

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TIXTELLER 550 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 550 mg di rifaximina.

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore rosa, di forma ovale, biconvessa, di dimensioni 10 mm x 19 mm, con "RX" impresso su un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

TIXTELLER è indicato per la riduzione delle recidive di episodi di encefalopatia epatica conclamata in pazienti di età  $\geq 18$  anni (vedere paragrafo 5.1).

Si devono tenere in considerazione le Linee-guida ufficiali sull'uso corretto degli agenti antibatterici.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Dose raccomandata: 550 mg due volte al giorno come trattamento a lungo termine per la riduzione delle recidive di episodi di encefalopatia epatica conclamata (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).

Nel principale studio registrativo, il 91% dei pazienti ha assunto in concomitanza lattulosio (vedere anche il paragrafo 5.1).

TIXTELLER può essere somministrato con o senza cibo.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di TIXTELLER nei pazienti pediatrici (di età inferiore a 18 anni) non sono state stabilite.

#### *Popolazione anziana*

Non sono necessari aggiustamenti della dose perché i dati di sicurezza e di efficacia di TIXTELLER non hanno evidenziato differenze tra la popolazione anziana e i pazienti più giovani.

#### *Compromissione epatica*

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

#### *Compromissione renale*

Sebbene non siano previste modifiche della dose, occorre cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 5.2).

### Modo di somministrazione

Il medicinale deve essere assunto per via orale, con un bicchiere d'acqua.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità alla rifaximina, ai derivati della rifamicina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Casi di occlusione intestinale.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Casi di diarrea da *Clostridium difficile* (CDAD) sono stati segnalati in associazione all'uso di quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusa la rifaximina. Non si può escludere una possibile associazione tra il trattamento con la rifaximina, la CDAD e la colite pseudomembranosa (PMC).

A causa della mancanza di dati e della possibile grave alterazione della flora intestinale con conseguenze sconosciute, la somministrazione concomitante della rifaximina con altre rifamicine non è raccomandata.

I pazienti devono essere informati che, malgrado il trascurabile assorbimento del farmaco (inferiore all'1%), la rifaximina, come tutti i derivati della rifamicina, può provocare una colorazione rossastra delle urine.

Compromissione epatica: usare con cautela nei pazienti con grave compromissione epatica (classe Child-Pugh C) e nei pazienti con punteggio MELD (Model for End-Stage Liver Disease) > 25 (vedere paragrafo 5.2).

Si consiglia cautela nel caso in cui sia richiesto l'uso contemporaneo di rifaximina e di un inibitore della glicoproteina P, come la ciclosporina (vedere paragrafo 4.5).

In pazienti in trattamento con warfarin che assumevano rifaximina sono stati segnalati sia aumenti che riduzioni dei valori del rapporto internazionale normalizzato -INR- (in alcuni casi associati a sanguinamento). Nel caso in cui fosse necessaria la co-somministrazione, l'INR deve essere attentamente monitorato nel momento in cui il trattamento con rifaximina viene iniziato o sospeso. Possono essere necessari aggiustamenti della dose degli anticoagulanti orali per mantenere il livello di anticoagulazione desiderato (vedere paragrafo 4.5).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non vi è esperienza di somministrazione di rifaximina a soggetti in terapia con un altro agente antibatterico a base di rifamicina per il trattamento di un'infezione batterica sistemica.

I dati *in vitro* dimostrano che la rifaximina non inibisce gli isoenzimi del principale citocromo P-450 (CYP) responsabili del metabolismo dei farmaci (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, e 3A4). Negli studi di induzione *in vitro*, la rifaximina non è risultata essere un induttore del CYP1A2 e CYP2B6 ma un debole induttore del CYP3A4.

In soggetti sani, gli studi clinici di interazione farmaco-farmaco hanno dimostrato che la rifaximina non altera in misura significativa la farmacocinetica dei substrati del CYP3A4. Tuttavia, in pazienti con funzionalità epatica compromessa non è possibile escludere che rifaximina, a causa della maggiore esposizione sistemica rispetto ai soggetti sani, possa ridurre l'esposizione ai substrati del CYP3A4 (p.es. warfarin, antiepilettici, antiaritmici, contraccettivi orali) qualora somministrati contemporaneamente.

In pazienti in trattamento con warfarin che assumevano rifaximina sono stati segnalati sia aumenti che riduzioni dei valori del rapporto internazionale normalizzato (INR). Nel caso in cui fosse necessaria la co-somministrazione, l'INR deve essere attentamente monitorato nel momento in cui il trattamento con rifaximina viene iniziato o sospeso. Possono essere necessari aggiustamenti della dose degli anticoagulanti orali.

Uno studio *in vitro* ha evidenziato che la rifaximina è un substrato moderato della glicoproteina P (P-gp) ed è metabolizzato dal CYP3A4. Non è noto se l'assunzione concomitante di farmaci inibitori del CYP3A4 possa aumentare l'esposizione sistemica alla rifaximina.

In soggetti sani, la somministrazione concomitante di una singola dose di ciclosporina (600 mg), un potente inibitore della glicoproteina P, con una singola dose di rifaximina (550 mg) ha determinato incrementi corrispondenti a 83 e 124 volte il valore medio di  $C_{max}$  di rifaximina e  $AUC_{\infty}$ . Il significato clinico di questo incremento di esposizione sistemica non è noto.

Il potenziale di interazione con altri farmaci a livello dei trasportatori è stato valutato *in vitro*. Questi studi suggeriscono che è improbabile un'interazione clinica tra la rifaximina e altri composti soggetti a efflusso tramite la P-gp e altre proteine di trasporto (MRP2, MRP4, BCRP e BSEP).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non sono disponibili o sono limitati i dati relativi all'uso di rifaximina in donne in stato di gravidanza. Gli studi sugli animali evidenziano effetti transitori sull'ossificazione e variazioni scheletriche nel feto (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, l'uso della rifaximina non è raccomandato durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se la rifaximina e i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. Non è possibile escludere un rischio per i neonati allattati al seno.

La decisione di interrompere l'allattamento al seno o di interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con la rifaximina deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

##### Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità maschile e femminile.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

In studi clinici controllati sono stati segnalati casi di capogiro. Tuttavia, la rifaximina ha una influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Studi clinici:

La sicurezza della rifaximina in pazienti in remissione da encefalopatia epatica (EE) è stata valutata nell'ambito di due studi, uno studio di fase 3 randomizzato, in doppio-cieco, controllato verso placebo (RFHE3001) e uno studio in aperto a lungo termine (RFHE3002).

Nello studio RFHE3001 140 pazienti trattati con la rifaximina (alla dose di 550 mg due volte al giorno per 6 mesi) sono stati confrontati con 159 pazienti trattati con placebo, mentre nello studio RFHE3002 322 pazienti, di cui 152 provenienti dallo studio RFHE3001, sono stati trattati con la rifaximina 550 mg due volte al giorno per 12 mesi (66% dei pazienti) e per 24 mesi (39% dei pazienti), per un'esposizione mediana di 512,5 giorni.

Inoltre, in tre studi di supporto 152 pazienti con encefalopatia epatica hanno ricevuto dosi di rifaximina comprese tra 600 mg e 2.400 mg al giorno fino a un massimo di 14 giorni.

Nella tabella sottostante sono riportate tutte le reazioni avverse che si sono verificate in pazienti trattati con la rifaximina con un'incidenza  $\geq 5\%$  e superiore ( $\geq 1\%$ ) a quella osservata nei pazienti trattati con placebo nell'ambito dello studio RFHE3001.

**Tabella 1:** Reazioni avverse che si sono verificate in  $\geq 5\%$  dei pazienti trattati con la rifaximina e con un'incidenza superiore rispetto al placebo nello studio RFHE3001

<i>Classe sistemico-organica MedDRA</i>	<b>Evento</b>	<b>Placebo N=159</b>		<b>Rifaximina N= 140</b>	
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Anemia	6	3,8	11	7,9
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Ascite	15	9,4	16	11,4
	Nausea	21	13,2	20	14,3
	Dolore addominale superiore	8	5,0	9	6,4
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Edema periferico	13	8,2	21	15,0
	Piressia	5	3,1	9	6,4
<b>Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</b>	Spasmi muscolari	11	6,9	13	9,3
	Artralgia	4	2,5	9	6,4
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Capogiri	13	8,2	18	12,9
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Depressione	8	5,0	10	7,1
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dispnea	7	4,4	9	6,4
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Prurito	10	6,3	13	9,3
	Eruzione cutanea	6	3,8	7	5,0

La tabella 2 riporta le reazioni avverse osservate nello studio controllato verso placebo RFHE3001, nello studio a lungo termine RFHE3002 e dalla esperienza post-marketing, suddivise in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e in base alla frequenza.

Le categorie di frequenza sono definite in base alla convenzione seguente:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 2:** Reazioni avverse suddivise in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e in base alla frequenza.

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Comune	Non comune	Raro	Non nota
<b>Infezioni e infestazioni</b>		Infezioni da Clostridi, infezioni delle vie urinarie, candidiasi	Polmonite, cellulite, infezioni delle vie respiratorie superiori, rinite	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Anemia		Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				Reazioni anafilattiche, angioedemi, ipersensibilità
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Anoressia, iperpotassiemia	Disidratazione	
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Depressione	Stato confusionale, ansia, ipersonnia, insonnia		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Capogiri, mal di testa	Disturbi dell'equilibrio, amnesia, convulsioni, disturbi dell'attenzione, ipoestesia, compromissione della memoria		
<b>Patologie vascolari</b>		Vampate di calore	Iperensione, ipotensione	Pre-sincope, sincope
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dispnea	Versamento pleurico	Malattia polmonare cronica ostruttiva	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Dolore addominale superiore, distensione dell'addome,	Dolore addominale, emorragia da varici esofagee, bocca secca, disturbi allo stomaco	Stipsi	

<b>Classificazione per sistemi e organi MedDRA</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Non nota</b>
	diarrea, nausea, vomito, ascite			
<b>Patologie epatobiliari</b>				Alterazioni dei test di funzionalità epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Eruzioni cutanee, prurito			Dermatite, eczema
<b>Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</b>	Spasmi muscolari, artralgia	Mialgia	Dolore alla schiena	
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Disuria, pollachiuria	Proteinuria	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Edema periferico	Edema, piressia	Astenia	
<b>Esami diagnostici</b>				Anomalie del rapporto internazionale normalizzato
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>		Cadute	Contusioni, dolore procedurale	

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

Negli studi clinici su pazienti con diarrea del viaggiatore sono state tollerate dosi fino a 1.800 mg/die senza segni clinici gravi. Anche in pazienti/soggetti con normale flora batterica la rifaximina a dosi fino a 2.400 mg/die per 7 giorni non ha causato sintomi clinici rilevanti correlati al dosaggio elevato.

In caso di sovradosaggio accidentale, si consigliano un trattamento sintomatico e una terapia di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

TIXTELLER contiene rifaximina (4-desossi-4'metil pirido (1',2'-1,2) imidazo (5,4-c) rifamicina SV) nella forma polimorfa  $\alpha$ .

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antimicrobici intestinali, antibiotici. Codice ATC: A07AA11.

### Meccanismo d'azione

La rifaximina è un antibatterico appartenente alla classe delle rifamicine che forma un legame irreversibile con la subunità beta dell'enzima RNA polimerasi DNA-dipendente del batterio e inibisce pertanto la sintesi dell'RNA batterico.

La rifaximina presenta un ampio spettro antibatterico nei confronti della maggior parte dei batteri gram-positivi e gram-negativi, aerobi e anaerobi, incluse le specie che producono ammoniaca. La rifaximina può inibire la divisione dei batteri che promuovono la deaminazione dell'urea, riducendo la produzione di ammoniaca e altri composti ritenuti importanti per la patogenesi dell'encefalopatia epatica.

### Meccanismo di resistenza

Lo sviluppo di resistenza alla rifaximina è rappresentato principalmente da un'alterazione cromosomica one-step reversibile nel gene *rpoB* che codifica l'RNA polimerasi del batterio.

Gli studi clinici sulle variazioni nella sensibilità della flora intestinale in pazienti con diarrea del viaggiatore non hanno rilevato l'insorgenza di organismi farmaco-resistenti gram-positivi (p.es. *enterococchi*) e gram-negativi (*E. coli*) durante un ciclo di trattamento con rifaximina della durata di 3 giorni.

Lo sviluppo di resistenza nella normale flora batterica intestinale è stato studiato con la somministrazione ripetuta di dosi elevate di rifaximina in volontari sani e pazienti con malattia infiammatoria intestinale. Si sono sviluppati ceppi resistenti alla rifaximina ma instabili, che non hanno colonizzato il tratto gastrointestinale o sostituito i ceppi sensibili alla rifaximina. Con l'interruzione del trattamento i ceppi resistenti sono scomparsi rapidamente.

Dati clinici e sperimentali suggeriscono che il trattamento con la rifaximina in pazienti portatori di *Mycobacterium tuberculosis* o *Neisseria meningitidis* non seleziona resistenti alla rifampicina.

### Sensibilità

La rifaximina è un agente antibatterico che non viene assorbito. Non è possibile utilizzare test di sensibilità *in vitro* per stabilire in modo affidabile la sensibilità o la resistenza batterica alla rifaximina. Attualmente non sono disponibili dati sufficienti a supportare la definizione di un breakpoint clinico per i test di sensibilità.

La rifaximina è stata testata *in vitro* su diversi patogeni, inclusi i batteri che producono ammoniaca come *Escherichia coli* spp, *Clostridium* spp, *Enterobacteriaceae* spp., *Bacteroides* spp. A causa del trascurabile assorbimento nel tratto gastro-intestinale, la rifaximina non è clinicamente efficace nei confronti dei patogeni invasivi, anche se questi batteri sono risultati sensibili *in vitro*.

### Efficacia clinica

L'efficacia e la sicurezza della rifaximina somministrata alla dose di 550 mg due volte al giorno a pazienti adulti in remissione da encefalopatia epatica sono state valutate nello studio RFHE3001 di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 6 mesi.

Duecentonovantanove (299) soggetti sono stati randomizzati al trattamento con la rifaximina 550 mg due volte al giorno (n=140) o il placebo (n=159) per 6 mesi. Nel principale studio registrativo, il 91%

dei soggetti di entrambi i gruppi ha ricevuto in concomitanza lattulosio. Non sono stati arruolati soggetti con punteggio MELD >25.

L'endpoint primario era rappresentato dal tempo trascorso dall'inizio del trattamento fino all'insorgenza del primo episodio di riacutizzazione di Encefalopatia Epatica conclamata durante il trattamento, in seguito al quale i pazienti dovevano uscire dallo studio. Trentuno soggetti su 140 (22%) del gruppo trattato con la rifaximina e 73 soggetti su 159 (46%) del gruppo trattato con il placebo hanno sviluppato un episodio di riacutizzazione di encefalopatia epatica conclamata nell'arco dei 6 mesi di studio. La rifaximina ha ridotto il rischio di riacutizzazione di encefalopatia epatica del 58% ( $p < 0,0001$ ) e il rischio di ospedalizzazione per encefalopatia epatica del 50% ( $p < 0,013$ ) rispetto al placebo.

La sicurezza e la tollerabilità a lungo termine della rifaximina 550 mg somministrata due volte al giorno per un periodo minimo di 24 mesi sono state valutate in 322 soggetti in remissione da encefalopatia epatica nell'ambito dello studio RFHE3002. Centocinquanta (152) soggetti provenivano dallo studio RFHE3001 (70 del gruppo trattato con la rifaximina e 82 del gruppo con il placebo), mentre 170 soggetti erano nuovi al trattamento. L'88% dei pazienti ha ricevuto in concomitanza lattulosio.

Il trattamento con la rifaximina per periodi fino a 24 mesi (studio di estensione in aperto RFHE3002) non ha determinato una perdita di effetto in termini di protezione dagli episodi di riacutizzazione di encefalopatia epatica conclamata e di riduzione dei casi di ospedalizzazione. L'analisi del tempo al primo episodio di riacutizzazione di encefalopatia epatica conclamata ha evidenziato il mantenimento a lungo termine della remissione in entrambi i gruppi di pazienti (quelli già in trattamento con la rifaximina e quelli nuovi al trattamento).

La terapia combinata con rifaximina e lattulosio ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa della mortalità nei pazienti con encefalopatia epatica rispetto al solo lattulosio in una revisione sistematica e meta-analisi di quattro studi randomizzati e tre studi osservazionali che hanno coinvolto 1822 pazienti (differenza di rischio (RD) -0.11, 95% IC da -0.19 a -0.03,  $P=0.009$ ). Ulteriori analisi di sensibilità hanno confermato questi risultati. In particolare, un'analisi aggregata di due studi randomizzati, che ha incluso 320 pazienti trattati per un massimo di 10 giorni e seguiti durante il ricovero, ha dimostrato una diminuzione statisticamente significativa della mortalità (RD -0.22, 95% IC - da 0.33 a -0.12,  $P < 0.0001$ ).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Studi di farmacocinetica nei ratti, nei cani e nell'uomo hanno evidenziato che dopo somministrazione orale la rifaximina nella forma polimorfa  $\alpha$  è scarsamente assorbita (inferiore all'1%). I livelli plasmatici di rifaximina in seguito alla somministrazione ripetuta di dosi terapeutiche a volontari sani e pazienti con mucosa intestinale danneggiata (malattia infiammatoria intestinale) sono risultati trascurabili (meno di 10 ng/mL). Nei pazienti con encefalopatia epatica trattati con la rifaximina 550 mg due volte al giorno l'esposizione media alla rifaximina è risultata di circa 12 volte superiore a quella osservata in volontari sani sottoposti allo stesso regime di trattamento. Un aumento non clinicamente significativo dell'assorbimento sistemico della rifaximina è stato osservato in seguito alla sua assunzione nei 30 minuti seguenti alla somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi.

### Distribuzione

Nell'uomo la rifaximina presenta un legame moderato con le proteine plasmatiche. *In vivo*, a seguito della somministrazione della rifaximina 550 mg, la media del legame proteico è risultato del 67,5% in soggetti sani e del 62% in pazienti con compromissione epatica.



### **Biotrasformazione**

L'analisi degli estratti fecali ha dimostrato che la rifaximina è presente come molecola intatta, il che significa che non viene degradata né metabolizzata durante il passaggio nel tratto gastrointestinale.

Uno studio con la rifaximina radiomarcata ha dimostrato un recupero urinario di rifaximina pari allo 0,025% della dose somministrata, mentre <0,01% della dose è stata recuperata sotto forma di 25-desacetil rifaximina, l'unico metabolita identificato nell'uomo.

### **Eliminazione**

Uno studio con la rifaximina radiomarcata ha indicato che <sup>14</sup>C-rifaximina è quasi esclusivamente e completamente escreta nelle feci (96,9 % della dose somministrata). Il recupero urinario di <sup>14</sup>C-rifaximina non supera lo 0,4% della dose somministrata.

### **Linearità/Non linearità**

Nell'uomo la percentuale e l'entità dell'esposizione sistemica alla rifaximina sono caratterizzati da una cinetica non lineare (dose-dipendente), coerente con la possibilità di un assorbimento limitato dalla percentuale di dissoluzione.

### **Popolazioni speciali**

#### *Compromissione renale*

Non sono disponibili dati clinici sull'uso della rifaximina in pazienti con compromissione della funzionalità renale.

#### *Compromissione epatica*

I dati clinici disponibili in pazienti con compromissione epatica hanno evidenziato un'esposizione sistemica superiore a quella osservata in soggetti sani. L'esposizione sistemica alla rifaximina è risultata rispettivamente pari a circa 10, 13 e 20 volte quella osservata in pazienti con compromissione epatica rispettivamente di grado lieve (Child-Pugh Classe A), moderato (Child-Pugh classe B) e grave (Child-Pugh Classe C) rispetto a quella riscontrata in volontari sani. La maggiore esposizione sistemica alla rifaximina in soggetti con compromissione epatica deve essere interpretata alla luce dell'azione locale della rifaximina nel tratto gastrointestinale e della sua bassa biodisponibilità sistemica oltre che sulla base dei dati di sicurezza disponibili in soggetti con cirrosi.

Pertanto, poiché la rifaximina esplica un'azione locale non è raccomandato un aggiustamento della dose.

#### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica della rifaximina non è stata studiata in pazienti pediatriche di qualsiasi età. La popolazione presa in esame sia nella riduzione delle recidive di encefalopatia epatica sia nel trattamento acuto dell'encefalopatia epatica ha incluso pazienti di età  $\geq 18$  anni.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

In uno studio sullo sviluppo embriofetale nei ratti, alla dose di 300 mg/kg/die (2,7 volte la dose clinica proposta per l'encefalopatia epatica corretta per l'area di superficie corporea) è stato osservato un lieve e transitorio ritardo nell'ossificazione che non ha compromesso il normale sviluppo della progenie. Nei conigli, in seguito alla somministrazione orale di rifaximina durante la gestazione, è stato riscontrato un aumento dell'incidenza di variazioni scheletriche (a dosi simili a quelle proposte negli studi clinici per l'encefalopatia epatica). La rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

Sodio amido glicolato tipo A

Glicerolo distearato

Silice colloidale anidra

Talco

Cellulosa microcristallina

Rivestimento della compressa (opadry oy-s-34907):

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Edetato bisodico

Glicole propilenico

Ferro ossido rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC-PE-PVDC/Alluminio in confezione da 14, 28, 42, 56 o 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Alfasigma S.p.A. – Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TIXTELLER 14 compresse 550 mg: AIC n. 041924010

TIXTELLER 28 compresse 550 mg: AIC n. 041924022

TIXTELLER 42 compresse 550 mg: AIC n. 041924034

TIXTELLER 56 compresse 550 mg: AIC n. 041924046

TIXTELLER 98 compresse 550 mg: AIC n. 041924059

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 18 Luglio 2013

Data rinnovo: 29 Novembre 2017

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

|

Agenzia Italiana del Farmaco