potentiel d'effet sur la flore intestinale altérée induit par la rifaximine (par exemple,	EC (essai clinique)	Après la prise de rifaximine à 550 mg trois fois par jour pendant 7 jours chez des volontaires sains, le C <sub>max</sub> des contraceptifs oraux a légèrement diminué, mais aucune modification de l'ASC	Le C <sub>max</sub> des contraceptifs oraux est resté dans les valeurs cliniquement rapportées. La pertinence clinique de la légère diminution du C <sub>max</sub> chez les volontaires sains et ses effets sur la contraception sont inconnus.

l'éthinylestradiol et le norgestimate)		des contraceptifs oraux n'a été observée.	
Warfarine	Étude de cas	Un patient sous rifaximine 400 mg trois fois par jour pendant 10 jours pour une prolifération bactérienne de l'intestin grêle, également sous une dose stable de warfarine, a présenté un INR élevé pendant la prise de rifaximine.	Patient was on stable warfarin therapy, and when given rifaximin treatment for small intestinal bacterial overgrowth, anticoagulation was attenuated. This potential interaction has not been studied in a controlled clinical trial.

### 9.5 Interactions médicamenteuses-alimentation

Chez des volontaires sains, l'administration de rifaximine dans les 30 minutes suivant un petit-déjeuner riche en matières grasses standardisé a augmenté le C<sub>max</sub> et l'ASC d'environ 1,2 et 2 fois, respectivement.

### 9.6 Interactions médicamenteuses-plantes

Les interactions avec les produits à base de plantes n'ont pas été établies.

### 9.7 Interactions médicamenteuses-analyses de laboratoire

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

## 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mécanisme d'action

La rifaximine est un antibiotique semi-synthétique non-aminoglycoside dérivé de la rifamycine SV. La rifaximine agit en se liant à la sous-unité bêta de l'ARN polymérase dépendante de l'ADN bactérien, ce qui entraîne l'inhibition de la synthèse d'ARN bactérien. La rifaximine présente un large spectre antimicrobien contre de nombreuses bactéries Gram-positives, Gram-négatives, aérobies et anaérobies, y compris les espèces produisant de l'ammoniac. La rifaximine peut également être efficace contre les infections protozoaires intestinales, y compris la cryptosporidiose et la blastocystiose. La rifaximine peut également moduler la réponse inflammatoire intestinale locale en activant sélectivement le récepteur humain de la pregnane X (RPX).

En raison de l'absorption généralement faible par le tractus gastro-intestinal, la rifaximine agit localement dans la lumière intestinale et n'est cliniquement pas efficace contre les agents pathogènes invasifs.

Dans l'encéphalopathie hépatique :

On pense que la rifaximine réduit la récurrence de l'encéphalopathie hépatique (EH) manifeste en diminuant la charge de toxines bactériennes sur le foie des cirrhotiques. Par conséquent, en diminuant la réponse de neuroinflammation aux toxines et autres produits

bactériens ressentis dans le système nerveux central qui peuvent déclencher des épisodes d'EH.

### **Syndrome de l'intestin irritable avec diarrhée :**

La microbiote dans le tractus gastro-intestinal est censée jouer un rôle important dans le développement de ces symptômes, en particulier ceux associés au SII-D. Il a été démontré qu'une infection gastro-intestinale aiguë peut multiplier par six les chances de développer un SII. Il est suggéré qu'une dysbiose dans le microbiome peut entraîner une augmentation des ballonnements par le biais d'une fermentation/gaz accrue, d'une prolifération bactérienne de l'intestin grêle, d'une irritation muqueuse et d'une inflammation chronique minimale localisée dans l'intestin.

Un effet prolongé dans le SII-D a été observé après un traitement de 2 semaines avec la rifaximine. Cela suggère que la rifaximine peut affecter les causes sous-jacentes du SII-D médié par la dysbiose bactérienne. Le principal mode d'action de la rifaximine réduit la charge bactérienne et les produits bactériens qui peuvent affecter négativement l'hôte, soulageant ainsi les symptômes les plus courants du SII-D, y compris les ballonnements, les douleurs abdominales et la diarrhée. De plus, l'effet de la rifaximine sur le microbiote intestinal peut réduire les réponses immunitaires locales et en supprimant l'effet des endotoxines bactériennes, contribuant à prévenir la dysbiose, à maintenir l'homéostasie et l'intégrité muqueuse. La rifaximine peut également moduler directement les réponses immunitaires locales du patient via la voie RPX; elle a été démontrée pour réduire et inverser l'inflammation muqueuse locale.

## **10.2 Pharmacodynamique**

La pharmacologie de la sécurité, les effets neurocomportementaux, gastro-intestinaux, rénaux, cardiovasculaires et neurologiques ont été évalués chez les souris, les rats, les chats et les chiens après des doses uniques par voie orale ou intraduodénale allant de 100 à 1000 mg/kg. Chez les souris, la rifaximine n'a pas montré d'effets pharmacologiques significatifs sur le neurocomportement, la locomotion, la coordination motrice, la motilité gastro-intestinale, l'activité proconvulsive, le temps de sommeil induit par l'hexobarbital et l'activité épileptique inhibée par le diazépam. Aucun effet significatif n'a été observé sur la sécrétion acide gastrique, la muqueuse gastrique, le volume urinaire et l'excrétion électrolytique chez les rats. La rifaximine n'a pas démontré d'effets significatifs sur l'hémodynamique et la respiration chez les chiens, les rats ou les cobayes, ou sur la fonction autonome chez les chats. Ainsi, à partir des études de pharmacologie de la sécurité, le niveau d'absence d'effet était de 1000 mg/kg, soit environ 42,4 fois supérieur à la dose thérapeutique quotidienne prévue pour le SII-D. En tenant compte des modèles animaux individuels, ce niveau de dose est également environ 4 fois (chez la souris) à 23 fois (chez le chien) supérieur à la dose thérapeutique humaine prévue pour le SII-D, étant donné que la dose clinique maximale quotidienne prévue est de 1650 mg/j, ce qui équivaut à 23,6 mg/kg ou 944 mg/m<sup>2</sup> pour un sujet de 70 kg avec une surface corporelle totale de 1,7 m<sup>2</sup>.

## **10.3 Pharmacocinétique**

Suite à l'administration orale de rifaximine marquée au <sup>14</sup>C, le médicament est peu absorbé. La majeure partie de la radioactivité a été démontrée dans le tractus gastro-intestinal. La disponibilité systémique de la rifaximine <sup>14</sup>C administrée par voie orale (24 mg/kg) n'était pas supérieure à 2-5 % de la dose orale chez les rats ou à 0,5 % de la dose

orale chez les chiens. Chez les rats, la majorité de l'activité du médicament >96 % a été démontrée dans les selles, 0,6 % dans le foie et 0,01 % dans le rein. L'excrétion biliaire représente environ 0,5 % à 1,7 % de la dose orale, ce qui suggère qu'il existe une élimination significative de première pass par le foie de la rifaximine, pour la petite proportion de la dose orale absorbée. Chez les chiens administrés avec 2,4 mg/kg de rifaximine IV 14C, la majorité de la dose a été récupérée dans les selles (83 à 93 %) tandis que 0,45 % était récupérée dans l'urine, suggérant que la radioactivité fécale à partir de la dose IV est probablement excrétée initialement dans la bile.

L'effet de la rifaximine sur les enzymes de métabolisation des médicaments hépatiques et intestinales a été évalué ex vivo chez les rats CD. Après une administration de 50 à 300 mg/kg/jour de rifaximine par voie orale pendant 26 semaines chez les rats, la rifaximine n'a pas démontré un potentiel d'induction significatif dans le foie/tractus gastro-intestinal.

### Étude in vitro

La comparaison interspécifique in vitro du métabolisme de la rifaximine dans les hépatocytes de rat, de lapin, de chien et d'humain a montré que le taux de métabolisme variait et était le plus élevé pour le lapin, suivi du chien, du rat et de l'humain. Des différences interspécifiques importantes ont été rapportées dans les principaux métabolites formés. Différents métabolites principaux ont été observés pour chaque espèce. Le principal métabolite humain (25-désacétyl rifaximine) n'a pas été détecté chez le rat et a été démontré comme un métabolite mineur chez les lapins et les chiens.

### Prolongation du QT/QTc

Des concentrations in vitro de rifaximine  $\geq 30 \mu\text{M}$  (23 577 ng/mL) ont démontré une augmentation statistiquement significative de l'inhibition du canal hERG ; la CI50 a été estimée à  $> 100 \mu\text{M}$  (78590 ng/mL).

### Absorption :

#### Encéphalopathie hépatique

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

Les PK de ZAXINE chez les patients ayant des antécédents d'EH ont été évaluées après l'administration de ZAXINE, 550 mg deux fois par jour. Les paramètres PK étaient associés à une variabilité élevée et l'exposition moyenne à ZAXINE (ASC<sub>tau</sub>) chez les patients ayant des antécédents d'EH (147 ng•h/mL) était d'environ 12 fois plus élevée que celle observée chez les sujets sains suivant le même schéma posologique (12,3 ng•h/mL). Lorsque les paramètres PK ont été analysés en fonction de la classe Child-Pugh A, B et C, l'ASC<sub>T</sub> moyenne était respectivement 10, 13 et 20 fois plus élevée que chez les sujets sains (Tableau 6).

**Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques moyens ( $\pm$  ÉT) de ZAXINE à l'état d'équilibre chez les patients ayant des antécédents d'encéphalopathie hépatique selon la classe de Child-Pugh<sup>1</sup>**

Paramètre Pharmacocinetique	Sujets sains (n=14)	Classe de Child-Pugh		
		A (n=18)	B (n=15)	C (n=6)

ASC <sub>tau</sub> (ng•h/mL)	12.3 ± 4.8	118 ± 67.8	169 ± 55.7	257 ± 100
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3.4 ± 1.6	19.5 ± 11.4	25.4 ± 11.9	39.7 ± 13.5
T <sub>max</sub> <sup>2</sup> (h), range	0.8 (0.5, 4.0)	1 (0.9, 10)	1 (0.97, 4.2)	1 (0, 2)
T <sub>½</sub> (h)	4.2 ± 3.3	8.1 ± 3.6	8.0 ± 2.5	6.4 ± 1.1

<sup>1</sup>Comparaison inter-études avec les paramètres pharmacocinétiques chez les sujets sains

<sup>2</sup>Médiane

### Syndrome de l'intestin irritable avec diarrhée.

Chez les patients atteints de syndrome de l'intestin irritable avec diarrhée (SII-D) traités avec ZAXINE 550 mg trois fois par jour pendant 14 jours, le T<sub>max</sub> médian était d'une heure et la C<sub>max</sub> moyenne et l'ASC étaient généralement comparables à celles des sujets sains. Après plusieurs doses, l'ASC était 1,65 fois plus élevée que celle du Jour 1 chez les patients atteints de SII-D (Tableau 7).

**Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (± écart type) de la rifaximine suite à l'administration de ZAXINE 550 mg trois fois par jour chez les patients atteints de SII-D et les sujets**

Paramètre Pharmacocinétique	Sujets sains		Patients SII-D	
	Dose unique (jour 1) n=12	Dose multiple (jour 14) n=14	Dose unique (jour 1) n=24	Dose multiple (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)*, range	0.75 (0.5-2.1)	1.00 (0.5-2.0)	0.78 (0-2)	1.00 (0.5-2)
T <sub>½</sub> (h)	1.83 (1.38)	5.63 (5.27)	3.14 (1.71)	6.08(1.68)

\*Médiane

Effet alimentaire chez les sujets sains Un repas riche en matières grasses consommé 30 minutes avant l'administration de ZAXINE chez des sujets sains a retardé le temps moyen jusqu'à la concentration plasmatique maximale de 0,8 à 1,5 heures et a augmenté l'exposition systémique (ASC) de ZAXINE de 2 fois (Tableau 8). Cependant, étant donné que la biodisponibilité systémique absolue de la rifaximine est encore relativement faible et que le médicament agit localement dans le tractus gastro-intestinal, la rifaximine peut être administrée avec ou sans nourriture.

**Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (± écart type) après administration d'une dose unique de rifaximine 550 mg chez des sujets sains à Jeûne et après un repas (N=12)**

Paramètres de rifaximine	Jeûne	Après un repas
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>½</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 limite

### Distribution :

La rifaximine est modérément liée aux protéines plasmatiques humaines. In vivo, le ratio moyen de liaison aux protéines était de 67,5 % chez les sujets sains et de 62 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique lorsque ZAXINE 550 mg était administré.

### Métabolisme et Excrétion :

Des études in vitro sur des lignées cellulaires hépatiques humaines ont suggéré que la rifaximine est métabolisée par le CYP3A4. (Voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE)

La rifaximine est presque exclusivement excrétée dans les selles. Dans une étude de bilan massique, après administration de 400 mg de <sup>14</sup>C-rifaximine par voie orale à des sujets sains, sur les 96,94 % de récupération totale, 96,62 % de la radioactivité administrée ont été récupérés dans les selles presque exclusivement sous forme de médicament inchangé et 0,32 % ont été récupérés dans l'urine principalement sous forme de métabolites avec 0,03 % sous forme de médicament inchangé. Cela suggère que la rifaximine absorbée subit un métabolisme avec une excrétion rénale minimale du médicament inchangé. La rifaximine a été détectée dans la bile après cholécystectomie chez des patients avec une muqueuse gastro-intestinale intacte, indiquant une certaine excrétion biliaire de la rifaximine absorbée systémiquement.

### **Populations et conditions spéciales**

**Insuffisance hépatique** : L'exposition systémique à la rifaximine était augmentée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique par rapport aux sujets sains. Lorsque les paramètres pharmacocinétiques ont été analysés en fonction de la classe Child-Pugh A, B et C, l'AUC<sub>T</sub> moyenne était respectivement 10, 13 et 20 fois plus élevée que chez les sujets sains. (Voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique.)

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

## **11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Entreposer ZAXINE à température ambiante (15°C à 30°C).
- Garder le récipient bien fermé.
- Éloigner de la chaleur et de la lumière directe.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Principe actif

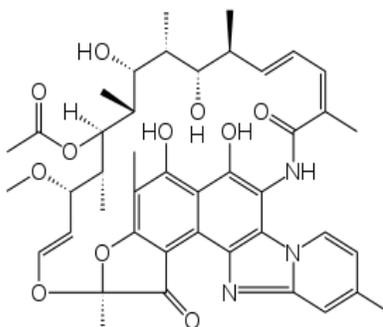
Dénomination commune : Rifaximine

Dénomination chimique : (2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26S,27S,28E)-5,6,21,23,25-pentahydroxy-27-methoxy-2,4,11,16,20,22,24,26-octaméthyl-2,7-(époxy-pentadéca-[1,11,13]trienimino)benzofuro[4,5-e]pyrido[1,2- $\alpha$ ]-benzimidazole-1,15(2H)-dione,25-acétate

Formule moléculaire :  $C_{43}H_{51}N_3O_{11}$

masse moléculaire : 785.9

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : 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 pKa de 6,77. Le coefficient de partition (n-octanol-eau) est de 2,76.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques des études

Encéphalopathie hépatique (EH) La sécurité et l'efficacité de ZAXINE (rifaximine) 550 mg deux fois par jour chez les patients adultes en rémission de l'EH manifeste ont été évaluées dans un essai randomisé en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlé multicentrique d'une durée de six mois, et dans une étude à long terme multicentrique, en ouvert. Les caractéristiques démographiques de l'étude et la conception de l'essai sont résumées dans le Tableau 9.

**Tableau 9 : Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques de prévention de la récurrence de l'EH manifeste chez les patients âgés de ≥18 ans.**

Étude #	Conception de l'essai	Dosage, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (N = nombre)	Âge moyen (Limite)	Genre
RFHE3001 (Essai pivot - Sécurité et efficacité)	Randomisé contrôlé par placebo, en double insu, multicentrique (États-Unis, Canada, Russie)	550 mg deux fois par jour, par voie orale, jusqu'à 6 mois Placebo deux fois par jour, jusqu'à 6 mois	N = 299 Rifaximine = 140 Placebo = 159	56 ans (21-82 ans)	61% mâle
RFHE3002 (Sécurité)	Étude d'ouverte, multicentrique (États-Unis, Canada, Russie). Étude d'extension de traitement	550 mg deux fois par jour, par voie orale, pendant au moins 24 mois	N = 322 Les sujets sous rifaximine (152 de l'étude 3001 [70 rifaximine et 82 placebo] et 170 nouveaux sujets)	57 ans (21-82 ans)	61 % mâle

Plus de 90 % des sujets des deux études ont reçu de la lactulose concomitante. Aucun patient n'a été inscrit avec un score MELD >25.

### Syndrome de l'intestin irritable avec diarrhée

L'efficacité de ZAXINE (rifaximine) 550 mg pour le traitement du SII-D a été établie dans 3 essais randomisés, multicentriques, en double aveugle, contrôlés par placebo, chez des patients adultes.

### Conception de TARGET 1 et TARGET 2

Les deux premiers essais, TARGET 1 et TARGET 2, étaient de conception identique. Dans ces essais, un total de 1258 patients répondant aux critères de Rome II pour le SII\* ont été randomisés pour recevoir ZAXINE 550 mg trois fois par jour (n=624) ou un placebo (n=634) pendant 14 jours, puis ont été suivis pendant une période de traitement sans médicament de 10 semaines. Les critères de Rome II catégorisent davantage les patients atteints du SII en 3 sous-types : SII à prédominance diarrhéique (SII-D), SII à prédominance constipée (SII-C), ou SII alternant (habitudes intestinales alternant entre diarrhée et constipation). Les patients atteints à la fois de SII-D et de SII alternant ont été inclus dans TARGET 1 et TARGET 2. ZAXINE est recommandé pour une utilisation chez les patients atteints de SII-D.

\* Critères de Rome II : Au moins 12 semaines, qui ne doivent pas être consécutives, au cours des 12 derniers mois, de malaise abdominal ou de douleur ayant deux des trois caractéristiques suivantes : 1. Soulagée par la défécation ; et/ou 2. Début associé à un changement de fréquence des selles ; et/ou 3. Début associé à un changement de forme (aspect) des selles.

Symptômes qui soutiennent cumulativement le diagnostic du syndrome de l'intestin irritable : Fréquence anormale des selles (à des fins de recherche, "anormale" peut être définie comme plus de 3 selles par jour et moins de 3 selles par semaine) ; Forme anormale des selles (selles grumeleuses/dures ou liquides/watery) ; Passage anormal des selles (tension, urgence ou sensation d'évacuation incomplète) ; Passage de mucus ; Ballonnements ou sensation de distension abdominale.

### **TARGET 3 - Conception de l'étude**

TARGET 3 a évalué un traitement répété chez des adultes atteints de SII-D répondant aux critères de Rome III\*\* pendant jusqu'à 46 semaines. Un total de 2579 patients ont été inscrits pour recevoir ZAXINE en ouvert pendant 14 jours. Sur les 2438 patients évaluables, 1074 (44 %) ont répondu au traitement initial et ont été évalués pendant 22 semaines pour une réponse continue ou une récurrence des symptômes du SII. Un total de 636 patients ont présenté une récurrence des symptômes et ont été randomisés dans la phase en double-insu de l'étude. Ces patients étaient programmés pour recevoir ZAXINE 550 mg trois fois par jour (n=328) ou un placebo (n=308) pour deux cycles de traitement répété supplémentaires de 14 jours, séparés de 10 semaines.

\*\*Critères de Rome III : Douleur ou malaise abdominal récurrent (sensation inconfortable non décrite comme une douleur) au moins 3 jours par mois au cours des 3 derniers mois, associée à deux ou plus des éléments suivants : 1) amélioration avec la défécation ; 2) début associé à un changement de fréquence des selles ; 3) début associé à un changement de forme (aspect) des selles.

### **Démographie :**

La population atteinte de SII-D des trois études (TARGET 1, 2 et 3) avait un âge moyen de 47 ans (plage : 18 à 88 ans), dont environ 11 % des patients avaient  $\geq 65$  ans, 72 % étaient de sexe féminin et 88 % étaient blancs.

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

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

Les épisodes de EH manifeste sont survenus chez 31 des 140 sujets (22 %) du groupe ZAXINE et chez 73 des 159 sujets (46 %) du groupe placebo au cours de la période de traitement de 6 mois. ZAXINE a réduit de manière significative le risque de survenue d'une EH manifeste de 58 % ( $p < 0,0001$ ) au cours de la période de traitement de 6 mois.

Un critère d'évaluation secondaire clé comprenait le temps jusqu'à la première hospitalisation liée à la EH. Des hospitalisations liées à la EH (hospitalisations résultant directement de la EH, ou hospitalisations compliquées par la EH) ont été

rapportées pour 19 des 140 sujets (14 %) et 36 des 159 sujets (23 %) dans les groupes ZAXINE et placebo, respectivement. ZAXINE a réduit de manière significative le risque d'hospitalisations liées à la EH manifeste de 50 % ( $p < 0,0129$ ) au cours de la période de traitement de 6 mois (voir Tableau 10).

### Résultats de l'étude RFHE3002 :

Dans cette étude ouverte, 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 les épisodes de EH manifeste et la réduction de la charge hospitalière. Les profils de temps jusqu'à la première apparition d'un épisode de EH manifeste ont démontré le maintien à long terme de la rémission chez les nouveaux sujets ZAXINE dans RFHE3002 (y compris les sujets du groupe placebo de RFHE3001) et les sujets ZAXINE continus dans RFHE3002 (c'est-à-dire les sujets ZAXINE de continuité de RFHE3001) (voir Tableau 10).

**Tableau 10 : Taux d'hospitalisations liées à la HE et toutes causes confondues**

Taux d'hospitalisation	Placebo historique (RFHE3001) n=159	Rifaximine historique (RFHE3001) n=140	Rifaximine nouveau (RFHE3002) n=252	totale Rifaximine (RFHE3001 + RFHE3002) n=392
Taux d'hospitalisation (événements/PEP)	0.72	0.30*	0.23	0.21
Taux d'hospitalisation toutes causes confondues (événements/PEP)	1.30	0.92	0.44	0.45

Taux d'hospitalisations liées à l'encéphalopathie hépatique (EH) et toutes causes confondues pour les populations sous rifaximine totale et nouvelle rifaximine dans l'OLM comparées aux patients recevant un placebo historique ou de la rifaximine dans l'essai clinique randomisé de 6 mois (RFHE3001). \* $p < 0,0001$  vs placebo. La population intégrée sous rifaximine totale comprend 70 patients du groupe de traitement dans RFHE3001, 70 patients du groupe de traitement dans RFHE3001 qui sont passés à RFHE3002, 82 patients du groupe placebo qui sont passés à la rifaximine dans RFHE3002 et 170 nouveaux patients inscrits dans RFHE3002.

### Résultats de l'étude TARGET 1 et TARGET 2 :

TARGET 1 et TARGET 2 ont inclus 1 258 patients atteints du SII-D (309 ZAXINE, 314 placebo) et (315 ZAXINE, 320 placebo). Le critère d'évaluation principal pour les deux essais était la proportion de patients ayant obtenu un soulagement adéquat des signes et symptômes du SII pendant au moins 2 des 4 semaines suivant le mois suivant 14 jours de traitement. Un soulagement adéquat a été défini comme une réponse "oui" à la question hebdomadaire d'évaluation globale du sujet (EGS) suivante : "En ce qui concerne vos symptômes du SII, par rapport à ce que vous ressentiez avant de commencer le médicament de l'étude, avez-vous, au cours des 7 derniers jours, ressenti un soulagement adéquat de vos symptômes du SII ? [Oui/Non]."

Un soulagement adéquat des symptômes du SII a été ressenti par un plus grand nombre de patients recevant ZAXINE que ceux recevant un placebo pendant le mois suivant 2 semaines de traitement (Résultats hebdomadaires SGA-SII : 41 % contre 31 %,  $p = 0,0125$  ; 41 % contre 32 %,  $p = 0,0263$  (voir Tableau 11).

**Tableau 11 : Soulagement adéquat des symptômes du SII pendant le mois suivant deux semaines de traitement**

Endpoint	TARGET 1			TARGET 2		
	ZAXINE n=309 n (%)	Placebo n=314 n (%)	Traitement Différence (95% CI <sup>a</sup> )	ZAXINE n=315 n (%)	Placebo n=320 n (%)	Traitement Différence (95% CI <sup>a</sup> )
Soulagement adéquat des symptômes du SII <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  $p$  pour le critère d'évaluation principal de TARGET 1 et de TARGET 2 était  $< 0,05$ .

Les essais ont examiné un critère d'évaluation composite qui définissait les répondants en fonction des mesures de la douleur abdominale liée au SII et de la consistance des selles. Les patients étaient des répondants mensuels s'ils satisfaisaient aux deux critères suivants :

- avaient une diminution  $\geq 30$  % par rapport à la valeur initiale de la douleur abdominale pendant  $\geq 2$  semaines au cours du mois suivant 2 semaines de traitement
- avaient un score moyen hebdomadaire de consistance des selles  $< 4$  (selles molles) pendant  $\geq 2$  semaines au cours du mois suivant 2 semaines de traitement

Plus de patients recevant ZAXINE étaient des répondants mensuels pour la douleur abdominale et la consistance des selles dans TARGET 1 et 2 (voir Tableau 12).

**Tableau 12 : Taux de réponse à l'efficacité dans TARGET 1 et 2 pendant le mois suivant deux semaines de traitement**

Endpoint	TARGET 1			TARGET 2		
	ZAXINE n=309 n (%)	Placebo n=314 n (%)	Traitement Différence (95% CI <sup>a</sup> )	ZAXINE n=315 n (%)	Placebo n=320 n (%)	Traitement Différence (95% CI <sup>a</sup> )
Répondants à la douleur abdominale et à 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%)
Répondants à la douleur abdominale <sup>c</sup>	159 (51)	132 (42)	9% (1.8%, 17.5%)	165 (52)	138 (43)	9% (1.5%, 17.0%)
Répondants à 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 pour le critère d'évaluation composite pour TARGET 1 et pour TARGET 2 était < 0,05 et < 0,01, respectivement. La valeur p pour TARGET 1 et pour TARGET 2 était < 0,02. La valeur p pour TARGET 1 et pour TARGET 2 était < 0,01

Le profil de sécurité pendant et après le traitement par la rifaximine 550 mg, trois fois par jour pendant 14 jours était comparable à celui observé avec le placebo dans les deux études. Une proportion similaire de sujets traités par la rifaximine et de sujets traités par placebo (55 % contre 55 % dans TARGET 1 et 54 % contre 52 % dans TARGET 2, respectivement) ont présenté des événements indésirables survenus pendant le traitement au cours de cette étude.

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

Dans TARGET 3, 2 579 patients étaient prévus pour recevoir une première cure de 14 jours de ZAXINE en libre accès, suivie de 4 semaines de suivi sans traitement. À la fin de la période de suivi, les patients ont été évalués pour leur réponse au traitement. Les patients étaient considérés comme des répondants s'ils satisfaisaient simultanément aux critères de réponse hebdomadaires pendant > 2 des 4 semaines après le traitement pour les éléments suivants :

- ≥ 30 % d'amélioration par rapport à la valeur de référence dans la moyenne hebdomadaire du score de la douleur abdominale, basée sur la question quotidienne : « En ce qui concerne vos symptômes spécifiques du SII de douleur abdominale, sur une échelle de 0 à 10, quelle a été votre pire douleur abdominale liée au SII au cours des dernières 24 heures ? 'Zéro' signifie que vous n'avez pas du tout de douleur ; 'Dix' signifie la pire douleur possible que vous puissiez imaginer ».
- au moins une réduction de 50 % du nombre de jours par semaine avec une consistance des selles quotidienne de type 6 ou 7 sur l'échelle de Bristol par rapport à la valeur de référence, où 6 = morceaux mousseux avec des bords irréguliers, des selles molles ; 7 = selles liquides, sans morceaux solides ; entièrement liquide.

Les répondeurs ont ensuite été suivis pour une récurrence de leurs symptômes liés au SII, tels que la douleur abdominale ou la consistance des selles molles/liquides, pendant une période allant jusqu'à 20 semaines sans traitement.

Lorsque les patients ont connu une récurrence de leurs symptômes de douleur abdominale ou de consistance des selles molles/liquides pendant 3 semaines sur une période glissante de 4 semaines, ils ont été randomisés dans la phase de traitement répétée en double aveugle et contrôlée par placebo. Parmi les 1 074 patients ayant répondu au traitement en ouvert avec ZAXINE, 382 ont connu une période d'inactivité ou de diminution des symptômes ne nécessitant pas de traitement répété au moment de leur arrêt, y compris les patients ayant complété les 22 semaines après le traitement initial avec ZAXINE.

Dans l'ensemble, 1 257 des 2 579 patients (49 %) étaient des non-répondeurs dans la phase en ouvert et, conformément au protocole de l'étude, ont été retirés de

l'étude. D'autres raisons d'arrêt incluent : demande du patient (5 %), patient perdu de vue (4 %), réaction indésirable (3 %) et autres (0,8 %).

Parmi les 2 438 patients évaluables, 1 074 (44 %) ont répondu au traitement initial avec une amélioration de la douleur abdominale et de la consistance des selles. Le taux de réponse pendant la phase en ouvert pour TARGET 3, évalué comme une amélioration de 30 % de la douleur abdominale et une amélioration de la consistance des selles, est similaire aux taux observés dans les études précédentes (TARGET 1 et 2) malgré une légère différence dans les définitions de répondeurs entre les études (voir Tableau 11).

Un total de 636 patients ont ensuite présenté une récurrence des signes et symptômes et ont été randomisés pour la phase de traitement répétée. Le délai médian de récurrence pour les patients ayant initialement répondu au traitement en ouvert avec ZAXINE était de 10 semaines (plage de 6 à 24 semaines).

Les groupes de traitement ZAXINE et placebo avaient des scores de symptômes du SII similaires au moment de la récurrence et de la randomisation pour la phase en double aveugle, mais les scores de symptômes étaient moins sévères qu'à l'entrée dans l'étude en ouvert.

Les patients étaient considérés comme ayant des signes et symptômes récurrents selon les critères suivants : retour de la douleur abdominale ou absence de consistance des selles pendant au moins 3 semaines au cours d'une période de suivi de 4 semaines. Le critère principal dans la partie en double aveugle et contrôlée par placebo de l'essai était la proportion de patients qui étaient répondeurs au traitement répété à la fois pour la douleur abdominale liée au SII et la consistance des selles, comme défini ci-dessus, au cours des 4 semaines suivant le premier traitement répété avec ZAXINE. L'analyse principale a été effectuée en utilisant la méthode d'analyse du pire cas où les patients avec moins de 4 jours d'entrées dans le journal pour une semaine donnée sont considérés comme non-répondeurs pour cette semaine.

Plus de patients recevant le ZAXINE étaient des répondeurs mensuels pour la douleur abdominale et la consistance des selles dans l'analyse primaire de TARGET 3 (voir Tableau 13).

**Tableau 13 :** Taux de répondeurs à l'efficacité dans TARGET 3 pour une semaine donnée pendant au moins 2 semaines au cours des semaines 3 à 6 de la phase en double aveugle et de la première répétition du traitement (analyse du pire cas)

Type de répondeurs	Placebo (n=308) n (%)	ZAXINE (n=328) n (%)	Différence de traitement (95% CI <sup>a</sup> )
Répondeur combiné <sup>b</sup> : Répondeurs à la douleur abdominale et à la consistance des selles	77 (25)	107 (33)	8% (0.6%, 14.6%)
Répondeurs à la douleur <sup>d</sup> abdominale (réduction de plus de 30 % de la douleur abdominale)	130 (42)	166 (51)	8% (0.7%, 16.1%)

Répondeurs à la consistance des selles (réduction de plus de 50 % par rapport à la valeur de référence dans les jours par semaine avec des selles molles ou liquides)	111 (36)	138 (42)	6% (-1.5%, 13.6%)
---	-------------	-------------	----------------------

<sup>a</sup> Des intervalles de confiance ont été dérivés sur la base du test CMH en ajustant pour le centre et le temps de récurrence des patients lors de la phase de maintenance.

<sup>b</sup> Le critère principal.

<sup>c</sup> Les sujets étaient des répondeurs à la douleur abdominale liée au SII et à la consistance des selles s'ils étaient à la fois des répondeurs hebdomadaires à la douleur abdominale liée au SII et des répondeurs hebdomadaires à la consistance des selles pour au moins 2 semaines au cours des semaines 3 à 6 de la première phase de traitement répété en double aveugle. Un répondeur hebdomadaire à la douleur abdominale liée au SII était défini comme une amélioration de 30 % ou plus par rapport à la valeur de référence dans le score moyen hebdomadaire de la douleur abdominale. Un répondeur hebdomadaire à la consistance des selles était défini comme une réduction de 50 % ou plus du nombre de jours par semaine avec une consistance des selles de type 6 ou 7 par rapport à la valeur de référence. La valeur de p pour ce critère composite était < 0,05.

<sup>d</sup> La valeur de p pour les répondeurs était < 0,05.

Trente-six des 308 (11,7 %) patients sous placebo et 56 des 328 (17,1 %) patients traités par ZAXINE ont répondu au premier traitement répété et n'ont pas présenté de récurrence de signes et symptômes pendant la période de suivi sans traitement (10 semaines après le premier traitement répété, valeur de p < 0,05). La différence du taux de réponse était de 5,4 % avec un intervalle de confiance à 95 % (1,2 % à 11,6 %).

Le profil de sécurité global pendant et après le traitement et le traitement répété avec le rifaximine 550 mg, trois fois par jour chez les sujets atteints de SII-D était conforme à la population étudiée, était comparable à celui observé avec le placebo dans la phase de traitement répété en double aveugle et était comparable à celui observé après un traitement à la rifaximine de 14 jours au cours de la phase en ouvert et dans les études précédentes de phase 3 (TARGET 1 et 2).

Les résultats des tests de culture et de sensibilité ne montrent aucune preuve de développement d'une résistance bactérienne cliniquement significative. Il n'y avait également aucune résistance croisée à la rifaximine vis-à-vis des antibiotiques non rifamycines en réponse au traitement à la rifaximine dans les isolats provenant de cultures de selles ou d'écouvillons cutanés. De manière importante, les cures de traitement répété à la 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* ont été identifiés dans des échantillons de selles à un taux conforme aux rapports de la littérature sur les porteurs asymptomatiques dans la population générale, et aucun de ces isolats n'a montré de résistance à la rifaximine.

## 15. MICROBIOLOGIE

### Spectre d'activité

Le rifaximine présente un large spectre antimicrobien.

### Développement de la résistance

La rifaximine est un analogue structural de la rifampicine. Les organismes présentant des valeurs élevées de concentration minimale inhibitrice (CMI) pour la rifaximine ont

également des valeurs élevées de CMI contre la rifampicine. La résistance croisée entre la rifaximine et d'autres classes d'antimicrobiens n'a pas été étudiée.

*Escherichia coli* a été montré pour développer une résistance à la rifaximine in vitro. Cependant, la signification clinique d'un tel effet n'a pas été étudiée.

## **16. TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE**

Des études de toxicité après dose unique, de toxicité après doses répétées, de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité de la reproduction ont été menées pour étudier la toxicité de la rifaximine.

### **Dose unique**

Des doses uniques orales allant jusqu'à 2000 mg/kg de rifaximine n'étaient pas toxiques pour les souris et les rats.

### **Répétition de la dose**

L'administration orale de rifaximine pendant 3 à 6 mois a entraîné une prolifération hépatique du tissu conjonctif chez les rats (50 mg/kg/jour) et une dégénérescence graisseuse du foie chez les chiens (100 mg/kg/jour). Cependant, les taux plasmatiques du médicament n'ont pas été mesurés dans ces études. La rifaximine a été étudiée à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour chez les rats pendant 6 mois et 1000 mg/kg/jour chez les chiens pendant 9 mois, et aucun signe d'hépatotoxicité n'a été observé. Les valeurs maximales d'aire sous la courbe (ASC) plasmatique de 0 à 8 heures des études de toxicité chez le rat pendant 6 mois et chez le chien pendant 9 mois (plage : 42-127 ng•h/mL) étaient inférieures aux valeurs maximales d'ASC plasmatique de 0 à 8 heures chez les patients cirrhotiques (plage : 19-306 ng•h/mL).

L'administration orale répétée de rifaximine à 1000 mg/kg/jour pendant 39 semaines n'était pas toxique pour le chien. Pour obtenir des expositions plus élevées à la rifaximine, les chiens ont reçu 1000 mg/kg/jour de la forme amorphe de rifaximine par voie orale. Le taux et l'ampleur de l'exposition systémique à la forme amorphe de rifaximine étaient d'environ 90 fois supérieurs à ceux observés chez les chiens recevant la rifaximine alpha. À la semaine 26, à l'exception des selles/pelage de couleur orange et de l'atrophie/involution thymique non spécifique induite par le stress, aucun changement clinique, pathologique ou histopathologique cohérent attribuable à la rifaximine amorphe n'a été observé chez ces chiens.

### **Génotoxicité**

La rifaximine n'a pas montré de signes d'activité mutagène dans une batterie standard incluant des tests de mutation génique bactérienne et de levure, un test de mutation génique CHO/HGPRT mammalien, un test d'aberration chromosomique avec des lymphocytes humains, et des tests in vivo, par exemple, un test de micronoyaux dans la moelle osseuse de rat. La rifaximine n'induit pas de synthèse non programmée de l'ADN dans les hépatocytes primaires de rat et de synthèse non programmée de l'ADN dans les hépatocytes de rat après un traitement in vivo.

### **Cancérogénicité**

Les schwannomes malins du cœur étaient significativement augmentés chez les rats mâles Crl: CD qui ont reçu de la rifaximine par gavage oral pendant deux ans à des doses de 150 à 250 mg/kg/jour (doses équivalentes à 1,3 à 2,2 fois la dose recommandée, sur la base de comparaisons de surface corporelle relative). Il n'y avait pas d'augmentation des tumeurs chez les souris Tg.ras H2 traitées par voie orale avec de la rifaximine

pendant 26 semaines à des doses de 150 à 2000 mg/kg/jour (doses équivalentes à 0,7 à 9 fois la dose quotidienne recommandée, sur la base de comparaisons de surface corporelle relative).

### **Toxicité reproductive et fertilité**

Dans une étude du développement embryonnaire et fœtal chez le rat, un léger retard transitoire de l'ossification n'affectant pas le développement normal de la progéniture a été observé à 300 mg/kg/jour (équivalent à 2,6 fois la dose clinique pour l'encéphalopathie hépatique, et environ 1,8 fois la dose recommandée pour le SII-D (1650 mg par jour), ajustée selon la surface corporelle). Chez le lapin, après l'administration orale de rifaximine pendant la gestation, une augmentation de l'incidence des variations squelettiques a été observée (à des doses similaires à la dose clinique). La signification clinique de ces résultats n'est pas connue. Dans une autre étude chez des lapines gestantes du 6<sup>e</sup> au 19<sup>e</sup> jour de gestation après l'administration orale de rifaximine 62,5-1000 mg/kg/jour pendant 14 jours, les concentrations tissulaires de rifaximine ont été évaluées dans le cerveau et le foie fœtaux et adultes, et dans le placenta. Chez les lapines gestantes traitées par rifaximine à 250 et 1000 mg/kg/jour, une exposition minimale de la rifaximine au fœtus a été démontrée.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### PrZAXINE

#### Comprimés de Rifaximine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ZAXINE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ZAXINE**

#### **Pourquoi ZAXINE est-il utilisé?**

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

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

**ZAXINE** est utilisé pour aider à prévenir les épisodes récurrents d'une affection appelée encéphalopathie hépatique (EH) chez les adultes. **ZAXINE** peut être utilisé avec du lactulose. Votre professionnel de la santé décidera si vous devez prendre **ZAXINE** avec du lactulose.

Les médicaments antibactériens comme **ZAXINE** ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales telles que le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux tôt pendant le traitement, **ZAXINE** doit être pris exactement comme indiqué. Une utilisation incorrecte ou excessive de **ZAXINE** pourrait favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par **ZAXINE** (résistance). Cela signifie que **ZAXINE** pourrait ne pas fonctionner pour vous à l'avenir. Ne partagez pas votre médicament.

#### **Comment fonctionne ZAXINE ?**

##### **Encéphalopathie hépatique**

Les bactéries dans l'intestin libèrent des toxines dans le sang. On pense que **ZAXINE** agit en réduisant la production de ces toxines.

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

**ZAXINE** agit en réduisant la quantité de bactéries et de produits bactériens dans l'intestin. Cela peut aider avec les symptômes les plus courants du SII-D. Ces symptômes comprennent les ballonnements, les douleurs abdominales et la diarrhée.

#### **Quels sont les ingrédients dans ZAXINE?**

Ingrédient médicamenteux : Rifaximine

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

**ZAXINE est disponible sous forme posologique suivante :**

Comprimés : 550 mg

**Ne prenez pas ZAXINE si :**

- Si vous êtes allergique à la substance active rifaximine, aux agents antibactériens de la rifamycine, ou à l'un des autres ingrédients de **ZAXINE** (voir la liste des ingrédients non médicinaux).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ZAXINE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- avez des problèmes hépatiques graves, y compris la cirrhose.
- avez des allergies à ce médicament ou à ses composants.
- êtes enceinte ou pensez l'être. Demandez conseil à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre professionnel de la santé peut discuter avec vous des risques et des bénéfices associés.
- allaitez. Demandez conseil à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament. On ne sait pas si **ZAXINE** passe dans le lait maternel.
- avez une obstruction intestinale

ZAXINE ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.**

**Les éléments suivants peuvent interagir avec ZAXINE:**

- Cyclosporine - un médicament utilisé pour traiter le rejet d'organe après une greffe
- Warfarine - un médicament utilisé pour traiter et prévenir les caillots sanguins.
- Contraceptifs oraux - un médicament utilisé pour la prévention de la grossesse.

**Comment prendre ZAXINE**

- ZAXINE peut être pris avec ou sans nourriture.
- Les comprimés de **ZAXINE** doivent être avalés entiers avec beaucoup d'eau. Ne pas écraser les comprimés.
- Bien que vous puissiez vous sentir mieux tôt pendant le traitement, **ZAXINE** doit être utilisé exactement comme indiqué.
- Ne pas utiliser de façon abusive ou excessive **ZAXINE**.
- Ne partagez pas votre médicament.

**Dose habituelle**

**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. Si vos symptômes reviennent, votre médecin peut envisager un nouveau traitement au besoin.

**Surdose :**

Si vous pensez avoir pris trop de **ZAXINE**, ou si une personne dont vous vous occupez a pris trop de **ZAXINE**, contactez immédiatement un professionnel de la santé, un service des urgences hospitalières ou un centre antipoison régional, même s'il n'y a aucun symptôme.

**Dose oubliée**

- Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que possible. Cependant, si l'heure de la prochaine dose est presque arrivée, ne prenez pas de dose supplémentaire et reprenez votre programme de dosage régulier.
- Si vous prenez **ZAXINE** pour l'encéphalopathie hépatique:

**Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de ZAXINE ?**

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez avoir en prenant **ZAXINE**. Si vous ressentez des effets secondaires non répertoriés ici, informez-en votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde ne les ressente pas. Les effets indésirables les plus courants signalés avec **ZAXINE** sont :

- Diarrhée
- Nausées
- Vomissements
- Douleurs abdominales ou ballonnements
- Spasmes musculaires
- Étourdissements ou instabilité
- Maux de tête
- Démangeaisons
- Éruption cutanée
- Fièvre
- Essoufflement
- Douleurs articulaires
- Gonflement des jambes

**ZAXINE** peut entraîner une coloration rougeâtre de l'urine, des larmes et de la transpiration.

**ZAXINE** peut provoquer des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre professionnel de la santé décidera du moment où effectuer les tests sanguins et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>RARE</b>			
<b>Colite à Clostridium difficile (inflammation de l'intestin) :</b> diarrhée sévère (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, douleur abdominale ou sensibilité abdominale.		√	
<b>INCONNU</b>			
<b>Réaction allergique :</b> éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
<b>Réactions cutanées graves chez les patients atteints de cirrhose (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique) :</b> réactions potentiellement mortelles avec des symptômes pseudo-grippaux et une éruption cutanée douloureuse touchant la peau, la bouche, les yeux et les organes génitaux.			√

Si vous avez un symptôme ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici ou qui devient assez grave pour interférer avec vos activités quotidiennes, informez votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;
- ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*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.*

### **Entreposage :**

- Conservez à la température ambiante (15 à 30 °C).
- Gardez le contenant bien fermé.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- Gardez à l'écart de la chaleur et de la lumière directe.

### **Pour en savoir davantage au sujet de ZAXINE :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.bauschhealth.ca](http://www.bauschhealth.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-4261.

Sous licence de : Alfasigma S.p.A.

Distribué par :  
Lupin Pharma Canada Limited  
Montréal, QC, H2L 4P9

Fabriqué pour :  
Salix Pharmaceuticals, Inc.  
Bridgewater, NJ 08807 USA

Dernière révision : 22 décembre 2023