

处方信息要点

这些要点不包括安全有效地使用 XIFAXAN 所需的全部信息。请参见 XIFAXAN 的完整处方信息。

XIFAXAN® (利福昔明) 片剂, 供口服

美国初始批准时间: 2004 年

为了遏制耐药细菌的发展并维持 XIFAXAN 和其他抗菌药物的有效性, XIFAXAN 应仅用于治疗或预防经证实或极度疑似由细菌引起的感染。

适应症和用途

XIFAXAN 是利福霉素抗菌剂, 适用于:

- 治疗因大肠杆菌的非侵袭性菌株而罹患旅行者腹泻 (TD) 的成人和儿科患者 (≥12 岁) (1.1)
- 降低显性肝性脑病 (HE) 在成人患者中的复发风险 (1.2)
- 治疗成人罹患的腹泻型肠易激综合征 (IBS-D) (1.3)

使用限制

- TD: 请勿用于伴有发热或便血的腹泻患者, 或因大肠杆菌以外的病原体引起的腹泻 (1.1, 5.1)

用量和给药

病况	推荐的用量方案
TD (2.1)	每次 200 mg 片剂, 一日 3 次, 连服 3 日
HE (2.2)	每次 550 mg 片剂, 一日 2 次
IBS-D (2.3)	每次 550 mg 片剂, 一日 3 次, 连服 14 天出现复发的患者可再度采用相同方案最多治疗 2 次。

- XIFAXAN 可用食物送服, 也可单独服用 (2.4)

剂型和规格

200 mg 和 550 mg 片剂 (3)

禁忌症

对利福昔明、利福霉素抗菌剂或 XIFAXAN 中的任何成分有过敏史 (4)

警告和注意事项

- 并非由大肠杆菌引起的旅行者腹泻: XIFAXAN 对治疗伴有发热和/或便血的腹泻, 或因大肠杆菌以外的病原体引起的腹泻无效。如果腹泻症状加重或持续超过 24 至 48 小时, 请停止服用 XIFAXAN 并考虑替代抗生素治疗 (5.1)
- 艰难梭菌相关性腹泻: 评估治疗后是否出现腹泻或治疗期间腹泻是否未改善或加重 (5.2)
- 肝功能不全: 重度 (Child-Pugh C 级) 肝功能不全患者请慎用 (5.4, 8.7)
- 与 P-糖蛋白 (P-gp) 抑制剂 (如环孢菌素) 共同给药: 需要同时使用 XIFAXAN 和 P-糖蛋白抑制剂时应谨慎 (5.5, 7.1)

不良反应

最常见的不良反应:

- TD (≥2%): 头痛 (6.1)
- HE (≥10%): 外周性水肿、恶心、头晕、疲劳和腹水 (6.1)
- IBS-D (≥2%): ALT 升高、恶心 (6.1)

要报告疑似不良反应, 请致电 1-800-321-4576 联系 Salix Pharmaceuticals, 或者致电 1-800-FDA-1088 或访问 www.fda.gov/medwatch 联系 FDA。

药物相互作用

华法令: 监控 INR 和凝血酶原时间; 可能需要调整华法令的剂量以维持目标 INR 范围。(7.2)

特定人群用药

妊娠: 可能对胎儿造成伤害 (8.1)

请参见第 17 部分了解患者咨询信息。

修订日期: 10/2020

完整处方信息: 目录*

1 适应症和用途

- 1.1 旅行者腹泻
- 1.2 肝性脑病
- 1.3 腹泻型肠易激综合征

2 用量和给药

- 2.1 旅行者腹泻的用量
- 2.2 肝性脑病的用量
- 2.3 腹泻型肠易激综合征的用量
- 2.4 给药

3 剂型和规格

4 禁忌症

5 警告和注意事项

- 5.1 并非由大肠杆菌引起的旅行者腹泻
- 5.2 艰难梭菌相关性腹泻
- 5.3 耐药细菌的发展
- 5.4 重度 (Child-Pugh C 级) 肝功能不全
- 5.5 与 P-糖蛋白抑制剂共同给药

6 不良反应

- 6.1 临床试验经验
- 6.2 上市后经验

7 药物相互作用

- 7.1 P-糖蛋白抑制剂
- 7.2 华法令
- 7.3 CYP3A4 底物

8 特定人群用药

- 8.1 妊娠
- 8.2 哺乳
- 8.4 小儿用药
- 8.5 老人用药
- 8.6 肾损伤
- 8.7 肝功能不全

10 用药过量

11 说明

12 临床药理学

- 12.1 作用机理
- 12.3 药代动力学
- 12.4 微生物学

13 非临床毒理学

- 13.1 致癌、致突变、生育力受损

14 临床研究

- 14.1 旅行者腹泻
- 14.2 肝性脑病
- 14.3 腹泻型肠易激综合征

16 供应规格/贮藏和处理

17 患者咨询信息

*未列出完整处方信息中省略的章节或小节。

完整处方信息

1 适应症和用途

为了遏制耐药细菌的发展并维持 XIFAXAN 和其他抗菌药物的有效性, 将 XIFAXAN 用于治疗感染时, 应仅将其用于治疗或预防经证实或极度疑似由易感细菌引起的感染。提供了培养和药敏信息时, 则在选择或修改抗菌治疗时应考虑这些信息。如未提供此类信息, 则可借助当地流行病学和药敏模式, 根据经验选择治疗。

1.1 旅行者腹泻

XIFAXAN 可用于治疗因大肠杆菌的非侵袭性菌株而罹患旅行者腹泻 (TD) 的成人和儿科患者 (≥12 岁)。

使用限制

XIFAXAN 不应用于伴有发热或便血的腹泻患者, 或因大肠杆菌以外的病原体引起的腹泻 [见警告和注意事项 (5.1)、临床药理学 (12.4)、临床研究 (14.1)]。

1.2 肝性脑病

XIFAXAN 可用于降低显性肝性脑病 (HE) 在成人患者中的复发风险。

在针对 HE 开展的 XIFAXAN 试验中, 91% 的患者也在同时服用乳果糖。因此无法对那些未同时服用乳果糖的患者的疗效差异进行评估。

目前尚未在 MELD (终末期肝病模型) 评分 >25 的患者中开展 XIFAXAN 研究, 对照试验中仅有 8.6% 的患者的 MELD 评分高于 19。肝功能异常更严重的患者的系统暴露量有所增加 [见警告和注意事项 (5.4)、特定人群用药 (8.7)、临床药理学 (12.3)]。

1.3 腹泻型肠易激综合征

XIFAXAN 可用于治疗罹患腹泻型肠易激综合征 (IBS-D) 的成人患者。

2 用量和给药

2.1 旅行者腹泻的用量

XIFAXAN 的推荐剂量是每次口服 200 mg 片剂，每日三次，连服 3 日。

2.2 肝性脑病的用量

XIFAXAN 的推荐剂量是每次口服 550 mg 片剂，一日两次。

2.3 腹泻型肠易激综合征的用量

XIFAXAN 的推荐剂量是每次口服 550 mg 片剂，每日三次，连服 14 日。出现症状复发的患者可再度采用相同用量方案最多治疗两次。

2.4 给药

XIFAXAN 可用食物送服，也可单独服用[见临床药理学 (12.3)]。

3 剂型和规格

XIFAXAN 为两面微凸的粉红色片剂，可提供以下规格：

- 200 mg - 圆形片剂，一面刻有“Sx”，另一面是平的。
- 550 mg - 椭圆形片剂，一面刻有“rfx”，另一面是平的。

4 禁忌症

对利福昔明、任何利福霉素抗菌剂或 XIFAXAN 中的任何成分过敏的患者忌服 XIFAXAN。过敏反应包括剥脱性皮炎、血管神经性水肿和过敏症[见不良反应 (6.2)]。

5 警告和注意事项

5.1 并非由大肠杆菌引起的旅行者腹泻

未发现 XIFAXAN 对治疗伴有发热和/或便血的腹泻或因大肠杆菌以外的病原体引起的腹泻有效。

如果腹泻症状加重或持续超过 24 至 48 小时，请停止服用 XIFAXAN 并考虑替代抗生素治疗。

XIFAXAN 对治疗因空肠弯曲杆菌引起的旅行者腹泻无效。XIFAXAN 对于治疗因志贺氏菌和沙门氏菌引起的旅行者腹泻的有效性尚未得到证实。对于空肠弯曲杆菌、志贺氏菌或沙门氏菌为可疑致病病原体的情况，则不应将 XIFAXAN 用于患者[见适应症和用途 (1.1)]。

5.2 艰难梭菌相关性腹泻

几乎所有抗菌剂在使用过程中都有过艰难梭菌相关性腹泻 (CDAD) 的报告，包括使用 XIFAXAN，严重性程度可为轻微腹泻到致命性结肠炎。采用抗菌剂治疗会改变结肠的正常菌群，从而可能导致艰难梭菌过度生长。

艰难梭菌产生的毒素 A 和 B 导致发生 CDAD。因为这些感染可能会对抗菌治疗无应答，还可能需要进行结肠切除术，因此艰难梭菌产剧毒的菌株会导致发病率和死亡率增加。但凡患者使用抗生素后出现腹泻，均须考虑 CDAD。由于 CDAD 的报告见于施用抗菌剂后的两个月后，因此需要仔细记录相关病史。

如果怀疑或确诊为 CDAD，可能需要停止使用当前非针对艰难梭菌的抗生素。应根据临床指示着手进行相应的体液和电解质管理、蛋白质补充、艰难梭菌的抗生素治疗和手术评估。

5.3 耐药细菌的发展

在未出现经证实的细菌感染、极度疑似细菌感染或预防适应症的情况下，为旅行者腹泻开具 XIFAXAN 处方不仅不太可能为患者带来益处，而且还会增加耐药细菌的发展风险。

5.4 重度 (Child-Pugh C 级) 肝功能不全

重度肝功能不全患者的系统暴露量升高。临床试验的研究对象限制为 MELD 评分 <25 的患者。因此，重度肝功能不全 (Child-Pugh C 级) 患者应慎用 XIFAXAN[见特定人群用药 (8.7)、临床研究 (14.2)]。

5.5 与 P-糖蛋白抑制剂共同给药

将 P-糖蛋白 (P-gp) 抑制剂与 XIFAXAN 共同给药可显著增加利福昔明的系统暴露量。需要同时使用 XIFAXAN 和 P-gp 抑制剂 (如环孢菌素) 时应谨慎。对于肝功能不全患者，新陈代谢减弱与共用 P-gp 抑制剂的潜在相加作用可能会使利福昔明的系统暴露量进一步升高[见药物相互作用 (7.1)、临床药理学 (12.3)]。

6 不良反应

以下临床显著的不良反应在标签中的其他部分有所描述：

- 艰难梭菌相关性腹泻[见警告和注意事项 (5.2)]

6.1 临床试验经验

由于临床试验会在多种不同的病况下进行，因此不能直接将药物临床试验中观察到的不良反应率与在其他药物的临床试验中观察到的进行比较，并且该比率可能无法反映观察到的实际情况。

旅行者腹泻

在 320 名旅行者腹泻患者中对 XIFAXAN 200 mg (每日三次) 的安全性进行了评估，在两项安慰剂对照的临床试验中，有 95% 的患者接受了三到四天的 XIFAXAN 治疗。受试人群的平均年龄为 31.3 (18-79) 岁，其中大约 3% ≥65 岁，53% 为男性，84% 为白人，11% 为西班牙裔。

0.4% 的患者因为出现不良反应而停止用药。导致停药的不良反应包括味觉丧失、痢疾、体重减轻、食欲减退、恶心和鼻腔通道刺激。

在两项安慰剂对照的 TD 试验中，接受 XIFAXAN 治疗的患者 (n=320) 中，发生频率 ≥2% 且高于安慰剂组 (n=228) 的不良反应是：

- 头痛 (10% XIFAXAN, 9% 安慰剂)

肝性脑病

下述数据反映了 348 名患者中的 XIFAXAN 暴露量，其中 265 名患者的暴露时间为 6 个月，202 名患者的暴露时间超过一年 (平均暴露时间为 364 天)。一项为期 6 个月的安慰剂对照临床试验 (n=140) 和一项长期随访研究 (n=280)，对 XIFAXAN 550 mg (一日两次) 在降低成人患者的显性肝性脑病的复发风险方面的安全性进行了评估。受试人群的平均年龄为 56 岁 (范围：21-82 岁)；大约 20% 的患者 ≥65 岁，61% 为男性，86% 为白人，4% 为黑人。在该试验中，91% 的患者同时使用乳糖。表 1 提供了在为期 6 个月的试验中，在接受 XIFAXAN 治疗的受试者中发生率 ≥5% 且高于安慰剂组的最常见的不良反应。

表 1.HE 试验中最常见的不良反应*

MedDRA 首选术语	患者数量 (%)	
	XIFAXAN 片剂 550 mg, 每日两次 n=140	安慰剂 n=159
外周性水肿	21 (15%)	13 (8%)
恶心	20 (14%)	21 (13%)
头晕	18 (13%)	13 (8%)
疲劳	17 (12%)	18 (11%)
腹水	16 (11%)	15 (9%)
肌肉痉挛	13 (9%)	11 (7%)
瘙痒症	13 (9%)	10 (6%)
腹痛	12 (9%)	13 (8%)
贫血	11 (8%)	6 (4%)
抑郁症	10 (7%)	8 (5%)
鼻咽炎	10 (7%)	10 (6%)
上腹部痛	9 (6%)	8 (5%)
关节痛	9 (6%)	4 (3%)
呼吸困难	9 (6%)	7 (4%)
发热	9 (6%)	5 (3%)
皮疹	7 (5%)	6 (4%)

* 报告见于 ≥5% 的接受 XIFAXAN 治疗的患者且发生率高于安慰剂组

腹泻型肠易激综合征

3 项安慰剂对照研究对采用 XIFAXAN 治疗 IBS-D 的安全性进行了评估，其中 952 名患者被随机分配接受 XIFAXAN 550 mg (一日三次，连服 14 天)。在这 3 项研究中，96% 的患者接受了至少 14 天的 XIFAXAN 治疗。在试验 1 和 2 中，624 名患者仅接受了一次为期 14 天的治疗。试验 3 对 XIFAXAN 在 328 名患者中的安全性进行了评估，这些患者在长达 46 周的时间内接受了 1 次开放标签治疗和 2 次双盲重复治疗，每次治疗为期 14 天。所有受试人群的平均年龄为 47 岁 (范围：18-88 岁)，其中大约 11% 的患者 ≥65 岁，72% 为女性，88% 为白人，9% 为黑人，12% 为西班牙裔。

在针对 IBS-D 开展的试验 1 和 2 中，在接受 XIFAXAN 治疗的患者中的发生频率 ≥2% 且高于安慰剂组的不良反应是：

- 恶心 (3% XIFAXAN, 2% 安慰剂)

在针对 IBS-D 开展的试验 3 的双盲治疗阶段，在接受 XIFAXAN 治疗的患者 (n=328) 中，发生频率 ≥2% 且高于安慰剂组 (n=308) 的不良反应是：

- ALT 升高 (XIFAXAN 2%，安慰剂 1%)
- 恶心 (XIFAXAN 2%，安慰剂 1%)

较不常见的不良反应

通过患者身体系统所呈现出的以下不良反应，在 TD 和 IBS-D 的临床试验中，报告比例为低于 2%，在 HE 临床试验中，报告比例为低于 5%：

肝胆功能失调：梭菌结肠炎

调查研究：血肌酸磷酸激酶升高

肌肉骨骼系统和结缔组织功能失调：肌痛

6.2 上市后经验

在 XIFAXAN 获批后的使用过程中发现了以下不良反应。由于这些不良反应乃出自人数未知的群体的自愿报告，因此无法估计发生频率。鉴于其严重性、报告频率或与 XIFAXAN 的因果关系，故选择将这些不良反应纳入本说明书中。

感染和侵袭

已有病例报告艰难梭菌相关性结肠炎[见警告和注意事项 (5.2)]。

过敏反应

现已报告的过敏反应包括剥脱性皮炎、皮疹、血管神经性水肿（面部和舌头肿大、吞咽困难）、荨麻疹、潮红、瘙痒症和过敏症。这些事件最快在给药后 15 分钟内发生。

肌肉骨骼系统和结缔组织功能失调

报告显示，已有肝硬化患者（有或没有同时使用汀类药物）出现横纹肌溶解的病例。

7 药物相互作用

7.1 P-糖蛋白抑制剂

与环孢菌素（一种 P-gp 和 OATP 抑制剂）共同给药会显著升高利福昔明的系统暴露量。对于肝功能不全患者，新陈代谢减弱与共用 P-gp 抑制剂的潜在相加作用可能会使利福昔明的系统暴露量进一步升高。需要同时使用 XIFAXAN 和 P-gp 抑制剂（如环孢菌素）时应谨慎[见警告和注意事项 (5.5)、临床药理学 (12.3)]。

7.2 华法令

XIFAXAN 上市后，在同时使用利福昔明和华法令的患者中，曾报告过 INR 变化。监控 INR 和凝血酶原时间。可能需要调整华法令的剂量以维持目标 INR 范围。请参见华法令的处方信息。

7.3 CYP3A4 底物

一项体外研究提出，利福昔明会诱导 CYP3A4[见临床药理学 (12.3)]。但在肝功能正常的患者中，以推荐的用量方案服用 XIFAXAN 预期不会诱导 CYP3A4。目前尚不清楚利福昔明是否会同时对伴有肝功能减退和利福昔明浓度升高的患者同时使用的 CYP3A4 底物的药代动力学产生显著影响。

8 特定人群用药

8.1 妊娠

风险摘要

目前还没有在孕妇中使用 XIFAXAN 的相关数据，故无法告知任何药物相关风险。在动物繁殖研究中，于器官形成期间给孕鼠和孕兔使用利福昔明，剂量分别约为为人用推荐剂量（600-1650 mg/天）的 0.9-5 倍和 0.7-33 倍，使用之后观察到了致畸作用。在兔子身上观察到眼部、口腔颌面部、心脏和腰椎畸形。施加导致母体体重增加减少的剂量后，在大鼠和兔子中均观察到眼部畸形[见数据]。在美国普通人群中，经临床确认的妊娠中出现重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2%-4% 和 15%-20%。告知孕妇本品对胎儿有潜在风险。

数据

动物数据

给大鼠使用 150-300 mg/kg（按体表面积调整后，大约为 TD 推荐剂量 [600 mg/天] 的 2.5-5 倍、HE 推荐剂量 [1,100 mg/天] 的 1.3-2.6 倍、IBS-D 推荐剂量 [1650 mg/天] 的 0.9-1.8 倍）的利福昔明后，大鼠发生了畸形。给兔子使用 62.5-1,000 mg/kg（按体表面积调整后，大约为 TD 推荐剂量 [600 mg/天] 的 2-33 倍、HE 推荐剂量 [1,100 mg/天] 的 1.1-18 倍、IBS-D 推荐剂量 [1,650 mg/天] 的 0.7-12 倍）的利福昔明后，兔子发生了畸形。这些影响包括腭裂、无颌、下颌后缩、出血、眼睛部分张开、小眼睛、短颌、骨化不全和胸腰椎增加。

针对大鼠的一项产前和产后发育研究显示，无证据表明每天口服不超过 300 mg/kg（按体表面积调整后，大约为 TD 推荐剂量 [600 mg/天] 的 5 倍、HE 推荐剂量的 2.6 倍 [1,100 mg/天]、IBS-D 推荐剂量 [1,650 mg/天] 的 1.8 倍）的利福昔明会对产前和产后发育产生任何不良影响。

8.2 哺乳

风险摘要

目前尚无乳中是否存在利福昔明、利福昔明对母乳喂养婴儿的影响或利福昔明对产奶量的影响的相关信息。应综合考虑母乳喂养的发展和健康益处以及母亲对 XIFAXAN 的临床需求，还需考虑 XIFAXAN 或潜在母体状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不利影响。

8.4 小儿用药

目前尚未确定 XIFAXAN 在年龄小于 12 岁的 TD 儿科患者和未满 18 岁的 HE 和 IBS-D 患者中的安全性和有效性。

8.5 老人用药

在针对 HE 的 XIFAXAN 临床研究的所有患者中，19% 的患者为 65 岁及以上，2% 的患者为 75 岁及以上。在 IBS-D 临床研究中，11% 的患者为 65 岁及以上，2% 的患者为 75 岁及以上。在这些受试者和更年轻的受试者之间没有观察到任何适应症在安全性或有效性方面存在总体差异。由于针对 TD 的 XIFAXAN 临床研究未纳入足够数量的 65 岁及以上的患者，所以无法确定他们的反应是否会不同于更年轻的受试者。报告的其他临床经验尚未发现老年患者和年轻患者之间存在反应差异，但不能排除一些老人更加敏感。

8.6 肾损伤

目前尚未研究利福昔明在肾功能受损患者中的药代动力学。

8.7 肝功能不全

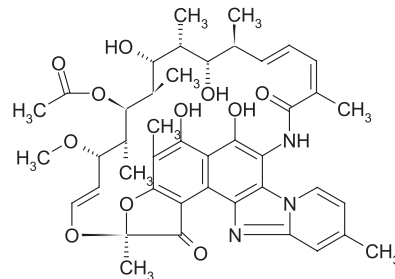
有肝性脑病史的患者每日服用两次 XIFAXAN 550 mg 后，轻度（Child-Pugh A 级）、中度（Child-Pugh B 级）和重度（Child-Pugh C 级）肝功能不全患者的利福昔明的系统暴露量（即 AUC₀₋₂₄）大约比健康志愿者分别高 10 倍、14 倍和 21 倍。因为利福昔明可假定在局部发挥作用，所以不建议进行用量调整。尽管如此，重度肝功能不全患者应慎用 XIFAXAN[见警告和注意事项 (5.4)、临床药理学 (12.3)、临床研究 (14.2)]。

10 用药过量

目前尚无治疗 XIFAXAN 用药过量的相关具体信息。在使用用量高于推荐剂量的临床研究中（TD：>600 mg/天；HE：>1,100 mg/天；IBS-D：>1,650 mg/天），所接受剂量高于推荐剂量的受试者出现的不良反应与安慰剂组相似。如出现用药过量，请停止服用 XIFAXAN 并对症治疗，然后视需要采取相应措施。

11 说明

XIFAXAN 片剂含有利福昔明，它是从利福霉素 SV 得到的非氨基糖苷半合成的非系统性抗生素。利福昔明是利福平的结构类似物。利福昔明的化学名称为 (2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26S,27S,28E)-5,6,21,23,25-五羟基-27-甲氧基-2,4,11,16,20,22,24,26-八甲基-2,7-（环氧十五碳-[1,11,13]三烯亚胺）苯并咪唑并[4,5-e]吡啶并[1,2-a]-苯并咪唑-1,15(2H)-二酮,25-乙酸酯。本品实验式为 C₄₃H₅₁N₃O₁₁，其分子量为 785.9。本品化学结构式如下所示：



口服 XIFAXAN 片剂为薄膜衣片，含有 200 mg 或 550 mg 的利福昔明。

非活性成分：

每片 200 mg 片剂含有胶质二氧化硅、依地酸二钠、硬脂酸棕榈酸甘油酯、羟丙甲纤维素、微晶纤维素、丙二醇、氧化铁红、羟甲基淀粉钠、滑石和二氧化钛。

每片 550 mg 片剂含有胶质二氧化硅、硬脂酸棕榈酸甘油酯、微晶纤维素、聚乙二醇、聚乙烯醇、氧化铁红、羟甲基淀粉钠、滑石和二氧化钛。

12 临床药理学

12.1 作用机理

利福昔明是一种抗菌药物[见临床药理学 (12.4)]。

12.3 药代动力学

吸收

对健康受试者给予单剂和多剂 XIFAXAN 550 mg 后，到达利福昔明血浆浓度峰值的平均时间大约为 1 小时，平均 C_{max} 范围为 2.4-4 ng/mL。

旅行者腹泻

在三日疗程的第 1 天和第 3 天，对 XIFAXAN（200 mg，每日三次）在主动接种志贺氏菌病的 13 名受试者中的系统吸收情况进行了评估。利福昔明血浆浓度和暴露量均低并且会发生变化。尚无证据表明重复给药 3 天（9 剂）会出现利福昔明累积。连续服用 3 剂和 9 剂后，血浆中利福昔明的浓度峰值在第 1 天和第 3 天分别为 0.81-3.4 ng/mL 和 0.68-2.26 ng/mL。与之类似，AUC_{0-last} 估算值在第 1 天和第 3 天分别为 6.95±5.15 ng•h/mL 和 7.83±4.94 ng•h/mL。由于口服给药后的系统暴露量有限，所以 XIFAXAN 不适合治疗系统性细菌感染[见警告和注意事项 (5.1)]。

肝性脑病

在有 HE 史的患者中观察到的利福昔明的平均暴露量 (AUC_τ) 比在健康受试者中观察到的大约高 12 倍。在有 HE 史的患者中, Child-Pugh C 级肝功能不全患者的平均 AUC 比 Child-Pugh A 级功能不全患者高 2 倍[见警告和注意事项 (5.4) 和特定人群用药 (8.7)]。

腹泻型肠易激综合征

伴有腹泻型肠易激综合征 (IBS-D) 的患者在接受 14 天、每日三次的 XIFAXAN 550 mg 治疗后, 中位值 T_{max} 为 1 小时, 平均 C_{max} 和 AUC 与健康受试者大致相当。服用多剂药物后, AUC_τ 比第 1 天在 IBS-D 患者中测得的高 1.65 倍 (见表 2)。

表 2. IBS-D 患者和健康受试者服用 XIFAXAN 550 mg (每日三次) 后, 利福昔明的平均 (±SD) 药代动力学参数

	健康受试者		IBS-D 患者	
	单剂 (第 1 天) n=12	多剂 (第 14 天) n=14	单剂 (第 1 天) n=24	多剂 (第 14 天) n=24
C _{max} (ng/mL)	4.04 (1.51)	2.39 (1.28)	3.49 (1.36)	4.22 (2.66)
T _{max} (h) ^a	0.75 (0.5-2.1)	1.00 (0.5-2.0)	0.78 (0-2)	1.00 (0.5-2)
AUC _τ (ng•h/mL)	10.4 (3.47)	9.30 (2.7)	9.69 (4.16)	16.0 (9.59)
半衰期 (h)	1.83 (1.38)	5.63 (5.27)	3.14 (1.71)	6.08 (1.68)

^a 中位值 (范围)

健康受试者的食物效应

健康受试者在服用 XIFAXAN 的 30 分钟前食用高脂肪膳食, 结果血浆浓度峰值的平均时间由 0.75 小时延迟到 1.5 小时, 并且利福昔明的系统暴露量 (AUC) 增加了 2 倍, 但未对 C_{max} 产生显著影响。

剂量比例

口服 200 mg、400 mg 或 600 mg XIFAXAN 后, 随着剂量从 200 mg 增加到 400 mg, AUC_{last} 和 C_{max} 的利福昔明系统暴露量大约增加了 2 倍, 但口服剂量从 400 mg 增加到 600 mg 后, AUC_{last} 和 C_{max} 的利福昔明系统暴露量减少到了 1.3 倍。

分布

利福昔明会适度结合人血浆蛋白。在体内, 给予 XIFAXAN 后, 健康受试者中的平均蛋白结合率是 67.5%, 肝功能不全患者为 62%。

消除

利福昔明的平均半衰期在稳定状态的健康受试者中为 5.6 小时, 在 IBS-D 患者中为 6 小时。

代谢

在一项体外研究中, 利福昔明主要通过 CYP3A4 进行代谢。利福昔明占血浆中放射性的 18%, 这说明吸收的利福昔明经过了广泛的代谢。

排泄

在一项质量平衡研究中, 健康志愿受试者口服 400 mg ¹⁴C-利福昔明后, 在总计 96.94% 的回收物中, 96.62% 的所服放射性药物经粪便排出, 大多为未变化的药物; 0.32% 经尿液排出, 大多为代谢产物, 有 0.03% 为未变化的药物。

某项单独开展的研究提出, 拥有完整胃肠粘膜的患者进行胆囊切除术, 在其胆汁中检测到了利福昔明, 这说明利福昔明会经胆汁排泄。

特定人群

肝功能不全

与健康受试者相比, 肝功能不全患者中利福昔明的系统暴露量显著升高。

在每日服用两次 XIFAXAN 550 mg 后, 对利福昔明在有 HE 史的患者中的药代动力学进行了评估。药代动力学参数伴随着高变异性, 并且与健康受试者相比, 利福昔明的平均暴露量 (AUC_τ) 在有 HE 史的患者中更高。Child-Pugh A 级、B 级和 C 级肝功能不全患者的平均 AUC_τ 比健康受试者分别高 10 倍、14 倍和 21 倍 (见表 3)。

表 3. 在有肝性脑病史的患者 (按 Child-Pugh 分级) 中, 利福昔明在稳定状态下的平均 (±SD) 药代动力学参数¹

	健康受试者 (n=14)	Child-Pugh 分级		
		A (n=18)	B (n=15)	C (n=6)
AUC _τ (ng•h/mL)	12.3 ± 4.8	118 ± 67.8	169 ± 55.7	257 ± 100.2
C _{max} (ng/mL)	3.4 ± 1.6	19.5 ± 11.4	25.4 ± 11.9	39.7 ± 13.4
T _{max} ² (h)	0.8 (0.5, 4.0)	1 (0.9, 10)	1 (1.0, 4.2)	1 (0, 2)

¹ 健康受试者中药代动力学参数的交叉研究比较

² 中位值 (范围)

肾损伤

目前尚未研究利福昔明在肾功能受损患者中的药代动力学。

药物相互作用研究

一项体外研究提出, 利福昔明是 CYP3A4 的底物。

在体外, 利福昔明是 P-糖蛋白、OATP1A2、OATP1B1 和 OATP1B3 的底物。利福昔明不是 OATP2B1 的底物。

环孢菌素

在体外, 当存在 P-糖蛋白抑制剂维拉帕米时, 利福昔明的流出率降低了 50% 以上。在一项药物相互作用临床研究中, 同时给予单剂 XIFAXAN 550 mg 和单剂 600 mg 环孢菌素 (一种 P-糖蛋白抑制剂) 后, 利福昔明的平均 C_{max} 从 0.48 变为 40.0 ng/mL, 增加了 83 倍; 平均 AUC_∞ 从 2.54 变为 314 ng•h/mL, 增加了 124 倍[见药物相互作用 (7.1)]。

环孢菌素也是 OATP、乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 的抑制剂以及 CYP3A4 的弱抑制剂。目前尚不清楚环孢菌素在因抑制各种转运蛋白而导致利福昔明暴露量增加方面的相对作用。

利福昔明对其他药物的影响

在若干项体外药物相互作用的研究中, 对于 CYP 亚型 1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6 和 2E1, 利福昔明的 IC₅₀ 值 >50 μmol/L (~60 mcg)。对于 CYP3A4, 利福昔明的体外 IC₅₀ 值为 25 μmol/L。基于若干项体外研究, 利福昔明对 1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1 和 3A4 的抑制预期不会发生临床显著的药物相互作用。

在一项体外研究中观察到了利福昔明对 P-糖蛋白转运的抑制作用。未在体内对利福昔明对 P-gp 转运蛋白的影响进行评估。

在若干项体外研究中, 3 μmol/L 的利福昔明通过 OATP1B1 和 OATP1B3 分别抑制了 64% 和 70% 的雌二醇葡萄糖苷酸的摄取, 通过 OATP1A2 抑制了 40% 的硫酸雌酮的摄取。目前尚不清楚利福昔明在临床相关浓度下对这些转运蛋白的抑制潜力。

咪达唑仑

一项体外研究显示利福昔明在 0.2 μmol/L 的浓度下诱导了 CYP3A4。在两项临床药物相互作用研究中, 对健康受试者分别给予 200 mg 和 550 mg (每日三次, 连服 7 天) 利福昔明后, 未观察到咪达唑仑作为底物会显著诱导 CYP3A4 酶。

在健康受试者中评估口服给予 XIFAXAN 200 mg (每 8 小时一次, 持续 3 天和持续 7 天) 后, 其对静脉给予 2 mg 单剂咪达唑仑或口服 6 mg 咪达唑仑的药代动力学的影响。单独给予咪达唑仑或与 XIFAXAN 共同给药时, 未在系统暴露量或静脉 (或口服) 咪达唑仑或其主要代谢物 1'-羟基咪达唑仑的消除情况方面观察到显著差异。因此, 对于一日服用三次 200 mg 的用量方案, XIFAXAN 未显示出对肠或肝的 CYP3A4 活性的显著影响。

在给予健康受试者 XIFAXAN 550 mg (一日三次, 持续 7 天和 14 天) 之后再口服 2 mg 单剂咪达唑仑, 咪达唑仑的平均 AUC 分别比单独给予咪达唑仑低 3.8% 和 8.8%。在服用 7-14 天的 XIFAXAN 之后再给予咪达唑仑, 咪达唑仑的平均 C_{max} 降低了 4-5%。这种程度的相互作用不被视为具有临床意义。

含有乙炔雌二醇和诺孕酯的口服避孕药

口服避孕药研究以 28 名健康女性受试者为研究对象, 采用开放标签的交叉设计, 旨在确定口服 3 天、一日三次的 XIFAXAN 200 mg (旅行者腹泻的用量方案) 能否改变口服单剂避孕药 (含有 0.07 mg 乙炔雌二醇和 0.5 mg 诺孕酯) 的药代动力学。结果显示 XIFAXAN 未改变单剂乙炔雌二醇和诺孕酯的药代动力学。

对 39 名健康女性受试者进行了一项开放标签的口服避孕药研究, 该研究旨在确定口服 7 天、一日三次的 XIFAXAN 550 mg 能否改变口服单剂避孕药 (含有 0.025 mg 乙炔雌二醇 (EE) 和 0.25 mg 诺孕酯 (NGM)) 的药代动力学。EE 和 NGM 的平均 C_{max} 在服用 7 天的 XIFAXAN 后, 比单独口服避孕药降低了 25% 和 13%。存在利福昔明时, NGM 活性代谢物的平均 AUC 值降低约 7%-11%, 而 EE 的 AUC 未发生变化。目前尚不清楚存在利福昔明与 C_{max} 和 AUC 降低之间的临床相关性。

12.4 微生物学

作用机理

利福昔明是利福平的半合成衍生物，它通过结合细菌 DNA 依赖性 RNA 聚合酶的 β -亚单位发挥作用，并由此抑制转录中的其中一个步骤。这会抑制细菌蛋白质的合成，细菌生长也会受到相应抑制。

耐药性

对利福昔明的耐药性主要因 *rpoB* 基因发生突变引起。这会改变 DNA 依赖性 RNA 聚合酶上的结合位点，并降低利福昔明的亲和力，从而降低功效。尚未观察到利福昔明与其他种类的抗菌剂之间的交叉抗药性。

抗菌活性

体外和临床感染中，利福昔明已被证明对以下微生物的大多数分离株具有活性(见适应症和用途 (1.1)):

好氧细菌

革兰阴性菌

大肠杆菌 (肠毒性和肠聚集性菌株)

药敏试验

关于此药物的药敏试验解释标准以及由 FDA 认证的相关检测方法和质量控制标准，请参阅：<https://www.fda.gov/STIC>。

13 非临床毒理学

13.1 致癌、致突变、生育力受损

通过口服灌胃接受为期两年、每天 150-250 mg/kg (剂量相当于 TD 推荐剂量 [200 mg, 一日三次] 的 2.4-4 倍、HE 推荐剂量 [550 mg, 一日两次] 的 1.3-2.2 倍，基于相对体表面积比较) 的利福昔明后，雄性 Crl:CD (SD) 大鼠心脏中的恶性神经鞘瘤显著增加。连续 26 周、每日口服 150-2,000 mg/kg (剂量相当于 TD 每日推荐剂量的 1.2-16 倍，HE 每日推荐剂量的 0.7-9 倍，基于相对体表面积比较) 利福昔明后，Tg.rash2 小鼠的肿瘤没有增加。

在细菌回复突变试验、染色体畸变试验、大鼠骨髓微核试验、大鼠肝细胞程序外 DNA 合成试验或 CHO/HGPRT 突变试验中，均未观察到利福昔明具有遗传毒性。施用剂量高达 300 mg/kg (大约是 TD 临床剂量 [600 mg/天] 的 5 倍，HE 临床剂量 [1,100 mg/天] 的 2.6 倍，根据体表面积调整) 的利福昔明后，雄性或雌性大鼠的生育能力未受到影响。

14 临床研究

14.1 旅行者腹泻

采用两项随机、多中心、双盲的安慰剂对照研究，在患有旅行者腹泻的成人受试者中评估了连续 3 天、每天口服三次 200 mg XIFAXAN 的功效。其中一项研究在墨西哥、危地马拉和肯尼亚的临床站点进行 (研究 1)。另一项研究在墨西哥、危地马拉、秘鲁和印度进行 (研究 2)。在治疗前和治疗结束后的 1 到 3 天收集粪便标本以确定肠道病原体。两项研究中的主要病原体都是大肠杆菌。

通过恢复正常、成形大便和症状消退的时间来评估 XIFAXAN 的临床疗效。主要疗效终点是未次排不成形便的时间 (TLUS)，其定义为未次排出不成形便的时间，随后宣布临床治愈。表 4 显示了 TLUS 中位值和达到研究 1 意向治疗 (ITT) 人群的临床治愈的患者数量。接受 XIFAXAN 治疗的患者腹泻持续时间明显少于安慰剂组。接受 XIFAXAN 治疗的患者被划分为临床治愈的数量多于安慰剂组。

表 4. 研究 1 中的临床反应 (ITT 人群)

	XIFAXAN (n=125)	安慰剂 (n=129)	估算值 (97.5% CI)
TLUS 中位值 (小时)	32.5	58.6	2 ^a (1.26, 2.50)
临床治愈, n (%)	99 (79)	78 (60)	19 ^b (5.3, 32.1)

^a 危险比 (p 值 <0.001)

^b 比率差异 (p 值 <0.01)

表 5 提供了研究 1 的微生物根除 (即治疗 72 小时后大便标本中不含基线病原体) 率，研究对象是在基线时携带任何病原体的患者和在基线时携带大肠杆菌的患者子集。大肠杆菌是唯一拥有足够数量，可在治疗组之间进行比较的病原体。

尽管 XIFAXAN 具有的微生物活性与安慰剂相似，但相比安慰剂，XIFAXAN 在临床上显著减少了腹泻持续时间，并且其临床治愈率也更高。因此，管理患者时应基于患者对治疗的临床反应而非微生物反应。

表 5. 研究 1 中具有基线病原体的受试者的微生物根除率

	XIFAXAN	安慰剂
总体	48/70 (69)	41/61 (67)
大肠杆菌	38/53 (72)	40/54 (74)

研究 2 得到的结果为研究 1 的结果提供了支持。此外，此研究提供的证据显示，在基线时伴有发热和/或便血的受试者接受 XIFAXAN 治疗时 TLUS 延长。与在基线时无发热或便血症状的受试者相比，这些受试者的临床治愈率较低。很多伴有发热和/或便血 (痢疾样腹泻综合征) 症状的患者具有侵袭性病原体，主要是空肠弯曲杆菌，它们在基线大便中确认存在。

此研究还显示，在基线时确认存在独立病原体空肠弯曲杆菌的受试者中，接受 XIFAXAN 治疗的大多数受试者都未成功治愈，而这些患者的临床治愈率为 23.5% (4/17)。除了与安慰剂没有差别之外，在基线时确认存在空肠弯曲杆菌的受试者的微生物根除率远低于大肠杆菌受试者的根除率。

在对口服 XIFAXAN 200 mg (每 8 小时一次，连服 3 天) 进行的一项不相关的开放标签药代动力学研究中，15 名成人受试者接受挑战，接种福氏 2a 志贺氏菌，其中 13 名发展为腹泻或痢疾，并接受了 XIFAXAN 治疗。尽管这项开放标签挑战试验不足以评估 XIFAXAN 在治疗志贺氏菌病方面的有效性，但记录了以下观察结果：8 名受试者因各种原因 (未在 24 小时内对 XIFAXAN 治疗做出应答 (2)、患上严重痢疾 (5) 或大便中再次出现福氏 2a 志贺氏菌 (1)) 接受了环丙沙星救援治疗；13 名受试者中有 5 名无严重疾病或复发征兆的受试者也接受了环丙沙星治疗。

14.2 肝性脑病

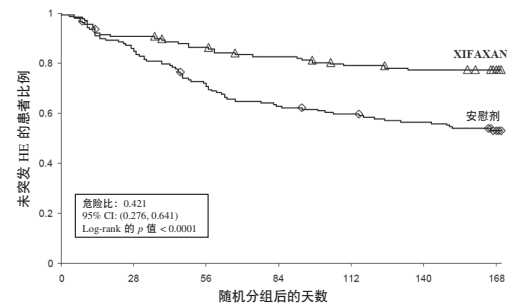
采用随机、安慰剂对照、双盲和多中心的 6 个月试验，在来自美国、加拿大和俄罗斯的成人受试者中，对一天口服两次 XIFAXAN 550 mg 的功效进行了评估，这些受试者被定义为肝性脑病 (HE) 正处于缓解期 (Conn 评分为 0 或 1) 的患者。合格受试者在前 6 个月出现了 ≥ 2 次与慢性肝病有关的 HE 发病。

在此研究中，总共有 299 名受试者被随机分配接受 XIFAXAN (n=140) 或安慰剂 (n=159) 治疗。这些患者的平均年龄为 56 岁 (范围: 21-82 岁)，81% 的患者年龄 <65 岁，61% 为男性，86% 为白人。在基线时，67% 的患者的 Conn 评分为 0，68% 的患者有 0 级扑翼样震颤。在基线时，患者的 MELD 评分为 ≤ 10 (27%) 或介于 11-18 (64%)。未纳入 MELD 评分 >25 的患者。9% 的患者为 Child-Pugh C 级。在研究的每种治疗方案中，91% 的患者同时使用乳糖。根据研究方案，一旦患者突发 HE，则需退出该研究。研究提前停药的其他原因包括：不良反应 (XIFAXAN 6%；安慰剂 4%)、患者请求退出 (XIFAXAN 4%；安慰剂 6%) 和其他 (XIFAXAN 7%；安慰剂 5%)。

主要终点是从给药到首次突发显性 HE 的时间。突发显性 HE 被定义为神经系统功能明显退化和 Conn 评分增加至 ≥ 2 级。对于基线 Conn 评分为 0 的患者，突发显性 HE 是指 Conn 评分增加 1 和扑翼样震颤增加 1 级。

在 6 个月的治疗期间，XIFAXAN 组的 140 名受试者中有 31 名 (22%) 突发显性 HE，而安慰剂组的 159 名受试者中有 73 名 (46%) 突发显性 HE。比较无事件生存曲线的 Kaplan-Meier 估算值，结果显示，在 6 个月的治疗期间，XIFAXAN 将突发 HE 的风险显著降低了 58%。下面的图 1 是该研究的所有受试者 (n=299) 的 Kaplan-Meier 无事件生存曲线。

图 1: HE 研究中的 Kaplan-Meier 无事件生存曲线¹ (在 6 个月治疗期 [第 170 天] 内首次突发 HE 的时间) (ITT 人群)



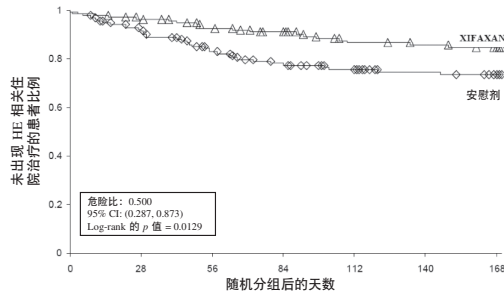
注：空心菱形和空心三角形表示删失受试者。

¹ 无事件是指未突发 HE

采用下述人口统计和基线特征对结果进行评估后发现，XIFAXAN 550 mg 在降低突然复发显性 HE 风险的疗效在以下方面均保持一致：性别、基线 Conn 评分、当前缓解期持续时间和糖尿病。由于样本量较小，故无法在以下亚群中对疗效的差异进行评估：非白人 (n=42)、基线 MELD >19 (n=26)、Child-Pugh C 级 (n=31) 和未同时使用乳糖的患者 (n=26)。

在 XIFAXAN (利福昔明) 组和安慰剂组中，前者的 140 名受试者中有 19 名 (14%) 报告了 HE 相关住院 (由 HE 直接引起或因 HE 并发的住院)，后者的 159 名受试者中有 36 名 (23%) 对此进行了报告。比较无事件生存曲线的 Kaplan-Meier 估算值，结果显示，在 6 个月的治疗期间，XIFAXAN 将发生 HE 相关住院的风险显著降低了 50%。无事件生存曲线的 Kaplan-Meier 估算值的比较结果见图 2。

图 2: 关键 HE 研究中的 Kaplan-Meier 无事件生存曲线¹ (在 6 个月的治疗期 [第 170 天] 首次发生 HE 相关住院的时间) (ITT 人群)



注：空心菱形和空心三角形表示删失受试者。

¹ 无事件是指未出现 HE 相关住院

14.3 腹泻型肠易激综合征

在成人患者中开展 3 项随机、多中心、双盲的安慰剂对照试验，用于确定 XIFAXAN 在治疗 IBS-D 方面的疗效。

试验 1 和 2 - 设计

前两个试验 (即试验 1 和 2) 的设计完全相同。在这两个试验中，共有 1,258 名患者符合罗马标准 II 定义的 IBS^a，这些患者经过随机化，接受了 14 天、每日三次的 XIFAXAN 550 mg (n=624) 或安慰剂 (n=634)，然后经历了为期 10 周的无治疗期。罗马标准 II 进一步将 IBS 患者分为 3 种亚型：腹泻型 IBS (IBS-D)、便秘型 IBS (IBS-C) 或交替型 IBS (腹泻和便秘交替的排便习惯)。试验 1 和 2 均包含患有 IBS-D 和交替型 IBS 的患者。建议将 XIFAXAN 用于罹患 IBS-D 的患者。

^a 罗马标准 II: 在过去 12 个月内至少 12 周 (无需连续症状) 存在腹部不适或腹痛，并伴有下述三项症状中的两项：1. 排便后症状缓解；和/或 2. 发作时伴有排便频率改变；和/或 3. 发作时伴有大便性状 (外观) 改变。

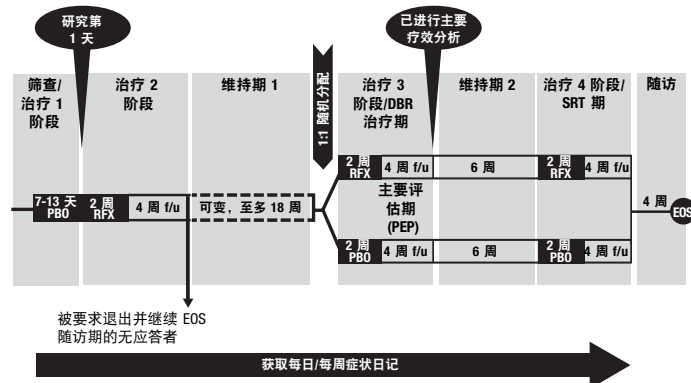
为肠易激综合征的诊断提供累加支持的症状：

- 大便次数异常 (出于研究目的，“异常”可定义为每天排便 3 次以上和每周排便 3 次以下)；大便性状异常 (块状便/硬便或稀便/水状便)；排便过程异常 (过度用力、紧迫感或排便不尽感)；排黏液便；腹部肿胀或腹胀感。

试验 3 - 设计

试验 3 对接受重复治疗长达 46 周的成人患者进行了评估，这些患者都患有罗马标准 III^a 所定义的 IBS-D。试验共纳入 2,579 人接受 14 天的开放标签的 XIFAXAN。在 2,438 名可评估的患者中，1,074 名 (44%) 患者对初始治疗做出了应答，试验还对 IBS 症状的持续应答或复发进行了为期 22 周的评估。共有 636 名患者出现症状复发，并被随机分入研究的双盲期。这些患者被安排另外两次为期 14 天的重复治疗，两次间隔 10 周，每天接受三次 XIFAXAN 550 mg (n=328) 或安慰剂 (n=308)。见图 3。

图 3: 试验 3 研究设计



被要求退出并继续 EOS 随访期的无应答者

获取每日/每周症状日记

在这三项研究中，IBS-D 人群的平均年龄为 47 岁 (范围：18-88 岁)，其中约 11% 的患者 ≥65 岁，72% 为女性，88% 为白人。

^a 罗马标准 III: 最近 3 个月内每个月至少有 3 天出现反复发作的腹痛或不适 (感觉不舒服不算疼痛)，并伴有下述症状的两条或多条：1. 排便后症状改善；2. 发作时伴有排便频率改变；3. 发作时伴有大便性状 (外观) 改变。

试验 1 和 2 - 结果

试验 1 和 2 包括 1,258 名 IBS-D 患者 (309 XIFAXAN, 314 安慰剂)；(315 XIFAXAN, 320 安慰剂)。两项试验的主要终点是：在 14 天的治疗结束后一个月 (4 周) 内，至少有 2 周达到 IBS 迹象和症状得到充分缓解的患者比例。充分缓解是指对以下每周受试者总体评估 (SGA) 问题的回答为“是”：“关于您的 IBS 症状，与开始服用研究药物之前相比，在过去 7 天内您的 IBS 症状是否得到充分缓解？ (是/否)。”

在完成 2 周治疗后的一个月，与接受安慰剂的患者相比，XIFAXAN 治疗组患者的 IBS 症状得到充分缓解的人数更多 (SGA-IBS 每周结果：41% 和 31%， $p=0.0125$ ；41% 和 32%， $p=0.0263$) (见表 6)。

表 6. 在两周治疗结束后的一个月 IBS 症状得到充分缓解的情况

终点	试验 1		
	XIFAXAN n=309 n (%)	安慰剂 n=314 n (%)	治疗差异 (95% CI) ^a
IBS 症状得到充分缓解 ^b	126 (41)	98 (31)	10% (2.1%, 17.1%)
终点	试验 2		
	XIFAXAN n=315 n (%)	安慰剂 n=320 n (%)	治疗差异 (95% CI) ^a
IBS 症状得到充分缓解 ^b	128 (41)	103 (32)	8% (1.0%, 15.9%)

^a 置信区间

^b 试验 1 和 2 的主要终点的 p 值 <0.05。

这些试验对复合终点进行了检查，该终点按 IBS 的相关腹痛和大便硬度测量指标来定义应答者。如果患者符合以下两个条件，则被视为每月应答者：

- 在完成 2 周治疗后的一个月，有 ≥2 周的时间腹痛从基线下降了 ≥30%
- 在完成 2 周治疗后的一个月，有 ≥2 周的时间每周平均大便硬度评分 <4 (稀便)

在试验 1 和 2 中，腹痛和大便硬度的每月应答者中更多为服用 XIFAXAN 的患者 (见表 7)。

表 7. 在完成两周治疗后的一个月，试验 1 和 2 的疗效应答率

终点	试验 1		
	XIFAXAN n=309 n (%)	安慰剂 n=314 n (%)	治疗差异 (95% CI) ^a
腹痛和大便硬度应答者 ^b	144 (47)	121 (39)	8% (0.3%, 15.9%)
腹痛应答者	159 (51)	132 (42)	9% (1.8%, 17.5%)
大便硬度应答者	244 (79)	212 (68)	11% (4.4%, 18.2%)
终点	试验 2		
	XIFAXAN n=315 n (%)	安慰剂 n=320 n (%)	治疗差异 (95% CI) ^a
腹痛和大便硬度应答者 ^b	147 (47)	116 (36)	11% (2.7%, 18.0%)
腹痛应答者	165 (52)	138 (43)	9% (1.5%, 17.0%)
大便硬度应答者	233 (74)	206 (64)	10% (2.3%, 16.7%)

^a 置信区间

^b 试验 1 和 2 的复合终点的 p 值分别 <0.05 和 <0.01。

试验 3 - 结果

在试验 3 中, 2,579 名患者被安排接受 14 天初始疗程的开放标签 XIFAXAN, 然后进行 4 周无治疗随访。在随访期结束时, 评估了患者对治疗的应答情况。如果患者达到以下两项条件, 则被视为应答者:

- 基于如下每日问题的每周平均腹痛评分相对于基线的改善 $\geq 30\%$: “针对您腹痛的 IBS 具体症状, 按 0-10 分描述您在过去 24 小时内经历的最严重的 IBS 相关腹痛的疼痛程度? ‘0’ 表示您毫无疼痛感; ‘10’ 表示您能想象到的最为严重的疼痛。”
- 相较于基线, 一周内每天大便硬度为布里斯托大便分类法定义的第 6 型或第 7 型的天数至少减少 50%, 其中第 6 型 = 粗边蓬松块, 糊状大便; 第 7 型 = 水状, 无固体块 (完全液体)。

随后在长达 20 个无治疗周内对应答者进行随访, 观察其腹痛的 IBS 相关症状或糊状/水状大便的复发情况。

当患者在 4 周滚动期间有 3 周出现腹痛或糊状/水状大便症状复发时, 则将患者随机分入双盲、安慰剂对照的重复治疗期。在对开放标签 XIFAXAN 做出应答的 1,074 名患者中, 有 382 名患者 (包括在接受 XIFAXAN 初始治疗后完成 22 周评估的患者) 在停药时曾经历一段时间的无症状或不活动或减少, 无需重复治疗。见图 3。

总体而言, 2,579 名患者中有 1,257 名 (49%) 是开放标签期的无应答者, 他们已根据研究方案被退出该研究。停药的其他原因包括: 患者请求退出 (5%)、患者失访 (4%)、不良反应 (3%) 和其他 (0.8%)。

2,438 名可评估患者中有 1,074 名 (44%) 对初始治疗做出了应答, 其腹痛和大便硬度得到了改善。在试验 3 的开放标签期间, 每种 IBS 症状的应答率与在试验 1 和 2 中观察到的类似 (见表 7)。随后共有 636 名患者出现复发迹象和症状, 这些患者被随机分入重复治疗期。在接受 XIFAXAN 的开放标签期出现初始应答的患者的复发中值时间是 10 周 (范围: 6-24 周)。

XIFAXAN (利福昔明) 和安慰剂治疗组在复发和随机进入双盲期时具有相似的基线 IBS 症状评分, 但症状评分不如从纳入研究进入开放标签期时严重。

如患者满足以下标准, 则被视为具有复发迹象和症状: 在 4 周随访期间, 至少有 3 周出现腹痛复发或大便硬度不佳的情况。该试验的双盲、安慰剂对照部分的主要终点是: 在使用 XIFAXAN 进行首次重复治疗后 4 周内, 对上文定义的 IBS 相关腹痛和大便硬度的重复治疗做出应答的患者比例。使用最坏情况分析法进行主要分析, 即在给定周的记录中, 有 < 4 天被视为无应答者的患者。

在试验 3 的主要分析中, 接受 XIFAXAN 治疗的患者成为腹痛和大便硬度的每月应答者的人数更多 (见表 8)。

表 8. 试验 3 在给定周的疗效应答率 (在双盲、首次重复治疗期的第 3-6 周至少有 2 周)

	安慰剂 (n=308) n (%)	XIFAXAN (n=328) n (%)	治疗差异 (95% CI) ^a
联合应答者 ^b : 腹痛和大便硬度应答者 ^c	97 (31)	125 (38)	7% (0.9%, 16.9%)
腹痛应答者 (腹痛减少 $\geq 30\%$)	130 (42)	166 (51)	9% (1.6%, 17.0%)
大便硬度应答者 (相较于基线, 每周出现稀便/水状便的天数的减少 $\geq 50\%$)	154 (50)	170 (52)	2% (-4.7%, 11.0%)

^a 对中心和患者在维持期的复发时间进行调整后, 按 CMH 测试得到置信

^b 主要终点

^c 如果受试者在双盲、首次重复治疗期的第 3-6 周至少有 2 周是每周 IBS 相关腹痛应答者, 又是每周大便硬度应答者, 则该受试者为 IBS 相关腹痛和大便硬度应答者。IBS 相关腹痛的每周应答者被定义为, 每周平均腹痛评分相对于基线得到 30% 或更多的改善。大便硬度的每周应答者被定义为, 相较于基线, 一周内出现第 6 或 7 型大便硬度的天数减少 50% 或更多。此复合终点的 p 值 < 0.05

在 308 名安慰剂组患者和 328 名接受 XIFAXAN 治疗的患者中, 对首次重复治疗做出应答并且在整个无治疗随访期间 (首次重复治疗后 10 周) 无复发迹象和症状的患者分别为 36 名 (11.7%) 和 56 名 (17.1%)。应答率差异为 5.4%, 置信区间为 95% (1.2%-11.6%)。

16 供应规格/贮藏和处理

200 mg 片剂为两面微凸的粉红色圆形片剂, 一面刻有“Sx”, 另一面平滑。此片剂的包装规格如下:

- NDC 65649-301-03, 30 片/瓶

550 mg 片剂为两面微凸的粉红色椭圆形片剂, 一面刻有“rtx”, 另一面是平滑。此片剂的包装规格如下:

- NDC 65649-303-02, 60 片/瓶
- NDC 65649-303-03, 60 片/盒, 单位剂量

贮藏

XIFAXAN 片剂应储存于 20-25°C (68-77°F); 允许在 15-30°C (59-86°F) 范围内变化 [见 USP 可控室温]。

17 患者咨询信息

持续性腹泻

对于因旅行者腹泻而接受治疗的患者, 如果腹泻持续超过 24-48 小时或加重, 请停止使用 XIFAXAN。如出现发热和/或便血, 则建议患者就医 [见警告和注意事项 (5.1)]。

艰难梭菌相关性腹泻

几乎所有抗菌剂在使用过程中都有过艰难梭菌相关性腹泻 (CDAD) 的报告, 包括使用 XIFAXAN, 严重性程度可为轻微腹泻到致命性结肠炎。采用抗生素治疗会改变结肠的正常菌群, 从而可能导致艰难梭菌生长。患者在服用最后一剂抗生素后, 甚至可能在两个月或更长时间后出现水状便和血便 (伴有或不伴有胃痉挛和发热)。如果在治疗后出现腹泻或在治疗期间腹泻未改善或加重, 建议患者尽快与医生联系 [见警告和注意事项 (5.2)]。

用食物送服

告知患者 XIFAXAN 可用食物送服, 也可单独服用。

抗菌药抗药性

告知患者抗菌药物 (包括 XIFAXAN) 应仅用于治疗细菌感染。它们无法治疗病毒感染 (如普通感冒)。当开具 XIFAXAN 用于治疗细菌感染时, 应告诉患者虽然通常会在治疗期间的早期感觉有所改善, 但还是应该严格按照指示用药。跳过剂量或未完成整个疗程可能会 (1) 降低即时治疗的有效性和 (2) 增加细菌产生耐药性的可能性, 日后 XIFAXAN 或其他抗菌药物治疗会无法发挥作用 [见警告和注意事项 (5.3)]。

经销商:

Salix Pharmaceuticals,
Bausch Health US, LLC 的子公司
Bridgewater, NJ 08807 USA

适用于旅行者腹泻、肝性脑病和 IBS 的利福昔明受以下美国专利号的保护: 7,045,620; 7,612,199; 7,902,206; 7,906,542; 8,158,781; 8,158,644; 8,193,196; 8,518,949; 8,741,904; 8,835,452; 8,853,231; 9,271,968 和 10,703,763。适用于旅行者腹泻的利福昔明还受美国专利号 7,928,115 的保护。适用于肝性脑病的利福昔明还受美国专利号 8,642,573; 8,829,017; 8,946,252; 8,969,398; 9,421,195; 9,629,828; 10,314,828; 10,335,397 和 10,709,694 的保护。适用于 IBS 的利福昔明还受美国专利号 6,861,053; 7,452,857; 7,605,240; 7,718,608; 7,915,275; 7,935,799; 8,309,569; 10,456,384 和 10,765,667 的保护。

XIFAXAN 200 mg 和 550 mg 产品以及 XIFAXAN 商标由 Alfasigma S.p.A. 授权给 Salix Pharmaceuticals 或其附属公司。

所有其他产品/品牌名称均为其各自所有者的商标。

© 2020 Salix Pharmaceuticals, Inc. 或其附属公司

网站: www.Salix.com

9693701_20003070