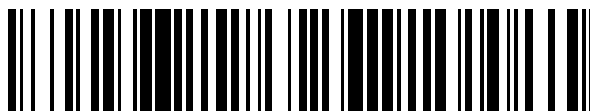


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 308**

51 Int. Cl.:

A61K 31/395	(2006.01) A61K 31/785	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01) A61K 38/14	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01) A61K 38/31	(2006.01)
A61K 31/352	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61K 31/08	(2006.01)	
A61K 31/4164	(2006.01)	
A61K 31/426	(2006.01)	
A61K 31/4439	(2006.01)	
A61K 31/606	(2006.01)	
A61K 31/7016	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2009 PCT/US2009/059321**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.04.2010 WO10040020**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2009 E 09818544 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019 EP 2350096**

54 Título: **Procedimientos de tratamiento de encefalopatía hepática**

30 Prioridad:

02.10.2008 US 102349 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.07.2020

73 Titular/es:

**SALIX PHARMACEUTICALS, LTD. (100.0%)
400 Somerset Corporate Blvd.
Bridgewater, NJ 08807 , US**

72 Inventor/es:

FORBES, WILLIAM

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 770 308 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimientos de tratamiento de encefalopatía hepática

Antecedentes

- 5 La encefalopatía hepática (EH) está causada por una disminución reversible de la función neurológica asociada con insuficiencia hepática y derivación venosa portosistémica. La EH se produce en 1 de cada 3 casos de cirrosis, en casos de insuficiencia hepática fulminante notificados en Estados Unidos (EE.UU.) y está presente en casi la mitad de los pacientes que alcanzan enfermedad hepática terminal. Puede producirse a cualquier edad, pero los picos son paralelos a los de la enfermedad hepática fulminante (pico = década de 40) y la cirrosis (pico = finales de la década de 50).
- 10 Es probable que la incidencia de EH aumente con la incidencia de hepatitis C en la población general y los cirróticos en pacientes de edad avanzada. La EH aguda significa un pronóstico grave con un 40 % de probabilidad de supervivencia durante 1 año. Existe la necesidad en la técnica de composiciones y procedimientos para tratar y prevenir la EH.
- 15 Leevy Carroll B y col.: "Hospitalizations during the use of rifaximin frente a lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy", Digestive Diseases and Sciences Mar 2007 LNKD-PUBMED: 17245628, vol. 52, n.º 3, March 2007 (2007-03), páginas 737-741, XP002669396, ISSN: 0163-2116, compara la frecuencia y la duración de la hospitalización relacionada con la encefalopatía hepática durante el tratamiento con rifaximina frente a lactulosa. Los pacientes con encefalopatía hepática recibieron 30 cc de lactulosa dos veces al día durante 6 o más meses y, después, 400 mg tres veces al día durante 6 meses o más. El tratamiento de la encefalopatía hepática con rifaximina se asoció con una menor frecuencia y duración de la hospitalización, mejor estado clínico y menos acontecimientos adversos.
- 20 Digestion 2006, 73: 94-101 describe el posible uso de rifaximina para el tratamiento de la EH, pero no considera la administración de rifaximina en asociación con lactulosa y no considera el uso de rifaximina durante un período prolongado.
- 25 Dig Dis Sci 2007, 52; 537-547 describe un estudio retrospectivo en el que se administró rifaximina después de un tratamiento con lactulosa. El tratamiento de la encefalopatía hepática con rifaximina se asoció con una menor frecuencia y duración de la hospitalización, gastos hospitalarios más bajos, mejor estado clínico y menos acontecimientos adversos.
- 30 Rev Gastroenterol Disord 2005, 5 S10-8 describe un estudio comparativo en el que la rifaximina resultó al menos tan eficaz como la lactulosa y la neomicina para mejorar los signos y síntomas neurológicos y reducir los niveles de amoníaco en sangre.

Sumario

- 35 En el presente documento se proporciona rifaximina para su uso en la disminución del riesgo de un sujeto de episodios importantes de encefalopatía hepática (EH) en un sujeto que padece EH o en un sujeto con riesgo de EH, en el que una puntuación de Conn y un aumento de la puntuación de asterixis de un grado cada uno o un aumento de la puntuación de Conn de 0 o 1 a 2 o mayor es indicativo de un episodio prolongado y en el que la rifaximina se administra por vía oral diariamente durante un período de al menos 168 días y en el que 550 mg de rifaximina se administran al sujeto dos veces al día (BID) o en el que 275 mg de rifaximina se administran al sujeto cuatro veces al día y en el que la lactulosa se administra como terapia concomitante

Breve descripción de los dibujos

- 40 La figura 1 es un gráfico lineal que compara el uso diario de lactulosa entre sujetos que toman placebos y sujetos que toman rifaximina.
- La figura 2 es un gráfico lineal que muestra las estimaciones de Kaplan Meier de la distribución del tiempo a un acontecimiento de EH importante.
- 45 La figura 3 es un gráfico lineal que muestra las estimaciones de Kaplan Meier de la distribución del tiempo a una primera hospitalización relacionada con la EH.
- La figura 4 es un gráfico lineal que muestra las estimaciones de Kaplan Meier de la distribución del tiempo hasta un primer aumento en las puntuaciones de Conn.
- La figura 5 es un gráfico lineal que muestra las estimaciones de Kaplan Meier de la distribución del tiempo hasta un primer aumento en un grado de asterixis.
- 50 La figura 6 muestra el tiempo hasta el primer episodio abierto importante (hasta 6 meses de tratamiento, día 170 en el primer estudio) (Población ITT).
- La figura 7 es una comparación del tiempo hasta el primer episodio abierto importante en el primer estudio (grupos de rifaximina frente a placebo) y el segundo estudio (nuevo en el grupo de rifaximina).
- 55 La figura 8 representa una comparación del tiempo hasta el primer episodio abierto importante durante la experiencia con placebo (el primer estudio) y después de la experiencia cruzada con rifaximina (el segundo estudio) entre los sujetos con placebo del primer estudio que comenzaron con rifaximina en el segundo estudio.

La figura 9 representa el tiempo hasta la primera hospitalización relacionada con EH (hasta 6 meses de tratamiento, día 170, en el primer estudio).

La figura 10 representa el tiempo hasta la primera hospitalización causada por EH en el primer estudio (población ITT).

La figura 11 representa el tiempo hasta el primer aumento en la puntuación de Conn (hasta 6 meses de tratamiento, día 170, en el primer estudio) (población ITT).

La figura 12 representa el tiempo hasta el primer aumento en el grado de asterixis (hasta 6 meses de tratamiento, día 170, en el primer estudio) (población ITT).

La figura 13 representa las estimaciones de Kaplan Meier de la distribución del tiempo hasta el primer episodio de EH importante para sujetos con rifaximina continua que no sufrieron un episodio de EH en el primer estudio frente al placebo.

Descripción detallada

La patogenia principal de la EH está relacionada con las sustancias nitrogenadas derivadas del intestino que afectan negativamente a la función cerebral. Se cree que el más influyente de estos compuestos es el amoníaco, un subproducto de la digestión de proteínas que normalmente es destoxificada por el hígado. La correlación de los niveles sanguíneos con el estado mental en la cirrosis, sin embargo, es inexacta, en parte, porque la permeabilidad de la barrera hematoencefálica al amoníaco aumenta en pacientes con EH. También se han propuesto otras toxinas derivadas del intestino como responsables de EH.

En pacientes con enfermedad hepática crónica, la aparición de encefalopatía hepática se asocia con una baja calidad de vida en comparación con los pacientes de la misma edad sin EH. Los episodios de EH manifiesta son debilitantes, pueden presentarse sin previo aviso, hacer que el paciente sea incapaz de cuidarse a sí mismo y con frecuencia resulta en hospitalización. Los pacientes con EH experimentan síntomas que incluyen fatiga, somnolencia diurna y falta de conciencia (puntuación de Conn de 1); y confusión y desorientación (puntuación de Conn de 2) que interfieren significativamente con la función diaria y disminuyen la capacidad de cuidados personales. A menudo, esta falta de cuidados personales conduce a una nutrición inadecuada y a la falta de adherencia a la terapia y se intensifica aún más en síntomas más graves, tal como una mayor somnolencia, desorientación grave y estupor (puntuación de Conn 3) o coma (puntuación de Conn 4).

Asimismo, se descubrió que un historial de episodios de EH manifiesta y la gravedad de los episodios de EH fueron predictivos de una disminución de la supervivencia en pacientes con enfermedad hepática crónica. En pacientes con cirrosis hepática y antecedentes de episodios de EH manifiesta, la probabilidad de supervivencia fue del 42 % a 1 año y del 23 % a los 3 años después de experimentar un episodio de EH. En otro análisis, la aparición de un episodio de EH de puntuación de Conn 2 en pacientes con cirrosis se asoció con un aumento de 4 veces en el riesgo de muerte.

Estos compuestos tóxicos obtienen acceso a la circulación sistémica como resultado de la disminución de la función hepática o derivaciones sistémicas portales. Una vez en el tejido cerebral, los compuestos producen alteraciones de la neurotransmisión que afectan a la conciencia y al comportamiento. La EH se atribuye a la depresión global del sistema nervioso central por compuestos nitrogenados que dan como resultado la excitación del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la disminución de la neurotransmisión de glutamato.

Los factores precipitantes incluyen azoemia (29 %), sedantes, tranquilizantes, analgésicos (24 %), hemorragia gastrointestinal (18 %), exceso de proteína en la dieta (9 %), alcalosis metabólica (11 %), infección (3 %), estreñimiento (3 %). La cirugía, particularmente procedimientos de derivación porto-sistémica intrahepática transyugular (TIPS), también puede precipitar la EH. La EH debida a causas desconocidas representa solo el 2 % de los casos.

Las manifestaciones iniciales son subclínicas y requieren pruebas psicométricas para el diagnóstico. Hay 4 etapas progresivas de discapacidad conocidas como los criterios de West Haven (o puntuación de Conn) que van desde la Etapa 0 (falta de cambios detectables en la personalidad) hasta la Etapa 4 (coma, postura descerebrada, pupilas dilatadas) como se trata con más detalle a continuación.

La EH se manifiesta como un continuo de la disfunción psicomotora, deterioro de la memoria, mayor tiempo de reacción, anomalías sensoriales, mala concentración y, en las formas graves, como coma. Se pueden observar cambios en la personalidad, la conciencia, el comportamiento y la función neuromuscular. Los signos neurológicos pueden incluir hiperreflexia, rigidez, mioclonos y asterixis (temblor "aleteo" muscular intenso). Las tareas cognitivas, como conectar números con líneas, pueden ser anormales. Puede haber *Fetor hepaticus* (olor de aliento dulce). Los trazados de electroencefalograma (EEG) muestran una actividad de onda trifásica lenta principalmente sobre las áreas frontales. El tiempo de protrombina puede ser prolongado y no corregible con vitamina K. Una tomografía computarizada de la cabeza puede ser normal o mostrar atrofia general. Por último, pueden observarse signos de enfermedad hepática, tales como ictericia y ascitis.

El diagnóstico de la EH se realiza sobre la base de la historia clínica y los exámenes del estado físico y mental, y los elementos clínicos necesarios son el conocimiento de la enfermedad hepática existente, el o los factores precipitantes y/o los antecedentes de EH. Un EEG puede mostrar actividad de onda lenta, incluso en los casos leves. Un nivel elevado de amoníaco en suero es característico pero no esencial y se correlaciona mal con el nivel de encefalopatía.

El manejo de pacientes con EH crónica incluye 1) provisión de cuidados de soporte, 2) identificación y eliminación de factores precipitantes, 3) reducción de la carga nitrogenada del intestino y 4) evaluación de la necesidad de terapia a largo plazo. La carga nitrogenada del intestino normalmente se reduce usando disacárido no absorbible (lactulosa) y/o antibióticos.

5 La lactulosa se considera un tratamiento de primera línea en Estados Unidos, pero actualmente no está aprobado en Estados Unidos para el tratamiento o la prevención de la EH. La lactulosa es metabolizada por las bacterias intestinales del colon, lo que conduce a un pH fecal reducido, después a un efecto laxante y, finalmente, a la eliminación fecal. El pH fecal reducido ioniza el amoníaco (NH_3) en el ion amonio (NH_4^+) que las bacterias utilizan para la síntesis de aminoácidos y proteínas. Esto reduce los niveles séricos de amoníaco y mejora la función mental.

10 La terapia convencional tiene como objetivo reducir la producción y absorción de amoníaco. La lactulosa normalmente se usa a dosis de 30-60 g al día. Sin embargo, la dosis puede ajustarse hasta 20-40 g tres o cuatro veces al día para afectar a 2-3 deposiciones semiformadas al día. Si la lactulosa no se puede administrar por vía oral o por sonda nasogástrica, por ejemplo a pacientes con estadios 3 y 4 de EH, se puede administrar como enema de retención de 300 cc (200 g).

15 Para la encefalopatía aguda, la lactulosa se puede administrar por vía oral, por boca o mediante sonda nasogástrica, o mediante enemas de retención. La dosis oral habitual es de 30 g, seguida de una dosis cada 1 a 2 horas hasta que se produzca la evacuación. En ese momento, la dosis se ajusta para lograr dos o tres deposiciones blandas diariamente.

20 La lactulosa está disponible sin receta médica. Puede obtenerse una formulación cómoda y relativamente insípida, a menudo conocida en el comercio como "lactulosa en polvo para solución oral", por ejemplo, de Bertek Pharmaceuticals, La tierra del azúcar, Tex. como Kristalose^{RTM} en envases de 10 y 20 g. Los jarabes de lactulosa vendidos habitualmente como laxantes incluyen Cephulac^{RTM}, Chronulac^{RTM}, Cholak^{RTM} y Enulose^{RTM}. Estos jarabes pueden sustituirse por lactulosa en polvo utilizando suficiente jarabe para proporcionar la dosis deseada de lactulosa; normalmente, los jarabes mencionados contienen aproximadamente 10 g de lactulosa en 15 ml de jarabe.

25 Se han usado antibióticos de amplio espectro activos en el tracto GI, incluidos neomicina, metronidazol, vancomicina y paromomicina, con o sin lactulosa. Las pautas actuales recomiendan el uso de neomicina a 1 a 2 g/día por boca con monitorización periódica renal y auditiva anual o metronidazol a 250. La lactulosa puede inducir diarrea, que conduce a deshidratación, un factor precipitante de EH. Adicionalmente, la adherencia con el uso de lactulosa está limitada por el desagrado que experimenta el paciente por su sabor excesivamente dulce. Además, una pauta posológica que está relacionada con los hábitos intestinales y los efectos secundarios de flatulencia, hinchazón, diarrea (que conduce a deshidratación) y acidosis hacen que la lactulosa sea difícil de usar a largo plazo.

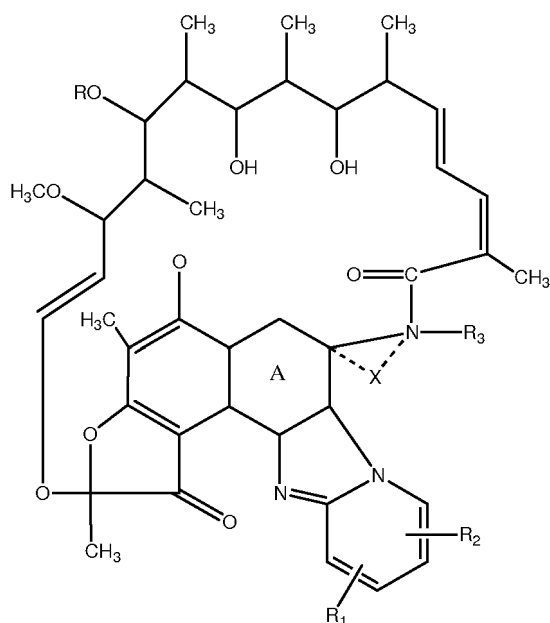
30 El uso de antibióticos en el tratamiento de la EH se ve obstaculizado por la toxicidad asociada con el uso a largo plazo. De manera específica, la absorción sistémica de neomicina, metronidazol y ampicilina ha dado lugar a casos raros de nefrotoxicidad, ototoxicidad, *S. enterocolitis* y/o desarrollo de cepas bacterianas resistentes. Adicionalmente, la neomicina inhibe solo las bacterias aeróbicas. El metronidazol se metaboliza lentamente en pacientes con disfunción hepática, tiene el potencial de interacciones con el alcohol (efecto similar al disulfiram) y niveles sanguíneos altos pueden provocar convulsiones.

35 Un antibiótico específico del tracto gastrointestinal es la rifaximina. La rifaximina es un antibiótico semisintético no aminoglucosídico derivado de la rifamicina O. Es un antibiótico oral de amplio espectro no sistémico y no absorbido específico de patógenos entéricos del tracto GI. Se ha descubierto que la rifaximina es ventajosa en el tratamiento de la EH en relación con los antibióticos utilizados previamente; por ejemplo, absorción sistémica insignificante (<0,4 %) independientemente de la ingesta de alimentos o la presencia de enfermedad GI y no presenta acumulación de plasma con dosis altas o repetidas. La falta de absorción sistémica hace que la rifaximina sea segura y bien tolerada, mejorando así el cumplimiento del paciente y reduciendo los efectos secundarios asociados con los tratamientos conocidos actualmente.

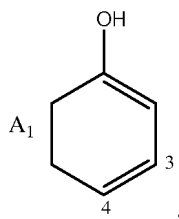
40 La rifaximina (DCI; véase The Merck Index, XIII Ed., 8304) es un antibiótico que pertenece a la clase de antibióticos de la rifamicina, por ejemplo, una piridoimidazo rifamicina. La rifaximina ejerce su amplia actividad antibacteriana, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal contra bacterias gastrointestinales localizadas que causan diarrea infecciosa, síndrome del intestino irritable, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, enfermedad de Crohn y/o insuficiencia pancreática. Se ha notificado que la rifaximina se caracteriza por una absorción sistémica insignificante, debido a sus características químicas y físicas (Descombe J.J. y col. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Res, 14 (2), 51-56, (1994)).

45 La rifaximina se describe en la patente italiana IT 1154655 y el documento EP 0161534. La patente EP 0161534 desvela un procedimiento para la producción de rifaximina usando rifamicina O como material de partida (The Merck Index, XIII Ed., 8301). El documento US 7.045.620 B1 desvela formas polimórficas de rifaximina.

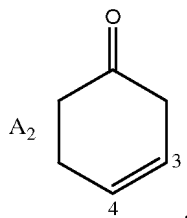
Un antibiótico de la clase de la rifamicina es, por ejemplo, un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I:



en el que A puede ser la estructura A₁:



o la estructura A₂



5

en la que, -x- es un enlace químico covalente o nulo; R es hidrógeno o acetilo;
R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), benciloxi, mono- y di-alquilamino (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄), hidroximetilo, hidroxialquilo-(C₂₋₄), nitro o R₁ y R₂ tomados junto con dos átomos de carbono consecutivos del núcleo de piridina forman un anillo de benceno no sustituido o sustituido por uno o dos grupos metilo o etilo; R₃ es un átomo de hidrógeno o nulo; con la condición de que, cuando A es A₁, -x- es nulo y R₃ es un átomo de hidrógeno; con la condición adicional de que, cuando A es A₂, -x- es un enlace químico covalente y R₃ es nulo.

10

También se describe en el presente documento un compuesto como se ha definido anteriormente, en el que A es A₁ o A₂ como se ha indicado anteriormente, -x- es un enlace químico covalente o nulo, R es hidrógeno o acetilo, R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, (alquilo C₁₋₄), benciloxi, hidroxialquilo-(C₂₋₄), dialquilamino-(C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄), nitro o R₁ y R₂ tomados junto con dos átomos de carbono consecutivos del núcleo de piridina forman un anillo de benceno y R₃ es un átomo de hidrógeno o nulo; con la condición de que, cuando A es A₁, -x- es nulo y R₃ es un átomo de hidrógeno; con la condición adicional de que, cuando A es A₂, -x- es un enlace químico covalente y R₃ es nulo.

15

También se describe en el presente documento un compuesto como se ha definido anteriormente, en el que A es A₁ o A₂ como se ha indicado anteriormente, -x- es un enlace químico covalente o nulo, R es acetilo, R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) o R₁ y R₂ tomados junto con dos átomos de carbono consecutivos del núcleo de piridina forman un anillo de benceno y R₃ es un átomo de hidrógeno o nulo; con la condición de que, cuando A es A₁, -x- es nulo y R₃ es un átomo de hidrógeno; con la condición adicional de que, cuando A es A₂, -x- es un enlace químico covalente y R₃ es nulo.

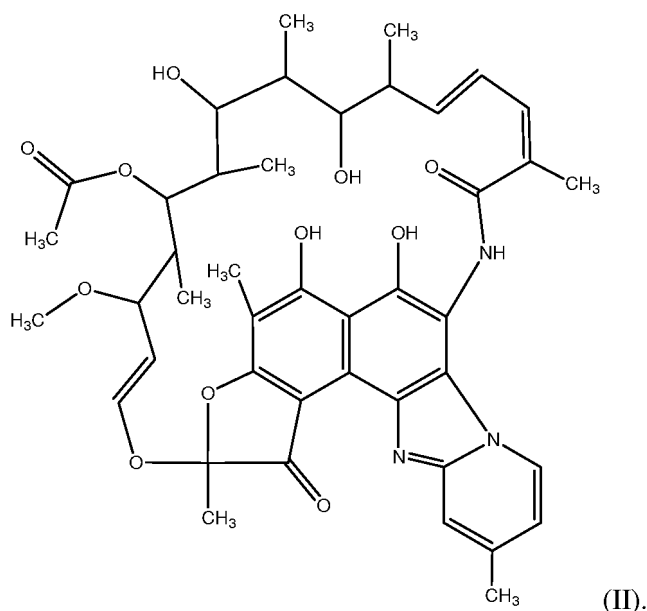
20

25

También se describe en el presente documento un compuesto como se ha definido anteriormente, que es 4-desoxi-4'-metil-pirido[1',2'-1,2]imidazo[5,4-c]rifamicina SV. También se describe en el presente documento un compuesto como se ha definido anteriormente, que es 4-desoxi-pirido[1',2':1,2]imidazo[5,4-c]rifamicina SV.

También se describe en el presente documento un compuesto como se ha definido anteriormente, en el que A es como se ha descrito anteriormente, -x- es un enlace químico covalente o nulo; R es hidrógeno o acetilo; R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), benciloxi, mono- y di-alquilamino (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄), hidroximetilo, hidroxialquilo-(C₂₋₄), nitro o R₁ y R₂ tomados junto con dos átomos de carbono consecutivos del núcleo de piridina forman un anillo de benceno no sustituido o sustituido por uno o dos grupos metilo o etilo; R₃ es un átomo de hidrógeno o nulo; con la condición de que, cuando A es A₁, -x- es nulo y R₃ es un átomo de hidrógeno; con la condición adicional de que, cuando A es A₂, -x- es un enlace químico covalente y R₃ es nulo.

La rifaximina es un compuesto que tiene la estructura de fórmula II:



En ciertas realizaciones, el antibiótico comprende uno o más de un antibiótico de la clase de rifamicina, aminoglucósido, anfenicol, ansamicina, β-lactámico, carbapenémico, cefalosporina, cefamicina, monobactámico, oxacefema, lincosamida, macrólido, polipéptido, tetraciclina o 2,4-diaminopirimidina. Ejemplos de antibióticos de estas clases se enumeran más adelante.

La rifaximina ejerce una amplia actividad antibacteriana en el tracto gastrointestinal contra las bacterias gastrointestinales localizadas que causan diarrea infecciosa, incluyendo cepas anaerobias. Se ha notificado que la rifaximina se caracteriza por una absorción sistémica insignificante, debido a sus características químicas y físicas (Descombe J.J. y col. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Res, 14 (2), 51-56, (1994)).

Sin desear quedar ligado a ninguna teoría científica en particular, la rifaximina actúa uniéndose a la subunidad beta de ácido ribonucleico (ARN) polimerasa dependiente del ácido desoxirribonucleico bacteriano, dando como resultado la inhibición de la síntesis del ARN bacteriano. Es activo contra numerosas bacterias gram (+) y (-), tanto aeróbicas como anaeróbicas. Los datos *in vitro* indican que la rifaximina es activa contra especies de *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Enterobacteriaceae*. La reducción bacteriana o un aumento de la resistencia a los antimicrobianos en la flora del colon no se produce con frecuencia y no tiene importancia clínica. Actualmente, la rifaximina está aprobada en 17 países fuera de EE.UU. y la Food and Drug Administration (FDA) le concedió la licencia para Estados Unidos en mayo de 2004.

En la presente solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. En la presente solicitud, el uso de "o" significa "y/o", a menos que se indique lo contrario. Asimismo, el uso del término "que incluye", así como otras formas, como "incluye" e "incluido/a", no es limitante. También, términos tales como "elemento" o "componente" abarcan tanto elementos como componentes que comprenden una unidad y elementos y componentes que comprenden más de una subunidad, menos que específicamente se indique lo contrario. También, el uso del término "porción" puede incluir parte de un resto o el resto completo.

La invención se refiere a la rifaximina para su uso en la disminución del riesgo de un sujeto de episodios importantes de encefalopatía hepática (EH) en un sujeto que padece EH o en un sujeto con riesgo de EH, en el que un puntuación de Conn y un aumento de la puntuación de asterixis de un grado cada uno o un aumento de la puntuación de Conn

de 0 o 1 a 2 o mayor es indicativo de un episodio importante, y en el que la rifaximina se administra por vía oral diariamente durante un período de al menos 168 días y en el que se administran 550 mg de rifaximina al sujeto dos veces al día (BID) o en el que se administran 275 mg de rifaximina al sujeto cuatro veces al día y en el que se administra lactulosa como terapia concomitante.

5 Se describe el descubrimiento de la eficacia de los antibióticos específicos del tracto gastrointestinal (GI) para el tratamiento y la prevención de la encefalopatía hepática. Se describe el uso de antibióticos específicos del tracto GI para prevenir la aparición de síntomas de EH y también para alargar el tiempo hasta un primer episodio importante de EH. En una realización de la invención como se ha definido anteriormente, el tiempo hasta un primer episodio importante de EH se midió mediante un aumento de la puntuación de Conn a Grado ≥ 2 (por ejemplo, 0 o 1 a ≥ 2) o
10 un aumento de la puntuación de Conn y asterixis de un grado cada uno para aquellos sujetos que tienen una puntuación de Conn de referencia de 0. En otra realización, el tiempo hasta el episodio importante de EH se midió por el tiempo a cualquier aumento con respecto al valor inicial en la puntuación de Conn (grado del estado mental) o el grado de asterixis, con estimaciones de Kaplan-Meier de proporciones acumuladas de sujetos con cualquier aumento los días 28, 56, 84, 112, 140 y 168.

15 Otra realización fue una medición del tiempo hasta la primera hospitalización relacionada con la EH o el tiempo hasta el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea (PBE). Otra realización fue un cambio medio desde el valor inicial en la concentración de amoníaco en sangre con el tiempo o un cambio medio desde el valor inicial en los valores críticos de frecuencia de fluctuación a lo largo del tiempo. Una realización adicional se ha indicado mediante un consumo medio diario de lactulosa a lo largo del tiempo, cambios desde el valor inicial en las puntuaciones de Conn
20 con el tiempo; o cambios desde el valor inicial en los grados de asterixis con el tiempo. A menos que se especifique otra cosa, un cambio de un valor es el cambio de ese valor con respecto a un valor inicial.

Otras medidas de eficacia de los tratamientos reivindicados y descritos en el presente documento incluyeron el cambio medio con respecto al valor inicial en las puntuaciones del Cuestionario de Enfermedad Hepática Crónica (CLDQ) con el tiempo; el cambio medio con respecto al valor inicial en las puntuaciones en la Escala de somnolencia de Epworth
25 con el tiempo; y la proporción de sujetos que tienen una puntuación en la Escala de somnolencia de Epworth > 10 . La evaluación de la gravedad de la encefalopatía hepática persistente también puede basarse, por ejemplo, en las puntuaciones de Conn.

En otra realización, a un sujeto que sufre (invención), es susceptible (variante) o está en remisión (variante) de encefalopatía hepática (EH) se administra un antibiótico de la clase de la rifamicina que es rifaximina durante
30 aproximadamente 24 semanas y 24 meses. En el tratamiento de la EH, el antibiótico de la clase de la rifamicina se puede administrar al sujeto durante 12 meses o más, por ejemplo durante toda la vida de un sujeto. De acuerdo con la invención, el antibiótico/rifaximina se administra diariamente hasta la muerte del sujeto.

La invención se refiere a un procedimiento para disminuir el riesgo de un sujeto de sufrir un acontecimiento importante mediante la administración al sujeto de rifaximina. En una realización, para los sujetos que tienen un último episodio
35 de EH igual o mayor a 90 días antes de comenzar el tratamiento, el riesgo de fallo se redujo en un 58 %. En otra realización, el riesgo de que se produzca un fallo se redujo entre un 30 y un 70 %. En otra realización, el riesgo se redujo entre un 40 % y un 70 %.

En una realización, para sujetos que tienen un último episodio de EH más de 90 días antes de la administración de un antibiótico específico del tracto GI, el riesgo de que se produzca un fallo disminuyó entre aproximadamente un 60 %.
40 En otra realización, el riesgo de que se produzca un fallo disminuyó entre aproximadamente un 2 % y un 80 %.

En otra realización, para sujetos que tienen dos o menos episodios de EH en los seis meses anteriores al inicio del tratamiento, el riesgo de un episodio importante de EH se redujo en aproximadamente un 56 %. En una realización, el riesgo de que se produzca un episodio importante de EH disminuyó entre aproximadamente un 20 % y un 70 %.

En otra realización, para sujetos que tienen más de dos episodios de EH en los seis meses anteriores al inicio del tratamiento, el riesgo de un episodio importante de EH se redujo en aproximadamente un 63 %. En otra realización, el riesgo se redujo en aproximadamente un 30 % y un 80 %.
45

En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es un régimen de dosificación de una cápsula o comprimido de la formulación dos veces al día, en el que cada comprimido comprende aproximadamente 550 mg de rifaximina.

En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis de 275 mg de un antibiótico específico del tracto gastrointestinal (GI) administrado cuatro veces al día.
50

Se describe un procedimiento para mantener la remisión de EH en un sujeto mediante la administración de un antibiótico específico del tracto GI al sujeto.

Se describe un procedimiento para aumentar el tiempo de hospitalización para el tratamiento de la EH administrando a un sujeto un antibiótico específico del tracto GI. En una variante, la administración de un antibiótico específico del tracto GI reduce la frecuencia de hospitalización en aproximadamente un 48 %. En otra variante, un antibiótico específico del tracto GI reduce la frecuencia de hospitalización entre aproximadamente un 13 % y aproximadamente
55

un 69 %.

En una variante, el tratamiento con el antibiótico específico del tracto GI mantiene la remisión de la EH en el sujeto.

En una realización, el antibiótico específico del tracto GI que es rifaximina se administra al sujeto durante seis meses, un año, de dos a tres años o diariamente hasta la muerte del sujeto.

- 5 En una realización, se mejora la puntuación de Conn para el sujeto con respecto al valor inicial tras la administración de un antibiótico específico del tracto GI.

En una realización, se mejora la medición de la calidad de vida (QoL) con respecto al valor inicial con la administración de un antibiótico específico del tracto GI durante un curso de tratamiento con rifaximina.
- 10 De acuerdo con la invención, el antibiótico específico del tracto GI que es rifaximina se administra al sujeto con lactulosa, antes del tratamiento con lactulosa o tras el tratamiento con lactulosa.

En una realización, el antibiótico específico del tracto GI que es rifaximina se administra con uno o más de Align® (*Bifidobacterium infantis*), Alinia® (nitazoxanida), Pentasa® (mesalazina), colestiramina, Sandostatin® (acetato de octreotida), vancomicina, lactosa, Amitiza® (lubiprostone), Flagyl® (metronidazol), Zegerid® (omeprazol), Prevacid® (lansoprazol) o Miralax® (polietilenglicol 3350).
- 15 En una realización, después del tratamiento con antibiótico específico del tracto GI, disminuye la puntuación de Conn (calificación del estado mental) de un sujeto.

En una realización, después del tratamiento con un antibiótico específico del tracto GI, se incrementa un aumento de la puntuación de Conn respecto al valor inicial.
- 20 En una realización, después del tratamiento con un antibiótico específico del tracto GI, un retraso en el tiempo hasta un aumento en la puntuación de Conn es de aproximadamente un 54 %. Por ejemplo, el porcentaje de retraso en el tiempo para aumentar en la puntuación de Conn puede estar entre aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 70 %.

En otra realización, la administración del antibiótico específico del tracto GI previene un aumento en la puntuación de Conn. Por ejemplo, la administración del antibiótico específico del tracto GI aumenta el tiempo hasta un aumento con respecto al valor inicial en la puntuación de Conn.
- 25 En una realización, la administración del antibiótico específico del tracto GI da como resultado un aumento del tiempo hasta un aumento con respecto al valor inicial en el grado de asterixis.

En otra realización, la administración del antibiótico específico del tracto GI produce un retraso en el tiempo hasta el aumento en el grado de asterixis.
- 30 En otra realización, la administración del antibiótico específico del tracto GI da como resultado un aumento en el tiempo hasta la primera hospitalización relacionada con EH.

En otra realización, la administración del antibiótico específico del tracto GI da como resultado un aumento en el tiempo hasta el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea (PBE).
- 35 En otra realización, la administración del antibiótico específico del tracto GI da como resultado una disminución en la concentración de amoníaco en sangre con respecto al valor inicial después de la administración de rifaximina. Por ejemplo, la disminución en la concentración de amoníaco en sangre puede ser con respecto al valor inicial hasta 170 días de aproximadamente 6 µg/dl.

En otra realización, la administración del antibiótico específico del tracto GI da como resultado un aumento en los valores críticos de frecuencia de fluctuación con respecto al valor inicial después de la administración de rifaximina.
- 40 En otra realización, la administración del antibiótico específico del tracto GI da como resultado una disminución en el consumo diario de lactulosa con respecto al valor inicial con el tiempo después de la administración de rifaximina.

En otra realización, la administración del antibiótico específico del tracto GI da como resultado una disminución en el consumo diario de lactulosa de entre aproximadamente 7 dosis de lactulosa a aproximadamente 2 dosis de lactulosa.
- 45 En otra realización, la administración del antibiótico específico del tracto GI da como resultado un uso de lactulosa que inicialmente aumenta con respecto al valor inicial. Por ejemplo, el uso de lactulosa puede ser de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 días.

En otra realización, la administración del antibiótico específico del tracto GI da como resultado un cambio en el valor inicial de las puntuaciones de Conn con el tiempo después de la administración de rifaximina. Por ejemplo, el cambio en el valor inicial en las puntuaciones de Conn puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.

En otra realización, la administración del antibiótico específico del tracto GI da como resultado un cambio con respecto al valor inicial en los grados de asterixis con el tiempo.

En otra realización, la administración del antibiótico específico del tracto GI da como resultado un cambio con respecto al valor inicial en las puntuaciones del Cuestionario de enfermedad hepática crónica (CLDQ) con el tiempo.

- 5 En otra realización, la administración del antibiótico específico del tracto GI da como resultado un cambio con respecto al valor inicial en las puntuaciones en la Escala de Somnolencia de Epworth con el tiempo después de la administración de rifaximina.

10 Como se sabe, la puntuación en el Modelo de enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) se puede utilizar para predecir la gravedad de la enfermedad hepática en función de los niveles de creatinina sérica, bilirrubina total en suero y el índice internacional normalizado, IIN, para el tiempo de protrombina. La puntuación MELD y se ha demostrado que es útil para predecir la mortalidad en pacientes con cirrosis compensada y descompensada. La puntuación máxima dada para MELD es 40. Todos los valores superiores a 40 reciben una puntuación de 40.

15 En otra realización, Los sujetos que tenían un nivel DE MELD de entre 1 y 24 respondieron al tratamiento para la EH utilizando la administración del antibiótico específico del tracto GI. En otra realización, Los sujetos que tenían un nivel DE MELD menor o igual a 10 respondieron al tratamiento con antibióticos específicos del tracto GI. En otra realización, los sujetos que tienen un nivel de MELD entre 11 y 18 responden al tratamiento con antibióticos específicos del tracto GI. En otra realización, los sujetos que tienen un nivel de MELD entre 19 y 24 responden al tratamiento con antibióticos específicos del tracto GI.

20 El término "administración" o "administrar" incluye las vías de introducción de un antibiótico específico del tracto GI a un sujeto para realizar su función prevista. Los ejemplos de vías de administración que pueden usarse incluyen inyección (subcutánea, intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intratecal), oral, inhalación, rectal y transdérmica. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse mediante formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, estas preparaciones se administran en forma de comprimidos o cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción ocular, gotas oculares, ungüento, supositorio, etc., administración mediante inyección, infusión o inhalación; tópico por loción o ungüento; y rectal mediante supositorios. La invención se refiere a la administración oral. La inyección puede ser en bolo o puede ser una infusión continua. Dependiendo de la vía de administración, un antibiótico específico del tracto GI puede recubrirse o disponerse en un material seleccionado para protegerlo de condiciones naturales que pueden afectar negativamente a su capacidad para realizar su función prevista. Un antibiótico específico del tracto GI puede administrarse solo, o junto con otro agente o agentes como se ha descrito anteriormente o con un vehículo farmacéuticamente aceptable, o ambos. Se puede administrar un antibiótico específico del tracto GI antes de la administración del otro agente, simultáneamente con el agente o después de la administración del agente. Asimismo, un antibiótico específico del tracto GI también se puede administrar en una proforma, que se convierte en su metabolito activo, o un metabolito más activo *in vivo*.

35 La administración "en combinación con" uno o más agentes terapéuticos adicionales incluye administración simultánea (concurrente) y consecutiva en cualquier orden.

40 Como resultará inmediatamente evidente para el experto en la materia, la dosificación útil *in vivo* a administrar y el modo particular de administración variarán dependiendo de la edad, el peso y las especies de mamíferos tratadas, los compuestos particulares empleados y el uso específico para el que se emplean estos compuestos. La determinación de los niveles de dosificación eficaces, es decir, los niveles de dosificación necesarios para conseguir el resultado deseado, puede realizarse por un experto en la materia usando procedimientos farmacológicos rutinarios. Normalmente, las aplicaciones clínicas humanas de productos se inician a niveles de dosificación menores, aumentándose el nivel de dosificación hasta que se consigue el efecto deseado.

45 Tal como se usa en el presente documento, un "aumento" o "disminución" en una medición, a menos que se especifique otra cosa, es típicamente en comparación con un valor inicial. Por ejemplo, un aumento en el tiempo de hospitalización para los sujetos que se someten a tratamiento puede ser en comparación con un valor inicial del tiempo hasta la hospitalización para los sujetos que no se someten a dicho tratamiento. En algunos casos, un aumento o disminución en una medición puede evaluarse en función del contexto en el que se utiliza el término.

50 Los "vehículos" tal como se usan en el presente documento incluyen vehículos farmacéuticamente aceptables, excipientes, o estabilizadores que no son tóxicos para la célula o el mamífero expuesto a los mismos a las dosis y concentraciones empleadas. A menudo, el vehículo fisiológicamente aceptable es una solución acuosa tamponada de pH. Los ejemplos de vehículos fisiológicamente aceptables incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico; polipéptidos de bajo peso molecular (de menos de aproximadamente 10 restos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos, tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono que incluyen glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes, tales como EDTA; alcoholes de azúcar, tales como manitol o sorbitol; contra iones formadores de sal tales como sodio; y/o tensioactivos no iónicos, tales como TWEEN, polietilenglicol (PEG).

La expresión "cantidad eficaz" incluye una cantidad eficaz, en las dosificaciones y durante los periodos de tiempo

necesarios, para lograr el resultado deseado, por ejemplo, suficiente para tratar o prevenir la EH en un paciente o sujeto. Una cantidad eficaz de un antibiótico específico del tracto GI puede variar según factores como el estado de la enfermedad, la edad y el peso del sujeto, y la capacidad de un antibiótico específico del tracto GI para provocar una respuesta deseada en el sujeto. Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad eficaz también es aquella en la que los efectos terapéuticamente beneficiosos contrarrestan cualquier efecto tóxico o perjudicial (por ejemplo, los efectos secundarios) de un antibiótico específico del GI.

"Mejora", "mejoría", "alivio" o similar se refiere, por ejemplo, a una mejora detectable o un cambio detectable consistente con la mejora que se produce en un sujeto o en al menos una minoría de sujetos, por ejemplo, en al menos aproximadamente el 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 100 %, o en un intervalo entre cualquiera de estos dos valores. Tal mejora o cambio puede observarse en sujetos tratados en comparación con sujetos no tratados con rifaximina, en el que los sujetos no tratados tienen, o son susceptibles de desarrollar, la misma enfermedad, afección, síntoma o uno similar. La mejora de una enfermedad, afección, síntoma o parámetro de ensayo puede determinarse subjetiva u objetivamente, por ejemplo, por la autoevaluación por un sujeto o sujetos, mediante la evaluación de un médico o mediante la realización de un ensayo o medición adecuada, incluyendo, por ejemplo, una evaluación de la calidad de vida, una progresión lenta de una o más enfermedades o afecciones, una gravedad reducida de una o más enfermedades o afecciones, o uno o más ensayos adecuados para el nivel o actividad o actividades de una o más biomoléculas, célula(s) o por detección de episodios de EH en un sujeto. La mejoría puede ser transitoria, prolongada o permanente, o puede ser variable en momentos relevantes durante o después de administrar un antibiótico específico del tracto GI a un sujeto, o se usa en un ensayo u otro procedimiento descrito en el presente documento o una referencia citada, por ejemplo, dentro de los marcos de tiempo descritos más adelante, o aproximadamente 1 hora después de la administración o el uso de un antibiótico específico del tracto GI a aproximadamente 28 días, o 1, 3, 6, 9 meses o más después que uno o más sujetos recibieran dicho tratamiento.

La "modulación" de, por ejemplo, un síntoma, nivel o actividad biológica de una molécula, o similares, se refiere, por ejemplo, al síntoma o actividad, o similar que aumenta o disminuye de forma detectable. Tal aumento o disminución puede observarse en sujetos tratados en comparación con sujetos no tratados con un antibiótico específico del tracto GI, en el que los sujetos no tratados tienen, o son susceptibles de desarrollar, la misma enfermedad, afección, síntoma o uno similar. Dichos aumentos o disminuciones pueden ser al menos aproximadamente del 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 100 %, 150 %, 200 %, 250 %, 300 %, 400 %, 500 %, 1000 % o más o dentro de cualquier intervalo entre dos cualesquiera de estos valores. La modulación puede determinarse subjetiva u objetivamente, por ejemplo, mediante la autoevaluación del sujeto, mediante la evaluación de un médico o mediante la realización de un ensayo o medición adecuada, incluyendo, por ejemplo, evaluaciones de calidad de vida o ensayos adecuados para el nivel o actividad de las moléculas, células o migración celular en un sujeto. La modulación puede ser transitoria, prolongada o permanente, o puede ser variable en momentos relevantes durante o después de administrar un antibiótico específico del tracto GI a un sujeto, o se usa en un ensayo u otro procedimiento descrito en el presente documento o una referencia citada, por ejemplo, dentro de los tiempos descritos más adelante o aproximadamente 1 hora después de la administración o uso de un antibiótico específico del tracto GI a aproximadamente 3, 6, 9 meses o más después de que un sujeto haya recibido un antibiótico específico del tracto GI.

El término "modular" también puede referirse a aumentos o disminuciones en la actividad de una célula en respuesta a la exposición a un antibiótico específico del tracto GI, por ejemplo, la inhibición de la proliferación y/o la inducción de la diferenciación de al menos una subpoblación de células en un animal de manera que se logre el resultado final deseado, por ejemplo, un resultado terapéutico del antibiótico específico del tracto GI utilizado para el tratamiento puede aumentar o disminuir en el transcurso de un tratamiento particular.

El término "obtener" como en "obtener un antibiótico específico del tracto GI" pretende incluir la compra, síntesis o adquisición de otro modo de un antibiótico específico del tracto GI.

Las frases "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral", tal como se usan en el presente documento, incluyen, por ejemplo, los modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, habitualmente mediante inyección e incluyen, sin limitación, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, inyección intraespinal e intraesternal e infusión.

El lenguaje "una cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad de un antibiótico específico del tracto GI que es eficaz, tras la administración de una dosis única o múltiple al sujeto, para prevenir o tratar la EH.

La expresión "composición de agente farmacéutico" (o agente o fármaco) tal como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto químico, composición, agente o fármaco capaz de inducir un efecto terapéutico deseado cuando se administra adecuadamente a un paciente. No requiere necesariamente más de un tipo de ingrediente.

Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas para chupar,

preparaciones líquidas o en gel. Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en una forma adecuada para la presentación de dosis unitarias y pueden contener excipientes convencionales. Ejemplos de estos son: agentes aglutinantes, tales como jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto y polivinilpirrolidona; cargas, tales como lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para comprimidos, tal como estearato de magnesio, dióxido de silicio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, tal como almidón de patata; o agentes humectantes aceptables, tales como lauril sulfato de sodio. Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires o se pueden formular como un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, jarabe, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábiga; vehículos no acuosos (incluyendo aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y, si se desea, agentes colorantes o aromatizantes convencionales.

Las expresiones "administración sistémica", "administrado por vía sistémica", "administración periférica", y "administrado por vía periférica", tal como se usa en el presente documento significan la administración de un antibiótico específico del tracto GI, fármaco y otro material, de manera que entra en el sistema del sujeto y, por tanto, está sujeto al metabolismo y a otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

El lenguaje "cantidad terapéuticamente eficaz" de un antibiótico específico del tracto GI se refiere a una cantidad de un antibiótico específico del tracto GI que es eficaz, tras la administración de una dosis única o múltiple al sujeto, en la inhibición del crecimiento y/o invasión bacteriana, o en la disminución de los síntomas, tal como episodios de EH, relacionados con el crecimiento bacteriano en un sujeto. "Cantidad terapéuticamente eficaz" también se refiere la cantidad de una terapia (por ejemplo, una composición que comprende un antibiótico específico del tracto GI), que es suficiente para reducir la gravedad de la EH en un sujeto.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" se refieren a la prevención de la recurrencia, el inicio o el desarrollo de episodios de EH o más síntomas de EH. La prevención incluye la protección contra la aparición y la gravedad de los episodios de EH.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a la cantidad de una terapia (por ejemplo, una composición que comprende un antibiótico específico de GI) que es suficiente para dar como resultado la prevención del desarrollo, recurrencia o inicio de episodios de EH o para potenciar o mejorar el efecto o efectos profilácticos de otra terapia.

"Rifaximina", tal como se usa en el presente documento, incluye solvatos y formas polimorfas de la molécula, incluyendo, por ejemplo, α , β , γ , δ , ϵ , η , ζ y formas amorfas de rifaximina. Estas formas se describen con más detalle, por ejemplo, en los documentos USSN 11/873,841; USSN 11/658.702; EP 05 004 635.2, presentados el 3 de mayo de 2005; los documentos USPN 7.045.620; US 61/031.329; y G. C. Viscomi, y col., CrystEngComm, 2008, 10, 1074-1081 (abril de 2008).

"Polimorfismo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la aparición de diferentes formas cristalinas de un solo compuesto en distinto estado de hidrato, por ejemplo, una propiedad de algunos compuestos y complejos. Por tanto, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular, sin embargo, cada polimorfo puede tener propiedades físicas distintas. Por consiguiente, un solo compuesto puede dar lugar a una variedad de formas polimórficas donde cada forma tiene propiedades físicas diferentes y distintas, tales como perfiles de solubilidad, temperaturas del punto de fusión, higroscopicidad, forma de partícula, densidad, fluidez, compatibilidad y/o picos de difracción de rayos x. La solubilidad de cada polimorfo puede variar, por tanto, identificar la existencia de polimorfos farmacéuticos es esencial para proporcionar productos farmacéuticos con perfiles de solubilidad predecibles. Es deseable investigar todas las formas de estado sólido de un medicamento, incluyendo todas las formas polimórficas, y para determinar la estabilidad, las propiedades de disolución y flujo de cada forma polimórfica. Las formas polimórficas de un compuesto se pueden distinguir en un laboratorio por espectroscopía de difracción de rayos X y por otros procedimientos tales como, espectrometría infrarroja. Para una revisión general de los polimorfos y las aplicaciones farmacéuticas de los polimorfos, véase G. M. Wall, Pharm Manuf. 3, 33 (1986); J. K. Haleblan y W. McCrone, J Pharm. Sci., 58, 911 (1969); y J. K. Haleblan, J. Pharm. Sci., 64, 1269 (1975).

Tal como se usa en el presente documento, "EH importante" incluye un aumento de la puntuación de Conn a Grado ≥ 2 (por ejemplo, 0 o 1 a ≥ 2) o un aumento de la puntuación de Conn y asterixis de 1 grado cada uno para aquellos sujetos que tienen una puntuación de Conn inicial de 0.

Tal como se usa en el presente documento, "tiempo hasta el primer episodio importante de EH" incluye, por ejemplo, la duración entre la fecha de la primera administración de rifaximina y la fecha del primer episodio importante de EH.

Tal como se usa en el presente documento, el "tiempo hasta la primera hospitalización relacionada con EH" incluye, por ejemplo, la duración entre la primera dosis de rifaximina y la fecha del primer episodio relacionado con EH.

Tal como se usa en el presente documento, el "tiempo hasta un aumento con respecto al valor inicial en la puntuación de Conn" incluye, por ejemplo, la duración entre la primera dosis de rifaximina y la fecha del primer aumento en la puntuación de Conn.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el "tiempo hasta un aumento desde el valor inicial en el grado de asterixis", incluye, por ejemplo, la duración entre la primera dosis de rifaximina y la fecha del primer aumento en el grado de asterixis.

Tal como se usa en el presente documento, "cambio medio con respecto al valor inicial en la puntuación del dominio de fatiga del Cuestionario de Enfermedad Hepática Crónica (CLDQ), al final del tratamiento (FDT)" es la puntuación media con un valor inicial desde antes de la primera administración de rifaximina.

- 10 Tal como se usa en el presente documento, "cambio medio respecto al valor inicial en la concentración de amoníaco en sangre en el FDT" incluye la puntuación media con un valor inicial desde antes de la primera administración de rifaximina.

Tal como se usa en el presente documento, el "tiempo hasta el diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea (PBE)" incluye, por ejemplo, la duración entre la primera dosis de rifaximina y la fecha del primer episodio de PBE.

- 15 Tal como se usa en el presente documento, el "cambio medio desde el valor inicial en cada valor postinicial en los valores críticos de frecuencia de fluctuación" se mide, por ejemplo, a partir de un valor inicial establecido antes de la primera administración de rifaximina.

- 20 "Antibiótico específico del tracto GI" y "antibiótico GI" como se usa en el presente documento incluye antibiótico que se sabe que tiene un efecto sobre la enfermedad GI. Por ejemplo, un antibiótico de la clase de la rifamicina (por ejemplo, rifaximina), neomicina, metronidazol, teicoplanina, ciprofloxacino, doxiciclina, tetraciclina, augmentine, cefalexina, penicilina, ampicilina, kanamicina, rifampicina, vancomicina, rifaximina y combinaciones de los mismos son antibióticos específicos del tracto GI útiles. Aún más preferibles son los antibióticos específicos del tracto GI específicos con baja absorción sistémica, por ejemplo, rifaximina. La baja absorción sistémica incluye, por ejemplo, menos del 10 % de absorción, menos del 5 % de absorción, menos del 1 % de absorción y menos del 0,5 % de absorción. La baja absorción sistémica también incluye, por ejemplo, de entre aproximadamente 0,01-1 % de absorción, de entre aproximadamente 0,05 -1 % de absorción, de entre aproximadamente 0,1-1 % de absorción, de entre aproximadamente 1-10 % de absorción o de entre aproximadamente 5 - 20 % de absorción. De acuerdo con la invención, el antibiótico específico del tracto GI es rifaximina.

- 30 Tal como se usa en el presente documento, "sujeto" incluye organismos que son capaces de sufrir un trastorno intestinal u otro trastorno tratable por rifaximina o que de otro modo podrían beneficiarse de la administración de una rifaximina como se describe en el presente documento, tales como seres humanos y animales no humanos. Los animales humanos preferidos incluyen sujetos humanos. La expresión "animales no humanos" de la invención incluye todos los vertebrados, por ejemplo, mamíferos, por ejemplo, roedores, por ejemplo, ratones, y no mamíferos, tales como primates no humanos, por ejemplo, oveja, perros, vacas, pollos, anfibios, reptiles, etc. Con susceptible de un trastorno intestinal se pretende incluir sujetos en riesgo de desarrollar una infección por trastorno intestinal, es decir, sujetos que sufren inmunodepresión, sujetos que han estado expuestos a otros sujetos con una infección bacteriana, médicos, profesionales de enfermería, sujetos que viajan a áreas remotas que se sabe que albergan bacterias que causan diarrea a los viajeros, etc.

- 40 El lenguaje "una cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención de fórmula I, fórmula II, o descrita de otro modo en el presente documento que es eficaz, tras la administración de una dosis única o múltiple al sujeto, en la prevención o el tratamiento de la encefalopatía hepática.

- 45 Se describen artículos de fabricación que comprenden, por ejemplo, un recipiente que contiene una composición farmacéutica adecuada para la administración oral de rifaximina en combinación con instrucciones de etiquetado impresas que proporcionan una discusión sobre cuándo una forma de dosificación particular extiende la remisión de EH o previene o retrasa futuros episodios de EH. La dosis puede modificarse para la administración a un sujeto que padece EH o incluir el etiquetado para la administración a un sujeto que padece EH. Ejemplos de formas de dosificación y protocolos de administración se describen más adelante. La composición se incluirá en cualquier recipiente adecuado capaz de contener y distribuir la forma de dosificación y que no interaccionará de manera significativa con la composición y habrá más en relación física con el etiquetado apropiado. Las instrucciones de etiquetado pueden ser consistentes con los procedimientos de tratamiento descritos anteriormente. El etiquetado puede estar asociado con el contenedor por cualquier medio que mantenga una proximidad física de los dos, a modo de ejemplo no limitante, ambos pueden estar contenidos en un material de envasado, tal como una caja o envoltorio de plástico o pueden estar asociados con las instrucciones que están unidas al contenedor, por ejemplo con pegamento y que no oculta las instrucciones de la etiqueta u otros medios de fijación o soporte.

- 55 En una variante, las instrucciones informarán o aconsejarán a un trabajador de la salud, un médico prescriptor, un farmacéutico, o un sujeto que debe aconsejar a un paciente que padece encefalopatía hepática que la administración de rifaximina puede inducir el citocromo P450. En otra variante, las instrucciones informarán al sujeto y/o al proveedor de atención médica que hay un tiempo prolongado para la remisión o recaída de los sujetos que toman rifaximina. En

otra variante, las instrucciones informarán al sujeto y/o al profesional o proveedor de atención médica que la rifaximina no altera significativamente la $C_{m\acute{a}x}$, la AUC_{0-t} o la $AUC_{0-\infty}$ de midazolam. En otra variante, las instrucciones informarán al sujeto y/o al profesional o proveedor de atención médica que la rifaximina no aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT.

- 5 También se describen composiciones envasadas y pueden comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de comprimidos o cápsulas de rifaximina. Los kits también se describen, por ejemplo, kits para tratar la EH en un sujeto. Los kits pueden contener, por ejemplo, rifaximina e instrucciones de uso cuando se trata un sujeto para una EH. Las instrucciones de uso pueden contener información de prescripción, información de dosificación, información de almacenamiento, y similares.

- 10 Los kits pueden incluir preparaciones farmacéuticas de los antibióticos específicos del tracto GI junto con soluciones, vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las formas α , β , γ , delta, épsilon y amorfas de rifaximina se pueden usar ventajosamente en la producción de preparaciones medicinales que tienen actividad antibiótica, que contienen rifaximina, tanto para uso oral como tópico. Las preparaciones medicinales para uso oral pueden contener rifaximina α o β o γ junto con otros excipientes, por ejemplo, diluyentes, tales como manitol, lactosa y sorbitol; agentes aglutinantes, tales como almidones, gelatinas, azúcares, derivados de celulosa, gomas naturales y polivinilpirrolidona; agentes de lubricación, tales como talco, estearatos, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol y dióxido de silicio coloidal; agentes disgregantes, tales como almidones, celulosas, alginatos, gomas y polímeros reticulados; agentes colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

- 20 Las preparaciones sólidas de antibióticos específicos del tracto gastrointestinal administrados por vía oral incluyen, por ejemplo, comprimidos recubiertos y no recubiertos, cápsulas de gelatina blanda y dura, pastillas recubiertas de azúcar, pastillas para chupar, hojas de obleas, pellas y polvos en envases sellados.

- 25 Las preparaciones medicinales pueden contener antibióticos específicos del tracto gastrointestinal junto con los excipientes habituales, tal como vaselina blanca, cera blanca, lanolina y derivados de los mismos, alcohol estearílico, óxido de hierro rojo, propilenglicol, talco, laurilsulfato sódico, éteres de alcoholes grasos de polioxietileno, edentato disódico, palmitoestearato de glicerol, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, monoestearato de sorbitán, monoestearato de glicerilo, monoestearato de propilenglicol, hipromelosa, polietilenglicoles, glicolato sódico de almidón, metilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, silicato coloidal de aluminio y magnesio, dióxido de titanio, propilenglicol, dióxido de silicio coloidal o alginato de sodio.

- 30 Criterios de West Haven (puntuación de Conn):

Se pueden realizar mediciones del cambio en el estado mental, por ejemplo, mediante la puntuación de Conn (también conocida como puntuación de West Haven). La puntuación de Conn se ha utilizado ampliamente como una medida del estado mental en los estudios de educación superior y se basa en los criterios de Parsons-Smith modificados por Conn. No se considerará la asterixis a la hora de evaluar el estado del sujeto usando los criterios de puntuación de Conn enumerados más adelante.

- 35 Conn enumerados más adelante.

La escala utilizada en el sistema de puntuación Conn se proporciona a continuación.

Grado 0 = No se detectó ninguna anomalía de personalidad o comportamiento

Grado 1 = Falta trivial de conciencia, euforia o ansiedad; acortamiento de la capacidad de atención; deterioro de la suma o resta

- 40 Grado 2 = Letargo; desorientación por el tiempo; cambio obvio de personalidad; comportamiento inapropiado

Grado 3 = Somnolencia a semi-estupor, sensible a los estímulos; confuso; desorientación grave; comportamiento extraño

Grado 4 = Coma; incapaz de evaluar el estado mental

Ejemplos

- 45 **Ejemplo 1:**

Los sujetos recibieron instrucciones de tomar un comprimido de 550 mg de rifaximina por boca 2 veces al día, aproximadamente cada 12 horas. La rifaximina puede administrarse conjuntamente con otros medicamentos, por ejemplo, lactulosa, antidepresivos, antiinflamatorio, metadona, somníferos con o sin receta (por ejemplo, Lunesta™ (eszopiclona) y Ambien® (tartrato de zolpidem)) y antihistamínicos, diuréticos, laxantes o ablandadores de heces, neurontin (gabapentina) y lyrica (pregabalina).

- 50 neurontin (gabapentina) y lyrica (pregabalina).

El uso de lactulosa era opcional para los sujetos. Para sujetos que usaron lactulosa, se tituló a una dosis durante el período de observación de 3 a 7 días de acuerdo con la práctica médica aceptada.

Grado de asterixis

La asterixis (temblor de aleteo) se determinó con el sujeto manteniendo ambos brazos y antebrazos extendidos con

las muñecas dorsiflexionadas y los dedos abiertos durante ≥ 30 segundos. La asterixis se midió en un continuo de 5 grados, por ejemplo, grados 0 y 4 = sin movimiento anormal frente a movimientos de aleteo casi continuos, respectivamente como se muestra a continuación:

- 5 Grado 0 = Sin temblores;
 Grado 1 = Movimientos de aleteo raros;
 Grado 2 = aleteos irregulares ocasionales;
 Grado 3 = aleteos frecuentes; y
 Grado 4 = Movimientos de aleteo casi continuos.

- 10 La eficacia con respecto al grado de asterixis se midió como el tiempo hasta cualquier aumento con respecto al valor inicial en el grado de asterixis. El tiempo hasta un aumento en el grado de asterixis se calculó como el número de días desde la primera dosis de rifaximina hasta la aparición inicial de un aumento con respecto al valor inicial en el grado de asterixis.

Episodio importante de EH

- 15 Riesgo relativo de experimentar un episodio de EH importante (por ejemplo, puntuación de Conn Grado ≥ 2 , (por ejemplo, 0 o 1 a ≥ 2) o un aumento de la puntuación de Conn y asterixis de 1 grado cada uno) para cada sujeto en el ensayo que tomaba rifaximina o el placebo. El análisis comparó el tiempo hasta el primer episodio importante de EH de rifaximina frente al placebo utilizando procedimientos de análisis de la supervivencia. El tiempo transcurrido hasta el primer episodio de EH importante se calculó como el número de días desde la primera dosis de rifaximina hasta la aparición inicial de EH importante (por ejemplo, puntuación de Conn Grado ≥ 2 , o un aumento de la puntuación de Conn y asterixis de 1 grado cada uno).
- 20

El cambio en el estado mental se midió mediante la puntuación de Conn (también conocido como la puntuación de West Haven). la puntuación de Conn se ha utilizado ampliamente como una medida del estado mental en los estudios de EH y se basa en los criterios de Parsons-Smith modificados por Conn. La escala usada en el sistema de puntuación de Conn se ha descrito anteriormente.

- 25 Los sujetos tenían una puntuación de Conn de 0 o 1. Un aumento en la puntuación de Conn mayor o igual que el grado 2 se consideró como un episodio importante de EH.

Algoritmo de puntuación de encefalopatía hepática (EHSA)

- 30 El algoritmo de puntuación de encefalopatía hepática (EHSA) es un procedimiento que utiliza evaluaciones clínicas y neuropsicológicas para evaluar el estado mental. El algoritmo se ha validado previamente y se ha correlacionado con los criterios de Conn.

Puntuaciones de frecuencia crítica de fluctuación

- 35 La frecuencia crítica de fluctuación (FCF) se evaluó para cada sujeto utilizando un instrumento especializado de FCF. La FCF es la frecuencia a la que el sujeto observa una transición de luz constante a una luz fluctuante y se mide en hercios (Hz). La FCF es una evaluación objetiva del estado mental. Se ha demostrado que un valor de FCF de 39 Hz es el umbral para la separación entre sujetos que tienen EH manifiesta (por ejemplo, Conn ≥ 1) y aquellos sin síntomas de EH (por ejemplo, Conn = 0), con un valor de FCF más bajo que indica EH más grave⁽⁴³⁾.

La FCF se midió en una escala continua y fue la media de 8 pruebas de transición de fusión a fluctuación separadas realizadas en rápida sucesión.

Concentraciones de amoníaco

- 40 Se recogieron muestras de sangre venosa (10 ml) y se obtuvieron concentraciones de amoníaco por procedimientos conocidos en la técnica.

Tiempo hasta el incremento con respecto al valor inicial en la puntuación de Conn (grado del estado mental) o en el grado de asterixis

- 45 Para analizar el tiempo hasta un primer episodio importante de EH, se utilizaron procedimientos de análisis de la supervivencia para evaluar la efectividad del tratamiento con rifaximina en el tiempo hasta aumentar con respecto al valor inicial en la puntuación de Conn (grado del estado mental) o el grado de asterixis. El tiempo hasta el incremento de la puntuación de Conn o el grado de asterixis se calculó como el número de días desde la primera dosis de rifaximina hasta la aparición inicial de un aumento con respecto al valor inicial en la puntuación de Conn o el grado de asterixis. El análisis del tiempo hasta el incremento en la puntuación de Conn o el grado de asterixis se basó en la comparación del tiempo hasta el acontecimiento entre la rifaximina y el placebo.
- 50

Tiempo hasta la primera hospitalización relacionada con EH

Se determinó el efecto de la rifaximina en el tiempo hasta la primera hospitalización relacionada con la EH. El tiempo

hasta la primera hospitalización relacionada con la EH se calculó como el número de días desde la primera dosis de rifaximina hasta la primera hospitalización por un acontecimiento relacionado con la EH. El análisis del tiempo hasta la primera hospitalización relacionada con la EH se basó en la comparación del tiempo hasta la hospitalización entre rifaximina y placebo.

5 Tiempo hasta el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea

Se determinó el efecto de la rifaximina sobre el tiempo de desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea (PBE). El tiempo hasta el desarrollo de PBE se calculó como el número de días desde la primera dosis de rifaximina hasta el momento de la recolección de líquido peritoneal que resultó en una prueba positiva para PBE. El análisis del tiempo hasta el desarrollo de PBE se basó en la comparación del tiempo hasta el acontecimiento entre rifaximina y placebo.

10 Cambio medio con respecto al valor inicial en la concentración de amoníaco en sangre y los valores de frecuencia crítica de fluctuación con el tiempo

Se recogieron los valores medios y los cambios medios con respecto al valor inicial en la concentración de amoníaco en sangre y los valores de frecuencia crítica de fluctuación. Los análisis de las concentraciones de amoníaco en sangre y los valores de frecuencia crítica de fluctuación se basaron en valores cuantitativos (no en grados cualitativos). Las diferencias de tratamiento para el cambio medio con respecto al valor inicial en estos parámetros se estimaron utilizando un modelo de efectos mixtos con efectos fijos para el tiempo y el valor inicial.

15

Consumo medio diario de lactulosa a lo largo del tiempo

El consumo diario de lactulosa de un sujeto se utilizó para calcular el consumo medio diario de lactulosa para cada mes. Se estimaron las diferencias de tratamiento para el cambio medio con respecto al valor inicial en el consumo medio diario de lactulosa.

20

CLDQ

El CLDQ incluye 29 elementos en los siguientes seis dominios: síntomas abdominales (tres elementos), fatiga (cinco elementos), síntomas sistémicos (cinco elementos), actividad (tres elementos), función emocional (ocho elementos) y preocupación (cinco elementos). Las puntuaciones de resumen para el CLDQ en general y cada uno de los seis dominios se calcularon y resumieron al inicio y los días 28, 56, 84, 112, 140 y 168 utilizando estadísticas descriptivas. Las diferencias de tratamiento para el cambio medio en la puntuación general y las puntuaciones de dominio con respecto al valor inicial hasta los días 28, 56, 84, 112, 140 y 168 se recopilaron resumidas y comparadas entre los tratamientos.

25

Las diferencias de tratamiento para el cambio medio con respecto al valor inicial hasta el FDT se determinaron como el cambio con respecto al valor inicial en el FDT en la puntuación del dominio de fatiga del Cuestionario de enfermedad hepática crónica (CLDQ). De forma similar, también se determinó el cambio medio con respecto al valor inicial en la concentración de amoníaco en sangre en el FDT.

30

Evaluación de la Calidad de vida

Se usaron el SF-36, el Cuestionario de enfermedad hepática crónica (CLDQ) y la Escala de somnolencia de Epworth para medir la calidad de vida relacionada con la salud. El cuestionario CLDQ de 29 elementos consiste en los siguientes dominios: fatiga, actividad, función emocional, síntomas abdominales, síntomas sistémicos y preocupación.

35

Escala de somnolencia de Epworth

Las puntuaciones totales para la Escala de somnolencia de Epworth se calcularon y resumieron al inicio y los días 28, 56, 84, 112, 140 y 168 utilizando estadísticas descriptivas. Las diferencias de tratamiento para el cambio medio en las puntuaciones totales desde el valor inicial hasta los días 28, 56, 84, 112, 140 y 168 se resumieron y compararon entre los tratamientos.

40

La Figura 1 es un gráfico lineal que muestra el uso diario de lactulosa entre sujetos que toman placebos y sujetos que toman rifaximina como se ha descrito anteriormente.

La Figura 2 es un gráfico lineal que muestra las estimaciones de Kaplan Meier de la distribución del tiempo a un acontecimiento importante de EH para el grupo de placebo y el grupo de rifaximina. Como se ha indicado, hubo un aumento en el tiempo hasta los acontecimientos importantes de EH para los sujetos que tomaron rifaximina en comparación con los sujetos que tomaron el placebo.

45

La figura 3 es un gráfico lineal que muestra las estimaciones de Kaplan Meier de la distribución del tiempo a una primera hospitalización relacionada con la EH. Como se ha indicado, hubo un mayor tiempo de hospitalización para los sujetos que tomaron rifaximina en comparación con el grupo placebo.

50

La figura 4 es un gráfico lineal que muestra las estimaciones de Kaplan Meier de la distribución del tiempo hasta un primer aumento en las puntuaciones de Conn. Como se ha indicado, hubo un aumento en el tiempo hasta el primer aumento en las puntuaciones de Conn para los sujetos que tomaron rifaximina en comparación con el grupo de

placebo.

La figura 5 es un gráfico lineal que muestra las estimaciones de Kaplan Meier de la distribución del tiempo hasta un primer aumento en el grado de asterixis. Como se ha indicado, hubo un aumento en el tiempo hasta el primer aumento en el grado de asterixis para los sujetos que tomaron rifaximina en comparación con el grupo de placebo.

5 Ejemplo 2:

Las siguientes tablas proporcionan más evidencia que respalda el uso ventajoso de antibióticos específicos del tracto GI, tal como rifaximina, para tratar sujetos que sufren EH.

Tabla 1

Tiempo hasta el primer episodio importante de EH										
Placebo (N=159)						550 mg de rifaximina BID (N = 140)				
Días	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)	Supervivencia	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)	Supervivencia
[0-28)	158	20	20	0,13 (0,03)	1,0000	140	13	13	0,09 (0,02)	1,0000
[28-56)	137	23	43	0,17 (0,03)	0,8734	126	4	17	0,03 (0,02)	0,9071
[56-84)	113	14	57	0,12 (0,03)	0,7262	120	6	23	0,05 (0,02)	0,8783
[84-140)	98	10	67	0,10 (0,03)	0,6363	112	7	30	0,06 (0,02)	0,8344
[140-168)	84	6	73	0,07 (0,03)	0,5713	98	1	31	0,01 (0,01)	0,7820
>=168	38	0	73	0,00 (0,00)	0,5305	46	0	31	0,00 (0,00)	0,7740
Cociente de riesgos instantáneos: 0,421										
IC del 95 %: (0,276, 0,641)										
valor p: <0,0001										

Tabla 2

Tiempo hasta el inicio del episodio importante de EH mediante el nivel de puntuación de Conn										
Placebo (n=107)						550 mg de rifaximina BID (N = 93)				
Días	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)	Supervivencia	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)	Supervivencia
[0-28)	107	13	13	0,12 (0,03)	1,0000	93	11	11	0,12 (0,03)	1,0000
[28-56)	93	16	29	0,17 (0,04)	0,8779	81	3	14	0,04 (0,02)	0,8817
[56-84)	77	7	36	0,09 (0,03)	0,7269	77	1	15	0,01 (0,01)	0,8491
[84-140)	69	5	41	0,07 (0,03)	0,6608	75	3	18	0,04 (0,02)	0,8380
[140-168)	61	4	45	0,07 (0,03)	0,6129	68	1	19	0,01 (0,01)	0,8042
>=168	27	0	45	0,00 (0,00)	0,5724	32	0	19	0,00 (0,00)	0,7924
Cociente de riesgos instantáneos: 0,441										
IC del 95 %: (0,258, 0,754)										
valor p: 0,0028										

Tabla 3

Tiempo de inicio del Episodio importante de EH mediante el uso previo de lactulosa										
550 mg de rifaximina BID (N = 123)										
Placebo (n=142)										
Días	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)	Supervivencia	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)	Supervivencia
[0-28)	141	19	19	0,13 (0,03)	1,0000	123	12	12	0,10 (0,03)	1,0000
[28-56)	121	21	40	0,17 (0,03)	0,8652	110	4	16	0,04 (0,02)	0,9024
[56-84)	100	13	53	0,13 (0,03)	0,7151	104	5	21	0,05 (0,02)	0,8696
[84-140)	86	10	63	0,12 (0,03)	0,6221	97	7	28	0,07 (0,03)	0,8278
[140-168)	73	5	68	0,07 (0,03)	0,5498	84	1	29	0,01 (0,01)	0,7678
>=168	33	0	68	0,00 (0,00)	0,5121	39	0	29	0,00 (0,00)	0,7586
Cociente de riesgos instantáneos: 0,424										
IC del 95 %: (0,274, 0,655)										
valor p: 0,0001										

Tabla 4

Tiempo hasta el inicio de la primera hospitalización relacionada con EH										
Placebo (N=159)					550 mg de rifaximina BID (N = 140)					
Días	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)	Supervivencia	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)	Supervivencia
[0-28)	154	11	11	0,07 (0,02)	1,0000	138	6	6	0,04 (0,02)	
[28-56)	131	14	25	0,11 (0,03)	0,9286	125	4	10	0,03 (0,02)	0,9564
[56-84)	105		32	0,07 (0,02)	0,8293	113	5	15	0,04 (0,02)	0,9258
[84-140)	85	8	40	0,09 (0,03)	0,7743	100	5	20	0,05 (0,02)	0,6848
[140-168)	65		42	0,03 (0,02)	0,7023	86	3	23	0,04 (0,02)	0,8403
>=168	30	2	42	0,00 (0,00)	0,3810	38	0	25	0,00 (0,00)	0,8108
Cociente de riesgos instantáneos		0,521								
IC 95%:		(0,313, 0,858)								
valor p:		0,0107								

Tabla 5

Tiempo hasta cualquier aumento respecto al valor inicial en la puntuación de Conn										
Placebo (N=159)					550 mg de rifaximina BID (N = 140)					
Días	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)	Supervivencia	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)	Supervivencia
[0-28)	156	26	26	0,17 (0,03)	1,0000	139	17	17	0,12 (0,03)	1,0000
[28-56)	125	21	47	0,17 (0,03)	0,8333	119	5	22	0,04 (0,02)	0,8777
[56-84)	100	15	62	0,15 (0,04)	0,6928	109	9	31	0,08 (0,03)	0,8407
[84-140)	80	10	72	0,13 (0,04)	0,5883	94	5	36	0,05 (0,02)	0,7713
[140-168)	62	5	77	0,08 (0,03)	0,5143	79	0	36	0,00 (0,00)	0,7302
>=168	27	0	77	0,00 (0,00)	0,4729	37	1	37	0,03 (0,03)	0,7302
Cociente de riesgos instantáneos: 0,463										
IC del 95 %: (0,312, 0,685)										
valor p: <0,0001										

Tabla 6

Tiempo hasta el inicio de Episodio importante de EH mediante el nivel de puntuación de MELD inicial										
Placebo (N=44)					550 mg de rifaximina BID (N = 34)					
Días	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)	Supervivencia	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)	Supervivencia
[0-28)	44	2	2	0,05 (0,03)	1,0000	34	1	1	0,03 (0,03)	1,0000
[28-56)	42	4	6	0,10 (0,05)	0,9545	33	0	1	0,00 (0,00)	0,9706
[56-84)	38	1	7	0,03 (0,03)	0,8636	32	0	1	0,00 (0,00)	0,9706
[84-140)	37	3	10	0,08 (0,04)	0,8409	32	1	2	0,03 (0,03)	0,9706
[140-168)	33	4	14	0,12 (0,06)	0,7727	28	0	2	0,00 (0,00)	0,9398
>=168	14	0	14	0,00 (0,00)	0,6791	13	0	2	0,00 (0,00)	0,9398
Cociente de riesgos instantáneos: 0,171										
IC del 95 %: (0,039, 0,754)										
valor p : 0,0197										

Tabla 7

Tiempo hasta el inicio de Episodio importante de EH mediante el nivel de puntuación de MELD inicial										
Placebo (N=86)						550 mg de rifaximina BID (N = 85)				
Días	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)	Supervivencia	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)	Supervivencia
[0-28)	86	15	15	0,18 (0,04)	1,0000	85	8	8	0,09 (0,03)	1,0000
[28-56)	70	13	28	0,19 (0,05)	0,8246	77	2	10	0,03 (0,02)	0,9059
[56-84)	56	11	39	0,20 (0,05)	0,6703	73	3	13	0,04 (0,02)	0,8822
[84-140)	45	7	46	0,16 (0,05)	0,5387	68	6	19	0,09 (0,03)	0,8459
[140-168)	36	2	48	0,06 (0,04)	0,4539	58	1	20	0,02 (0,02)	0,7713
>=168	16	0	48	0,00 (0,00)	0,4284	27	0	20	0,00 (0,00)	0,7580
Cociente de riesgos instantáneos: 0,329										
IC del 95 %: (0,195, 0,556)										
valor p: <0,0001										

Tabla 8

Tiempo hasta el inicio de Episodio importante de EH mediante el nivel de puntuación de MELD inicial										
Placebo (N=14)						550 mg de rifaximina BID (N = 11)				
Días	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)	Supervivencia	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)	Supervivencia
[0-28)	14	3	3	0,21 (0,11)	1,0000	11	1	1	0,09 (0,09)	1,0000
[28-56)	11	4	7	0,36 (0,15)	0,7857	10	0	1	0,00 (0,00)	0,9091
[56-84)	7	2	9	0,29 (0,17)	0,5000	10	3	4	0,30 (0,14)	0,9091
[84-140)	5	0	9	0,00 (0,00)	0,3571	7	0	4	0,00 (0,00)	0,6364
[140-168)	4	0	9	0,00 (0,00)	0,3571	7	0	4	0,00 (0,00)	0,6364
>=168	2	0	9	0,00 (0,00)	0,3571	3	0	4	0,00 (0,00)	0,6364
Cociente de riesgos instantáneos: 0,403										
IC del 95 %: (0,123, 1,313)										
valor p: 0,1315										

Tabla 9

Tiempo de inicio del Episodio importante de EH mediante el uso previo de lactulosa									
Placebo (N=134)					550 mg de rifaximina BID (N = 127)				
Días	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)	Supervivencia	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)
[0-28)	134	18	18	0,13 (0,03)	1,0000	127	12	12	0,09 (0,03)
[26-56)	115	20	38	0,17 (0,04)	0,8652	114	4	16	0,04 (0,02)
[56-84)	95	14	52	0,15 (0,04)	0,7147	108	6	22	0,06 (0,02)
[84-140)	80	9	61	0,11 (0,04)	0,6094	100	6	28	0,06 (0,02)
[140-168)	68	5	66	0,07 (0,03)	0,5408	88	1	29	0,01 (0,01)
>=168	31	0	66	0,00 (0,00)	0,5011	41	0	29	0,00 (0,00)
Cociente de riesgos instantáneos:									
IC 95%:									
valor p:									

Tabla 10

Tiempo hasta cualquier aumento respecto al valor inicial en el grado de asterixis										
Placebo (N=159)						550 mg de rifaximina BID (N = 140)				
Días	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)	Supervivencia	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)	Supervivencia
[0-28)	154	20	20	0,13 (0,03)	1,0000	137	13	13	0,10 (0,03)	1,0000
[28-56)	120	15	35	0,13 (0,03)	0,8697	116	7	20	0,06 (0,02)	0,9048
[56-84)	91	4	39	0,04 (0,02)	0,7610	101	7	27	0,07 (0,03)	0,8499
[84-140)	76	6	45	0,08 (0,03)	0,7275	87	3	30	0,03 (0,02)	0,7910
[140-168)	61	4	49	0,07 (0,03)	0,6701	74	1	31	0,01 (0,01)	0,7637
>=168	27	1	50	0,04 (0,04)	0,6262	34	1	32	0,03 (0,03)	0,7534
Cociente de riesgos instantáneos:										
0,646										
IC del 95 %: (0,414, 1,008)										
valor p: 0,0523										

Tabla 11

Cambio medio respecto al valor inicial en la concentración de amoníaco en sangre (mg/dl)			
Tiempo de evaluación	Placebo (N=159)	550 mg de rifaximina BID (N = 140)	Valor p
Día 28			
n	126	121	
Media	89,3	88,4	
SD	48,19	49,02	
Mediana	87,0	74,0	
Min	2	25	
Max	315	326	
Cambio con respecto al valor inicial hasta el día 28			
n	117	117	0,6268
Media	-1,1	-2,1	
SD	48,32	44,37	
Mediana	1,0	-2,0	
Min	-252	-164	
Max	133	176	

Tabla 12

Cambio medio con respecto al valor inicial en la prueba de la frecuencia crítica de fluctuación (Hz)			
Tiempo de evaluación	Placebo (N=159)	550 mg de rifaximina BID (N = 140)	Valor p
Día 140			
n	70	87	
Media	38,7	38,7	
SD	5,47	4,76	
Mediana	38,8	38,9	
Min	26	27	
Max	50	49	
Cambio con respecto al valor inicial hasta el día 140			
n	70	87	0,0266
Media	1,1	1,4	
SD	4,10	4,84	
Mediana	0,9	1,5	
Min	-12	-15	
Max	12	12	

Tabla 13

Cambio medio con respecto al valor inicial en la prueba de la frecuencia crítica de fluctuación (Hz)			
Tiempo de evaluación	Placebo (N=159)	550 mg de rifaximina BID (N = 140)	Valor p
FDT			
n	155	139	
Media	37,6	37,8	
SD	5,98	4,88	
Mediana	37,9	37,8	
Min	21	25	
Max	50	49	
Cambio con respecto al valor inicial hasta el FDT			
n	155	139	0,0320
Media	0,4	0,9	
SD	4,70	4,75	
Mediana	0,2	0,1	
Min	-12	-14	
Max	16	11	

Tabla 14

Número de sujetos en cada nivel de cambio con respecto al valor inicial en la puntuación de Conn por grupo de tratamiento						
Tiempo de evaluación	Estadística	Placebo (N=159)	550 mg de rifaximina BID (N = 140)	Razón de posibilidades (550 mg de rifaximina BID/placebo)	IC del 95 % para la razón de posibilidades	Valor p
Cambio con respecto al valor inicial hasta el FDT						
-1	n (%)	18 (11,5 %)	26 (18,7 %)	2,46	(1,49, 4,09)	0,0005
0	n (%)	100 (63,7 %)	101 (72,7 %)			
1	n (%)	29 (18,5 %)	10 (7,2 %)			
2	n (%)	9 (5,7 %)	2 (1,4 %)			
3	n (%)	1 (0,6 %)	0			
	n	157	139			
	Media	0,2	-0,1			
	SD	0,74	0,56			
	Mediana	0,0	0,0			
	Min	-1	-1			
	Max	3	2			

Tabla 15

Número de sujetos en cada nivel de cambio con respecto al valor inicial en el grado de asterixis por grupo de tratamiento						
Tiempo de evaluación	Estadística	Placebo (N=159)	550 mg de rifaximina BID (N = 140)	Razón de posibilidades (550 mg de rifaximina BID/placebo)	IC del 95 % para la razón de posibilidades	Valor p
Cambio con respecto al valor inicial hasta el FDT						
-2	n (%)	1 (0,6 %)	1 (0,7 %)	1,88	(1,10, 3,23)	0,0207
-1	n (%)	14 (8,9 %)	18 (12,9 %)			
0	n (%)	114 (72,6 %)	108 (77,7 %)			
1	n (%)	18 (11,5 %)	10 (7,2 %)			
2	n (%)	8 (5,1 %)	2 (1,4 %)			
3	n (%)	1 (0,6 %)	0			
4	n (%)	1 (0,6 %)	0			
	n	157	139			
	Media	0,2	0,0			
	SD	0,76	0,54			
	Mediana	0,0	0,0			
	Min	-2	-2			
	Max	4	2			

Tabla 16

Cambio medio con respecto al valor inicial de la puntuación total de somnolencia de Epworth			
Tiempo de evaluación	Placebo (N=159)	550 mg de rifaximina BID (N = 140)	Valor p
Día 28			
N	91	87	
Media	9,1	10,0	
SD	4,84	5,51	
Mediana	8,0	9,0	
Min	0	0	
Max	21	23	
Cambio con respecto al valor inicial hasta el día 28			
N	90	86	0,0593
Media	-1,1	-0,2	

(continuación)

Cambio con respecto al valor inicial hasta el día 28			
SD	4,79	3,53	
Mediana	-1,0	0,0	
Min	-17	-14	
Max	14	7	

Tabla 17

Tiempo hasta el inicio de la primera hospitalización relacionada con EH										
Placebo (N=159)					550 mg de rifaximina BID (N = 140)					
Días	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)	Supervivencia	En riesgo	Apariciones de acontecimientos	Apariciones acumulativas de acontecimientos	Probabilidad condicional de acontecimientos (SE)	Supervivencia
[0-28)	155	11	11	0,07 (0,02)	1,0000	139	4	4	0,03 (0,01)	1,0000
[28-56)	132	12	23	0,09 (0,03)	0,9288	130	4	8	0,03 (0,02)	0,9711
[56-84)	108	7	30	0,06 (0,02)	0,8440	119	4	12	0,03 (0,02)	0,9411
[84-140)	88	4	34	0,05 (0,02)	0,7893	106	5	17	0,05 (0,02)	0,9094
[140-168)	72	2	36	0,03 (0,02)	0,7535	92	2	19	0,02 (0,02)	0,8665
>=168	34	0	36	0,00 (0,00)	0,7325	43	0	19	0,00 (0,00)	0,8475
Cociente de riesgos instantáneos: 0,500										
IC del 95 %: (0,287, 0,873)										
valor p: 0,0129										

Ejemplo 3 (de referencia):

La inducción de CYP3A4 por rifaximina se observó según una disminución de la AUC de midazolam en ~ 25 %. Se espera una mayor exposición sistémica en la mayoría de la población de pacientes objetivo.

5 Cuando la rifaximina se administró por vía oral a dosis altas (1650 mg/día) durante al menos 7 días, la $C_{\text{máx}}$ media, la AUC_{0-t} y la $AUC_{0-\infty}$ de midazolam se redujeron en < 25 %. La rifaximina es un inductor potencial de CYP3A4, los estudios *in vitro* han demostrado que tiene una potencia de inducción menor que la rifampicina. (La concentración estimada de la luz intestinal de rifaximina es de aproximadamente 5 μM . En el estudio *in vitro*, la actividad de CYP3A4 se indujo 1,7 veces y 1,8 veces a rifaximina 1 μM y 10 μM ; a las mismas concentraciones, la rifampicina indujo CYP3A4 3,7 veces y 4 veces, respectivamente. Asimismo, se cree que la distribución dirigida al intestino de la rifaximina limita su mecanismo de inducción de CYP3A4 al intestino, ahorrando inducción hepática como resultado de una baja exposición sistémica. Es decir, existe una separación de la inducción hepática e intestinal para la rifaximina. Esto se muestra en los estudios desvelados en el presente documento en seres humanos que reciben rifaximina, según lo respaldado por la ausencia de inducción cuando se administró midazolam por vía intravenosa u oral después de 200 mg de rifaximina tres veces al día durante hasta 7.

15 Sin desear quedar ligado a ninguna teoría científica en particular, se cree que cualquier riesgo de inducción hepática de CYP3A4 probablemente se mitiga aún más en pacientes con insuficiencia hepática, para quienes se desvían fracciones significativas del flujo sanguíneo portal alrededor del hígado;³ por tanto, su mayor exposición sistémica debe ir acompañada de una disminución proporcional de la exposición a los hepatocitos y los pacientes no deben incurrir en un aumento neto en el riesgo de inducción hepática de CYP3A4.

Ejemplo 4:

20 Se realizaron dos estudios clínicos de interacción farmacológica con el comprimido de rifaximina de 200 mg y un estudio de interacción farmacológica con el comprimido de 550 mg. Se realizaron dos estudios que usan midazolam, un sustrato conocido para CYP3A4, y se realizó 1 estudio con un anticonceptivo oral que contenía etinilestradiol y norgestimato para evaluar el efecto de la rifaximina en la farmacocinética de estos fármacos. Según los resultados de estos estudios y los estudios de inducción e inhibición *in vitro* que utilizan fracciones hepáticas humanas, no se prevé que aparezcan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con XIFAXAN.

30 Aunque los estudios *in vitro* demostraron el potencial de la rifaximina para interactuar con el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), un estudio clínico de interacción fármaco-fármaco demostró que la rifaximina no afectaba significativamente a la farmacocinética del midazolam, ya sea de forma presistémica o sistémica. Un estudio clínico adicional de interacción fármaco-fármaco no mostró ningún efecto de la rifaximina sobre el metabolismo presistémico de un anticonceptivo oral que contenía etinilestradiol y norgestimato. Por consiguiente, no se esperan interacciones clínicas con fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450 humano.

35 Se han realizado dos estudios para evaluar el potencial de interacciones farmacológicas con midazolam. El primero fue un ensayo abierto, aleatorizado y con grupos cruzados de interacción farmacológica diseñado para evaluar el efecto de la rifaximina 200 mg administrados por vía oral (PO) cada 8 horas (C8H) durante 3 días y cada 8 horas durante 7 días, sobre la farmacocinética de una dosis única de midazolam 2 mg intravenoso (IV) o midazolam 6 mg PO. No se observaron diferencias significativas en las métricas de exposición sistémica o eliminación de midazolam IV o PO o su metabolito principal, 1'-hidroximidazolam, entre midazolam solo o junto con rifaximina. Por consiguiente, no se demostró que la rifaximina afectara significativamente a la actividad intestinal o hepática del CYP3A4.

40 El segundo estudio, estudio abierto de interacción farmacológica examinó el efecto de la rifaximina, 550 mg tres veces al día, sobre 2 mg de midazolam administrado por vía oral (PO) cuando se administra durante 7 y 14 días consecutivos. En este estudio, se demostró que la rifaximina era un inductor débil de CYP3A4; dada la baja exposición sistémica de rifaximina, se cree que esta interacción se limita al tracto gastrointestinal. Esta inducción depende tanto de la dosis como de la duración de la dosis. Cuando la rifaximina se administró por vía oral a dosis altas (1650 mg/día) durante al menos 7 días, la $C_{\text{máx}}$ media, la AUC_{0-t} y la $AUC_{0-\infty}$ de midazolam se redujeron en < 25 %.

45 Potencia *in vitro* de hERG y unión a proteínas *in vitro* de rifaximina. En los estudios *in vitro* de hERG, las concentraciones de rifaximina de hasta 300 μM no lograron una inhibición del 50 % de la corriente de potasio hERG. Debido a la precipitación de rifaximina a 300 μM , se estimó que la CI_{50} era mayor que 100 μM . De hecho, no se pudo alcanzar un 50 % de inhibición; a 100 μM , la inhibición media fue del 34,5 %. La $C_{\text{máx}}$ más alta observada en un paciente con insuficiencia hepática en un estudio fue de 52,2 ng/ml (0,0664 μM); la fracción libre más alta observada en un subconjunto de muestras de plasma de pacientes incluidos en este estudio fue del 44,7 %. Usando estos números, la exposición a plasma libre más alta prevista sería 0,03 μM , lo que representa una reducción de ≥ 3.000 veces en comparación con la concentración más alta a la cual se pudo probar la rifaximina en los experimentos hERG. Este margen de seguridad excede en gran medida la separación de 30 veces entre la CI_{50} de hERG y la $C_{\text{máx}}$ libre que se asocia comúnmente con la minimización del riesgo de prolongación del intervalo QT clínico.⁴

Ejemplo 5:

Un parámetro de eficacia para un primer estudio fue la aparición de un episodio importante de EH manifiesta durante

- el tratamiento. Se midieron los episodios importantes de EH manifiestas mediante el uso de la puntuación de Conn (o el grado de West Haven) y el grado de asterixis. Un episodio importante de EH manifiesta, como se ha definido para el primer estudio, fue un deterioro marcado clínicamente significativo en la función neurológica que puede dar como resultado un efecto perjudicial sobre los cuidados personales y conducir a hospitalización. El criterio de valoración de la eficacia, el tiempo hasta el primer episodio importante de EH manifiesta, mostró un efecto protector altamente significativo de la rifaximina ($p < 0,0001$ para la diferencia entre grupos en el riesgo relativo). El tratamiento con rifaximina dio como resultado una reducción del 57,9 %, en comparación con placebo, en el riesgo de experimentar un una EH importante manifiesta durante el período de tratamiento de 6 meses.
- Además, este estudio también mostró que el tiempo hasta el episodio importante de EH manifiesta también mostró un efecto protector altamente significativo de la rifaximina cuando se analizó en regiones geográficas separadas, Norteamérica frente a Rusia.
- El tratamiento con rifaximina da como resultado menos episodios de EH manifiesta que, de otro modo, podrían incapacitar al paciente, puede aliviar la carga sobre los miembros de la familia que deben cuidar al paciente y reduce la carga de hospitalización en esta población de pacientes y el sistema de salud.
- En un segundo estudio, se mostraron resultados similares, por ejemplo, el segundo estudio con respecto al tiempo hasta el primer episodio importante de EH manifiesta: las estimaciones de Kaplan-Meier sobre el tiempo hasta el primer episodio importante de EH manifiesta fueron similares entre el grupo de rifaximina en el primer estudio y los nuevos sujetos con rifaximina en este segundo estudio. También, proporciones similares de sujetos tuvieron EH importante manifiesta en el grupo de rifaximina del primer estudio (22 %, 31 de 140 [grupo de rifaximina]) y en el nuevo grupo de rifaximina del segundo estudio (27,6 %, 54 de 196).
- Adicionalmente, cuando los sujetos con placebo del primer estudio pasaron a la terapia con rifaximina al entrar en el segundo estudio, se observó un efecto protector de la rifaximina: en el primer estudio, una reducción del 70 % en el riesgo de experimentar EH importante manifiesta durante el tratamiento con rifaximina en el segundo estudio en comparación con su experiencia previa con placebo en el primer estudio. Esta reducción tuvo lugar a pesar del envejecimiento y la naturaleza probablemente progresiva de la población con enfermedad hepática crónica.
- El segundo estudio también mostró que el efecto protector de la rifaximina fue duradero: la estimación del tiempo hasta el primer episodio importante de EH demostró el mantenimiento a largo plazo de la remisión de la EH importante cuando los sujetos con rifaximina en remisión después de la participación en el primer estudio fueron seguidos en el segundo estudio (hasta 680 días de terapia con rifaximina; la mediana de las duraciones de la exposición fue de 168 días en el primer estudio y 253 días en el segundo estudio). La incidencia de episodios importantes de EH para estos sujetos con rifaximina en relación con el primer placebo del estudio fue menor, una indicación de menos episodios importantes de EH con el tratamiento con rifaximina.
- Una evaluación de la frecuencia crítico de fluctuación (FCF), una medida cuantitativa reconocida de la disfunción del SNC, fue un criterio de valoración de eficacia en el primer estudio. Las pruebas de FCF utilizan la correlación entre el procesamiento cerebral de los estímulos visuales oscilatorios y el deterioro del SNC debido a la mayor gravedad de la EH.^{10,11,12,13} Esta prueba identifica una frecuencia a la cual una luz parpadeante se percibe como quieta. Una disminución en esta frecuencia se ha asociado con una mayor gravedad de la EH. De manera análoga, la elevación en el amoníaco en sangre, otro criterio de valoración en el primer estudio, es una evaluación cuantitativa asociada con los efectos del SNC subyacentes a la EH manifiesta.
- Las comparaciones de los cambios con respecto al valor inicial hasta el final del estudio en los resultados de FCF y en los niveles de amoníaco venoso mostraron una mayor mejora estadísticamente significativa en el transcurso del estudio en el grupo de rifaximina en comparación con el placebo ($p = 0,0320$ para cambios de FCF y $p = 0,0391$ para cambios de amoníaco venoso). En el primer estudio, se observó una correlación entre los resultados de FCF y episodio importante de EH (medida de eficacia primaria). Se descubrió que los niveles de amoníaco venoso se correlacionan con la aparición de EH manifiesta en el primer estudio.
- Los resultados para otros criterios de valoración de eficacia también demostraron efectos protectores de la rifaximina. En particular, el otro criterio de valoración de la eficacia del tiempo hasta la primera hospitalización relacionada con la EH mostró una reducción en el riesgo para los sujetos con rifaximina.
- En el primer estudio, el análisis del tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización relacionada con la EH (por ejemplo, hospitalización directamente como resultado de la EH u hospitalización complicada por la EH) demostró que la reducción del riesgo de hospitalización por EH fue del 50 % en el grupo de rifaximina, en comparación con placebo, durante el período de tratamiento de 6 meses. La tasa de hospitalización relacionada con la EH fue de 0,38 acontecimientos/persona con años de exposición (PEY), rifaximina frente a 0,78 acontecimiento/PEY, placebo después de la normalización a la exposición.
- En el primer estudio, el riesgo de hospitalización causada por EH (por ejemplo, hospitalización que resulta directamente de EH solamente) se redujo en un 56 % en el grupo de rifaximina en comparación con placebo. La tasa de hospitalización causada por EH fue de 0,30 acontecimientos/PEY en el grupo de rifaximina frente a 0,72 acontecimientos/PEY en el grupo de placebo.

En el primer estudio, el riesgo de hospitalización por todas las causas se redujo en un 30 % en el grupo de rifaximina en comparación con el placebo. La tasa de hospitalización por todas las causas fue de 0,92 acontecimientos/PEY en el grupo de rifaximina frente a 1,31 acontecimientos/PEY en el grupo de placebo.

5 En el segundo estudio, la baja tasa de hospitalización causada por EH se mantuvo a tasas consistentes con las del primer estudio: La tasa de hospitalización causada por EH fue de 0,29 acontecimiento/PEY y la hospitalización por todas las causas en el segundo estudio fue de 0,66 acontecimiento/PEY. La tasa de hospitalización relacionada con EH/causada por EH constantemente baja en sujetos tratados con rifaximina en el primer estudio y en el segundo estudio fue al menos en parte el resultado de mantener la remisión de la EH demostrada en sujetos con enfermedad hepática en etapa terminal.

10 La encefalopatía hepática se asocia con una baja calidad de vida en comparación con los pacientes sin EH de la misma edad. Los pacientes con EH experimentan síntomas que incluyen fatiga, somnolencia diurna y falta de conciencia (puntuación de Conn de 1); y confusión y desorientación (puntuación de Conn de 2) que interfieren significativamente con la función diaria y disminuyen la capacidad de cuidados personales. A menudo, esta falta de cuidados personales puede conducir a una nutrición inadecuada y a la no adherencia a la terapia y puede aumentar
15 aún más a síntomas más graves, tal como un aumento de la somnolencia, gran desorientación y estupor, que requieren hospitalización. El tratamiento con rifaximina protege contra la hospitalización relacionada/causada por EH, mejorando así el estado funcional del paciente y beneficiando a su cuidador; y reduciendo el coste económico relacionado con la cirrosis hepática y la EH asociada.

20 Hay opciones de tratamiento limitadas en Estados Unidos para pacientes con EH recurrente. El sulfato de neomicina solo está aprobado para la terapia adyuvante en el coma hepático. La terapia convencional tiene como objetivo reducir la producción y la absorción de amoníaco. Los disacáridos no absorbibles, por ejemplo, lactulosa o lactitol, se usan típicamente como terapia de primera línea para la EH. Existe evidencia de que los disacáridos no absorbibles reducen los niveles plasmáticos de amoníaco al cambiar el metabolismo del nitrógeno en la flora colónica y aumentar la excreción fecal de nitrógeno. Los antibióticos de amplio espectro activos en el tracto GI, incluidos neomicina,
25 metronidazol, vancomicina y paromomicina se han usado con o sin lactulosa. Estos antibióticos parecen actuar indirectamente al inhibir la lisis de la urea por bacterias desaminantes, reduciendo así la producción de amoníaco y otras toxinas potenciales. Las pautas actuales recomiendan la terapia antibiótica (no aprobada por la FDA) con neomicina o metronidazol como alternativa al tratamiento con disacáridos no absorbibles.

30 Los efectos secundarios comunes de la terapia con disacárido no absorbible (por ejemplo, lactulosa) incluyen un sabor desagradable que puede dificultar el cumplimiento del tratamiento, una pauta posológica que está relacionada con los hábitos intestinales y los efectos secundarios GI, tales como hinchazón, calambres abdominales y diarrea. Se ha reportado diarrea que da como resultado deshidratación con el uso de lactulosa, una consecuencia importante para los pacientes con EH, ya que las anomalías electrolíticas pueden empeorar la EH y provocar disfunción renal.

35 El uso de antibióticos absorbidos sistémicamente, tal como neomicina, en el tratamiento de la EH se ve obstaculizado por la ototoxicidad y la nefrotoxicidad asociadas con el uso a largo plazo. La incidencia de nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos es sustancialmente mayor en pacientes con enfermedad hepática avanzada que en pacientes sin enfermedad hepática. La frecuencia de nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos en la población general es del 3 % al 11 %. Leitman informó que se produjo nefrotoxicidad en el 73 % de los pacientes con enfermedad hepática frente al 34 % de los pacientes sin enfermedad hepática que recibieron aminoglucósidos por administración intravenosa durante la hospitalización; y Cabrera informó que se observó daño tubular renal o insuficiencia renal funcional en el
40 60 % de los pacientes cirróticos tratados con aminoglucósidos (administración intravenosa durante la hospitalización). Adicionalmente, se observó una alta tasa de mortalidad y daño renal sostenido en pacientes cirróticos que desarrollaron daño tubular renal inducido por aminoglucósidos. Por consiguiente, los aminoglucósidos ahora se consideran ampliamente contraindicados en pacientes con enfermedad hepática avanzada.

45 La rifaximina es una terapia atractiva para el tratamiento de pacientes con EH debido a su efectividad demostrada, su perfil de seguridad favorable, y debido a las desventajas de los aminoglucósidos sistémicos y los disacáridos no absorbibles. La rifaximina tiene un amplio espectro de actividad antibacteriana *in vitro* contra bacterias Grampositivas y Gramnegativas y contra aislamientos aeróbicos y anaeróbicos.

50 Como la rifaximina se absorbe poco después de la administración oral, el fármaco es selectivamente activo en el tracto gastrointestinal. Adicionalmente, existe un bajo riesgo de interacciones farmacológicas con el uso de rifaximina. La rifaximina tiene una tasa más baja de erradicación fecal de patógenos en comparación con otros medicamentos antibacterianos de uso común y causa alteraciones mínimas en la flora intestinal, lo que sugiere que la rifaximina tiene un mecanismo de acción diferente al de otros medicamentos utilizados habitualmente en la infección bacteriana entérica, tales como las fluoroquinolonas. El riesgo de desarrollar resistencia a los antibióticos es bajo durante el
55 tratamiento crónico con rifaximina en comparación con otros antibióticos sistémicos, tal como neomicina, posiblemente porque la resistencia está mediada por una mutación en el ADN de la célula huésped y no está basada en plásmidos.

En una revisión de gráfico retrospectiva, el número y la duración de las hospitalizaciones por EH, se descubrió que el coste total de la terapia y los criterios de valoración de EH (grado de asterixis, puntuación de Conn) se redujeron drásticamente en comparación con el tratamiento con lactulosa en pacientes con EH que recibieron lactulosa

diariamente durante 6 meses y luego recibieron rifaximina diariamente durante 6 meses.

El primer estudio fue diseñado para superar las limitaciones de estudios previos reportados en la literatura (por ejemplo, poblaciones de sujetos heterogéneos, pequeño tamaño de la población, duraciones cortas y criterios de valoración insuficientes para el estado mental).

- 5 Primero, la duración del tratamiento se incrementó a 6 meses. Esta duración más larga se planificó para permitir que un mayor número de sujetos experimente un episodio de EH que si el estudio se limitara a ≤ 6 semanas. También, la mayor duración del tratamiento brindó la oportunidad de evaluar la seguridad a largo plazo de la rifaximina en sujetos con cirrosis hepática crónica y EH episódica manifiesta recurrente asociada. El estudio investigó las consecuencias de la EH con respecto a la atención al paciente y el coste económico midiendo las hospitalizaciones debido a episodios de EH como un criterio de valoración secundario clave de eficacia.

10 Para evaluar episodios de EH manifiesta mediante el uso de criterios clínicamente relevantes en el primer estudio y estudiar el segundo estudio, el deterioro del estado mental se midió utilizando la puntuación de Conn (criterios de West Haven) y la gravedad de las anomalías neuromotoras se midió mediante el grado de asterixis. La puntuación de Conn varía desde el Estado 0 (falta de cambios detectables en la personalidad) hasta el Estado 4 (coma, postura descerebrada, pupilas dilatadas). La puntuación de Conn es la referencia recomendada y ampliamente utilizada para calificar la gravedad del estado mental deteriorado en la EH manifiesta. La asterixis (temblor de aleteo) es un síntoma neuromotor de EH manifiesta que aumenta en gravedad con el empeoramiento del deterioro neurológico.

15 El grupo de control para el primer estudio recibió comprimidos de placebo combinadas en paralelo con los tratamientos con rifaximina en el grupo activo. El segundo estudio fue un estudio abierto y en curso de extensión del tratamiento para evaluar la seguridad a largo plazo de rifaximina 550 mg dos veces al día en sujetos con antecedentes de EH episódica manifiesta recurrente. Además de las medidas de seguridad, las puntuaciones de Conn y los grados de asterixis se evaluaron durante el curso del estudio para medir el efecto protector de la rifaximina contra la EH manifiesta durante el tratamiento durante aproximadamente 1 año en sujetos que completaron hasta 6 meses de tratamiento con rifaximina en el primer estudio y luego entraron en el segundo estudio; en sujetos que recibieron placebo en el primer estudio y pasaron al tratamiento con rifaximina en el segundo estudio; y en pacientes con antecedentes de EH que entraron en el segundo estudio como sujetos nuevos.

20 El régimen de dosificación utilizado (550 mg BID) se basó en la experiencia clínica previa con rifaximina en pacientes con EH y otras poblaciones de sujetos. En varios estudios previos, la rifaximina fue segura y eficaz en sujetos con EH a una dosis de 1200 mg al día con o sin lactulosa concomitante. En un estudio de 6 meses de rifaximina frente a neomicina (14 días en tratamiento y 14 días sin tratamiento por mes),⁸ rifaximina 1200 mg/día y neomicina (3 g/día) tuvieron una eficacia comparable en pacientes con EH. Los antibióticos aminoglucósidos están contraindicados en pacientes con enfermedad hepática avanzada debido al riesgo de nefrotoxicidad.

25 Un criterio de valoración de la eficacia fue el tiempo hasta el primer episodio de EH manifiesta. Un episodio EH importante manifiesta se definió como un aumento de la puntuación de Conn a Grado ≥ 2 (por ejemplo, 0 o 1 a ≥ 2) o un aumento en la puntuación de Conn y asterixis de 1 grado cada uno para aquellos sujetos que entraron en el estudio con una puntuación de Conn de 0. El tiempo hasta el episodio importante de EH manifiesta fue la duración desde el momento de la primera dosis del fármaco del estudio hasta el primer episodio de EH importante manifiesta. Los sujetos que completaron el estudio y no experimentaron un episodio importante de EH manifiesta fueron censurados en el momento de su visita de 6 meses. Se estableció contacto con los sujetos que terminaron antes de tiempo por otras razones que no fueran EH importante manifiesta a los 6 meses de la aleatorización para determinar si los sujetos habían experimentado un episodio importante de EH manifiesta u otro resultado (por ejemplo, estado de mortalidad); y, si el sujeto no tuvo un acontecimiento de EH importante manifiesta antes del contacto, él/ella fue censurado en el momento del contacto. Por consiguiente, se logró la captura completa para episodios importantes de EH manifiestas hasta 6 meses después de la aleatorización. Los sujetos en el estudio tenían ≥ 2 episodios de EH manifiesta equivalente a la puntuación de Conn ≥ 2 dentro de los 6 meses previos a la detección (es decir, los sujetos presentaron EH manifiesta recurrente). En la evaluación inicial, los sujetos estaban en remisión con una puntuación de Conn de 0 o 1. Un episodio de EH importante manifiesta, como se ha definido anteriormente, fue un marcado deterioro de la función neurológica..

Otros criterios de valoración de la eficacia en el primer estudio incluyeron, por ejemplo:

- 30 1. El tiempo hasta la primera hospitalización relacionada con EH;
2. El tiempo hasta cualquier incremento con respecto al valor inicial en la puntuación de Conn (grado del estado mental);
3. El tiempo hasta cualquier aumento con respecto al valor inicial en el grado de asterixis;
4. El cambio medio con respecto al valor inicial en las puntuaciones del dominio de fatiga en el CLDQ al final del
55 tratamiento; y
5. El cambio medio con respecto al valor inicial en la concentración de amoníaco venosa al final del tratamiento.

En el presente documento se presentan los resultados del primer estudio y el segundo estudio. El primer estudio fue un estudio controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego que evalúa la eficacia y seguridad de rifaximina 550 mg

dos veces al día en comparación con el placebo. Los sujetos en remisión de EH episódica recurrente manifiesta demostrada asociada con cirrosis hepática crónica se aleatorizaron el día 0 (visita 2) conforme a una relación 1:1 para recibir rifaximina 550 mg BID o placebo durante 6 meses. El criterio de valoración de la eficacia fue el tiempo hasta EH importante manifiesta. La EH importante manifiesta se definió como un aumento de la puntuación de Conn al grado ≥ 2 (por ejemplo, 0 o 1 a ≥ 2) o un aumento en la puntuación de Conn y asterixis de 1 grado cada uno para aquellos sujetos que entraron en el estudio con una puntuación de Conn de 0. Los sujetos abandonaron el estudio en el momento del episodio de EH importante manifiesta. Tras la participación en el primer estudio, los sujetos tuvieron la opción de entrar en el estudio abierto de extensión de tratamiento (el segundo estudio).

Un total de 299 sujetos fueron asignados al azar para recibir rifaximina (140 sujetos) o placebo (159 sujetos). Todos los sujetos aleatorizados recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio. Un total de 251 (84 %) (116 [rifaximina], 135 [placebo]) sujetos completaron el estudio como se especifica en el protocolo (por ejemplo, completaron 6 meses de tratamiento o se retiraron del estudio en el momento de la EH importante manifiesta).

Los sujetos en el estudio tuvieron ≥ 2 episodios de EH manifiesta equivalente a la puntuación de Conn ≥ 2 dentro de los 6 meses previos a la detección (por ejemplo, los sujetos tenían EH recurrente manifiesta). En la evaluación inicial, los sujetos estaban en remisión con una puntuación de Conn de 0 o 1. Un episodio importante de EH manifiesta fue un marcado deterioro de la función neurológica. 31 de 140 sujetos en el grupo de rifaximina y 73 de 159 sujetos en el grupo de placebo experimentaron episodios importantes de EH manifiesta durante el período de tratamiento de 6 meses (hasta el día 170). La comparación de las estimaciones de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta alcanzar la EH importante manifiesta entre los grupos mostró un efecto protector de la rifaximina ($p < 0,0001$). Estos datos muestran que el tratamiento con rifaximina resultó en una reducción del 57,9 %, en comparación con placebo, en el riesgo de experimentar EH importante manifiesta. El tratamiento con rifaximina da como resultado menos episodios de EH manifiesta que, de otro modo, podrían incapacitar al paciente, puede aliviar la carga sobre los miembros de la familia que deben cuidar al paciente y reduce la carga de hospitalización en esta población de pacientes y el sistema de salud.

Se descubrió que los siguientes factores pronósticos son predictores de episodios de EH importante manifiesta: edad inicial ($p = 0,0160$), Puntuación MELD ($p = 0,0003$), duración de la remisión verificada actual ($p = 0,1089$) y número de episodios previos de EH ($p = 0,0022$). Estos datos muestran que el tratamiento con rifaximina, resultó en una reducción del 60 %, en comparación con placebo, en el riesgo de experimentar un episodio importante de EH manifiesta durante el curso de este estudio ($p < 0,0001$).

El tiempo hasta la primera hospitalización relacionada con EH; y las frecuencias de hospitalizaciones relacionadas con EH y por todas las causas

Se informaron hospitalizaciones relacionadas con la encefalopatía hepática (hospitalización directamente como resultado de EH u hospitalización complicada por EH) en 19 de 140 sujetos y 36 de 159 sujetos en los grupos de rifaximina y placebo, respectivamente. La rifaximina tuvo un efecto protector contra la hospitalización relacionada con la EH durante el período de tratamiento de 6 meses. Los sujetos en el grupo de rifaximina tuvieron una reducción del 50 % en el riesgo de hospitalización debido a EH durante el período de tratamiento de 6 meses en comparación con el placebo. La tasa de hospitalización relacionada con la EH fue de 0,38 acontecimientos/PEY en el grupo de rifaximina frente a 0,78 acontecimientos/PEY en el grupo placebo.

Se informaron hospitalizaciones causadas por encefalopatía hepática (hospitalización que resulta directamente de EH solamente) para 15 de 140 sujetos y 33 de 159 sujetos en los grupos de rifaximina y placebo, respectivamente. La rifaximina tuvo un efecto protector significativo contra la hospitalización causada por EH durante el período de tratamiento de 6 meses; la razón de riesgos instantáneos en el grupo de rifaximina con respecto al placebo fue 0,438 (IC del 95 %: 0,238 a 0,807) ($p = 0,0064$) para el riesgo de hospitalización causada por EH. Los sujetos en el grupo de rifaximina tuvieron una reducción del 56 % en el riesgo de hospitalización debido a EH durante el período de tratamiento de 6 meses en comparación con el placebo. La tasa de hospitalización causada por EH fue de 0,30 acontecimientos/PEY en el grupo de rifaximina frente a 0,72 acontecimientos/PEY en el grupo de placebo.

La hospitalización por todas las causas también fue menor en el grupo de rifaximina (46 de 140) que en el grupo de placebo (60 de 159) (reducción del 30 % en el grupo de rifaximina en comparación con placebo). La tasa de hospitalización por todas las causas, después de normalizar para la exposición del sujeto, fue de 0,90 acontecimientos/PEY en el grupo de rifaximina y 1,26 acontecimientos/PEY en el grupo de placebo. La tasa de hospitalización relacionada con la EH fue de 0,38 acontecimientos/PEY en el grupo de rifaximina frente a 0,78 acontecimientos/PEY en el grupo de placebo. El tratamiento con rifaximina protege contra la hospitalización relacionada por EH, mejorando de este modo la calidad de vida para el paciente y su cuidador, y reduciendo los costes económicos relacionados con la cirrosis hepática y EH asociada.

El tiempo para cualquier aumento con respecto al valor inicial en la puntuación de Conn y el tiempo para cualquier aumento con respecto al valor inicial en el grado de asterixis

Los efectos protectores de la rifaximina se observaron con respecto a estos criterios de valoración cuando se analizaron de forma independiente; la razón de riesgos instantáneos en el grupo de rifaximina con respecto al placebo

fue 0,463 (IC del 95 %: de 0,312 a 0,685) ($p < 0,0001$) para el riesgo de experimentar un aumento en la puntuación de Conn y 0,646 (IC del 95 %: de 0,414 a 1,008) ($p = 0,0523$) para el riesgo de experimentar un aumento en el grado de asterixis durante el período de tratamiento de 6 meses.

Cambios con respecto al valor inicial en los niveles de amoníaco venoso al final del tratamiento

5 Los sujetos en el grupo de rifaximina tuvieron mayores reducciones en los niveles de amoníaco venoso en comparación con los sujetos tratados con placebo ($p = 0,0391$).

Se descubrió que los niveles de amoníaco venoso, una evaluación cuantitativa que está asociada con los efectos del SNC subyacentes a la EH manifiesta, estaban altamente correlacionados con la aparición de EH importante manifiesta según lo determinado por la evaluación clínica de la puntuación de Conn (o una combinación de puntuación de Conn y grado de asterixis).

Seguimiento de las puntuaciones de Conn y los grados de asterixis: cambios desde el valor inicial en las puntuaciones de Conn y los grados de asterixis

15 Se observó un efecto favorable del tratamiento con rifaximina, en comparación con placebo, con respecto a las proporciones de sujetos que tuvieron cambios de -1 (mejora) o 0 (sin cambios); o 1, 2 o 3 (empeoramiento) en la puntuación de Conn con respecto al valor inicial hasta el final del tratamiento (última evaluación posterior al inicio o evaluación en el momento de la EH importante). En el grupo de rifaximina en comparación con placebo, proporciones más altas de sujetos experimentaron cambios en la puntuación Conn de -1 o ningún cambio (77,1 % frente a 53,9 %) y proporciones más bajas de sujetos tuvieron cambios en la puntuación Conn de 1, 2, 3 o 4. Por tanto, el tratamiento con rifaximina fue más efectivo que el placebo en la prevención del empeoramiento de la puntuación de Conn (2,46 veces frente a placebo, $p = < 0,0001$).

25 Para los cambios con respecto al valor inicial hasta el final del tratamiento en el grado de asterixis, proporciones significativamente más altas de sujetos en el grupo de rifaximina frente a el grupo de placebo tuvieron cambios con respecto al valor inicial en grados de asterixis de -2, -1 y 0 (88,5 % frente a 77,0 %), y proporciones significativamente más bajas de sujetos tuvieron cambios de 1, 2, 3 o 4 (11,6 % frente a 23,2 %). Por tanto, el tratamiento con rifaximina fue más efectivo que el placebo en la prevención del empeoramiento del grado de asterixis (1,92 veces frente a placebo, $p = 0,0262$).

Cambios desde el valor inicial en los resultados de FCF

30 Los aumentos en los resultados de FCF representan una mejora en la función neurológica en pacientes con EH.^{10,11} Los sujetos en el grupo de rifaximina tenían incrementos significativamente mayores en los resultados de FCF desde el valor inicial hasta el fin del tratamiento en comparación con el placebo. Los cambios medios ($\pm$ desviación estándar [SD]) en los resultados de FCF fueron 0,945 ($\pm 4,75$) en el grupo de rifaximina frente a 0,355 ($\pm 4,70$) en el grupo de placebo ($p = 0,0320$ para la diferencia entre grupos). Similar a los niveles de amoníaco venoso, la FCF demostró ser altamente predictiva de EH importante.

35 La exposición mediana al fármaco del estudio fue de 168 días (intervalo: de 10 a 178) en el grupo de rifaximina y 110 días (intervalo: de 6 a 176) en el grupo de placebo. Un total de 64 sujetos (33 [rifaximina] y 31 [placebo]) recibieron tratamiento durante de 141 a 168 días y 98 sujetos (57 [rifaximina] y 41 [placebo]) recibieron tratamiento durante > 168 días. Los resultados de la duración de la exposición son consistentes con el hallazgo de que proporciones más bajas de sujetos en el grupo de rifaximina que en el grupo de placebo experimentaron una EH importante manifiesta que resultó en la interrupción del estudio (según el protocolo, los sujetos abandonaron el estudio después de la EH importante manifiesta).

45 Los porcentajes de sujetos que tuvieron AA emergentes de tratamiento, TEAE graves, TEAE relacionados con los fármacos, AAG emergentes durante el tratamiento, La interrupción resultante de los TEAE y quienes murieron fueron similares entre los grupos de placebo y rifaximina. Un total de 79,9 % de los sujetos (239 de 299) experimentaron TEAE durante el curso del estudio. Los TEAE más frecuentes (por ejemplo, en ≥ 10 % del total de sujetos [placebo combinado más rifaximina]) experimentados por los sujetos fueron los siguientes: diarrea (10,7 % [rifaximina] frente a 13,2 % [placebo]), náuseas (14,3 % frente a 13,2 %), edema periférico (15 % frente a 8,2 %), fatiga (12,1 % frente a 11,3 %), mareos (12,9 % frente a 8,2 %), ascitis (11,4 % frente a 9,4 %) y dolor de cabeza (10 % frente a 10,7 %).

50 El segundo estudio es un estudio en curso abierto de extensión del tratamiento que evalúa la seguridad a largo plazo de 550 mg de rifaximina dos veces al día en sujetos con antecedentes de EH episódica recurrente manifiesta. Todos los sujetos elegibles tenían antecedentes de episodios de EH manifiesta con una gravedad documentada equivalente a la puntuación de Conn ≥ 2 dentro de los 12 meses previos a la selección (se requirió ≥ 1 episodio elegible), una puntuación de Conn de ≤ 2 en la evaluación inicial y participaron en el primer estudio o fueron sujetos nuevos. A diferencia del primer estudio, no se requirió que los sujetos se retiraran del estudio después de experimentar un episodio importante de EH manifiesta.

55 Se inscribieron un total de 267 sujetos y 208 estaban activos en el momento del corte clínico provisional. Se recopilaron datos adicionales para el informe provisional hasta el momento de la congelación de la base de datos.

Las puntuaciones de Conn y las calificaciones de asterixis se evaluaron durante el curso del estudio. Por consiguiente, fue posible determinar el tiempo hasta el episodio importante de EH manifiesta para los sujetos que completaron 6 meses de tratamiento con rifaximina en el primer estudio y luego entraron al segundo estudio, los sujetos que recibieron placebo en el primer estudio y luego comenzaron la rifaximina en el segundo estudio, y en sujetos nuevos que comenzaron la terapia con rifaximina en el segundo estudio. En los sujetos que tomaron rifaximina durante hasta 680 días (1,9 años), 72 de 266 sujetos (27,1 %) en general experimentaron episodios importantes de EH manifiesta durante el período de tratamiento: 54 de 196 sujetos (27,6 %) en el nuevo grupo de rifaximina y 18 de 70 sujetos (25,7 %) en el grupo de rifaximina continua.

Los perfiles del tiempo hasta el primer episodio importante de EH fueron similares entre el grupo de rifaximina en el primer estudio y el nuevo grupo de rifaximina en el segundo estudio. Se observó un efecto protector duradero de la rifaximina en sujetos que recibieron rifaximina comenzando en el primer estudio y continuando en el segundo estudio (las exposiciones mediana a la rifaximina fueron 168 días en el primer estudio y 253 días en el segundo estudio)

Un total de 133 de 266 sujetos fueron hospitalizados por cualquier causa: 98 en el nuevo grupo de rifaximina, y 35 en el grupo de rifaximina continua. Normalización por exposición del sujeto, esto representa una tasa de hospitalización de 0,60 acontecimiento/PEY. Un total de 59 fueron hospitalizados debido a episodios de EH (por ejemplo, causados por EH). Normalización por exposición del sujeto, esto representa una tasa de hospitalización causada por EH de 0,29 acontecimiento/PEY. La baja tasa de hospitalización causada por EH fue consistente entre la terapia con rifaximina en el segundo estudio (0,29 acontecimiento/PEY) y en el primer estudio rifaximina (0,30 acontecimiento/PEY) al menos en parte como resultado del mantenimiento de la remisión de la EH demostrada en sujetos con enfermedad hepática terminal. Seguimiento de las puntuaciones de Conn y los grados de asterixis: los cambios con respecto al valor inicial en las puntuaciones de Conn y los grados de asterixis generalmente se mantuvieron o mejoraron con el uso de rifaximina durante hasta 18 meses. En la última visita, el 70,7 % de los sujetos (188 de 266 sujetos) no tuvieron cambios y el 20,3 % (54 de 266) tuvieron mejoras en las puntuaciones de Conn en comparación con el valor inicial, indicando que el estado mental se mantuvo o mejoró en la mayoría de los sujetos (91 %) durante el período de tratamiento. De los 84 sujetos (70 nuevos con rifaximina y 14 que continuaban con rifaximina) que entraron en el estudio con puntuaciones de Conn de 1, 2 o 3 (por ejemplo, aquellos sujetos para los cuales era posible una mejora mensurable), 54 sujetos (54/84 = 64,3 %) mostraron una mejoría de grado 1 (47 sujetos; 56,0 %) o de grado 2 (7 sujetos; 8,3 %) con respecto al valor inicial en la última visita registrada para el análisis provisional. Todos los sujetos fueron capaces de empeorar con el tiempo y 24/266 sujetos (9,0 %) lo hicieron en 1 o 2 grados.

Al igual que las puntuaciones de Conn, los grados de asterixis generalmente se mantuvieron o mejoraron con el uso de rifaximina hasta 18 meses. En la última visita, el 77,1 % de los sujetos (205 de 266 sujetos) no tuvieron cambios y el 16,2 % (43 de 266) tuvieron mejoras en las puntuaciones de asterixis en comparación con el valor inicial, lo que indica que los síntomas neuromotores asociados con el deterioro neurológico creciente se mantuvieron en el 83,3 % de los sujetos durante el período de tratamiento. De los 67 sujetos (55 nuevos con rifaximina y 12 que continuaban con rifaximina) que entraron en el estudio con puntuaciones de asterixis de 1,2 o 3 (por ejemplo, aquellos sujetos para los cuales era posible una mejora), 43 sujetos (43/67 = 64,2 %) mostraron una mejora de grado 1 (34 sujetos; 50,7 %), 2 (4 sujetos; 6,0 %), o 3 (5 sujetos; 7,5 %) con respecto al valor inicial en la última visita registrada para este análisis provisional. Todos los sujetos fueron capaces de empeorar con el tiempo, y 18/266 sujetos (6,8 %) lo hicieron en 1, 2 o 4 grados; la incidencia de empeoramiento de los grados de asterixis fue similar entre los grupos con rifaximina nueva (12/196 sujetos; 6,1 %) y continua (6/70 sujetos; 8,6 %).

Las exposiciones medianas en estudio del segundo estudio fueron de 253 días (intervalo: 7 a 680) en el nuevo grupo de rifaximina (sujetos que recibieron placebo en el primer estudio o sujetos que no participaron en el primer estudio), 265,5 días (intervalo: de 10 a 673) en el grupo de rifaximina continua (sujetos que recibieron rifaximina en el primer estudio y el segundo estudio) y 255 días (intervalo: de 7 a 680) en el grupo de todo rifaximina (todos los sujetos que recibieron rifaximina en el segundo estudio). En el momento de este análisis provisional, la mayoría de los sujetos habían recibido rifaximina durante 6 a <9 meses (21,4 %) o 9 a <12 meses (32,3 %).

En el momento de este análisis provisional, se informaron TEAE en 230 sujetos (86,5 %). Los TEAE más frecuentes (por ejemplo, en ≥ 10 % del total de sujetos) experimentados por los sujetos fueron los siguientes: edema periférico (15,8 %); infección del tracto urinario y náuseas (12,8 % cada una); y dolor abdominal y ascitis (10,5 % cada uno). Tenga en cuenta que los signos y síntomas asociados con EH no se consideraron AA a menos que cumplan con la definición de un AAG, entonces el número de sujetos con EH contados en el análisis de eficacia (72 sujetos; 27,1 %) es más alto que el contado para los análisis de seguridad (57 sujetos; 21,4 %).

La mayoría de los TEAE fueron de intensidad leve o moderada, con un 40,2 % de los sujetos experimentaron al menos 1 TEAE que el investigador consideró grave. La incidencia de AET considerados relacionados con el fármaco del estudio fue comparable entre el grupo de rifaximina nueva (7,7 %) y el grupo de rifaximina continua (7,1 %). El 47,4 % de los sujetos experimentaron AAG emergentes durante el tratamiento.

La Figura 1 ilustra las estimaciones de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de EH manifiesta por grupo de tratamiento en la población ITT. La Tabla 18 presenta las estimaciones de Kaplan-Meier de las proporciones de los sujetos que experimentaron una EH importante manifiesta en el transcurso del período de tratamiento y los resultados de los análisis estadísticos. Los sujetos que completaron el estudio y no experimentaron

- 5 un acontecimiento importante de EH manifiesta fueron censurados en el momento de su visita de 6 meses. Se contactó con los sujetos que terminaron antes de tiempo por razones que no sean una EH importante manifiesta (por ejemplo, trasplante de hígado, AA, a petición del sujeto) a los 6 meses a partir de la fecha de aleatorización para determinar si los sujetos habían experimentado un episodio de EH manifiesta u otro resultado (por ejemplo, estado de mortalidad). Los sujetos sin EH importante manifiesta fueron censurados en el momento del contacto o la muerte, lo que ocurriera antes. Por consiguiente, la captura completa se logró para episodios importantes de EH manifiesta hasta 6 meses.

Tabla 18 El primer estudio: Estimaciones de Kaplan-Meier y análisis estadísticos del tiempo hasta la primera EH importante manifiesta (hasta 6 meses de tratamiento, día 170) (población ITT)

Placebo (N=159)						Rifaximina (N = 140)				
Intervalo de tratamiento (días)	En riesgo ^a	Número de acontecimientos ^b	Cantidad acumulada de acontecimientos	Probabilidad de acontecimientos (SE) ^c	Probabilidad de ausencia de EH importante manifiesta ^d	En riesgo ^a	Número de acontecimientos ^b	Cantidad acumulada de acontecimientos	Probabilidad de acontecimientos (SE) ^c	Probabilidad de ausencia de EH importante manifiesta ^d
de 0 a <28	158	20	20	0,13 (0,03)	1,0000	140	13	13	0,09 (0,02)	1,0000
de 28 a <56	137	23	43	0,17 (0,03)	0,8734	126	4	17	0,03 (0,02)	0,9071
de 56 a 84	113	14	57	0,12 (0,03)	0,7262	120	6	23	0,05 (0,02)	0,8783
de 84 a <140	98	10	67	0,10 (0,03)	0,6363	112	7	30	0,06 (0,02)	0,8344
de 140 a <160	84	6	73	0,07 (0,03)	0,5713	98	1	31	0,01 (0,01)	0,7820
>168	38	0)	73	0	0,5305	46	0	31	0	0,7740
Cociente de riesgos instantáneos: 0,421 ^e										
IC del 95 %: (0,275, 0,543)										
Valor p < 0,0001										
Las notas al pie de página de la Tabla están en la página siguiente.										
^a Número de sujetos en riesgo durante el intervalo de tratamiento, estimado utilizando el procedimiento de la tabla de vida. Asumiendo que los casos censurados estaban en riesgo durante la mitad del intervalo, solo contaban la mitad para calcular el número en riesgo.										
^b Número de acontecimientos que ocurren durante el intervalo de tratamiento.										
^c Estimación de la probabilidad de experimentar una EH importante manifiesta durante el intervalo de tratamiento. Error estándar (SE) estimado mediante el uso de la fórmula de Greenwood. ^d Estimación de la probabilidad de que no se produzca una EH importante manifiesta hasta al menos el comienzo del siguiente intervalo de tratamiento.										
^e Estimación de la razón de riesgos instantáneos (riesgo de EH importante manifiesta en el grupo de rifaximina en comparación con el grupo de placebo) determinado a partir del modelo de riesgos proporcionales de Cox. Valor p basado en la estadística de puntuación.										

- 31 de 140 sujetos en el grupo de rifaximina y 73 de 159 sujetos en el grupo de placebo experimentaron episodios importantes de EH manifiesta durante el período de 6 meses desde la aleatorización (hasta el día 170). La comparación de las estimaciones de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta alcanzar la EH importante manifiesta entre los grupos mostró un efecto protector de la rifaximina ($p < 0,0001$). Estos datos muestran que el tratamiento con rifaximina resultó en una reducción del 57.9 %, en comparación con placebo, en el riesgo de experimentar un episodio importante de EH manifiesta durante el curso de este estudio. El tratamiento con rifaximina da como resultado menos episodios de EH manifiesta que, de otro modo, podrían incapacitar al paciente, puede aliviar la carga sobre los miembros de la familia que deben cuidar al paciente y reduce la carga de hospitalización en esta población de pacientes y el sistema de salud.
- 5
- 10 Para investigar el potencial efecto de los factores pronósticos sobre el episodio de EH importante manifiesta, se examinaron los siguientes factores pronósticos:
- Sexo (masculino frente a femenino);
 - Edad;
 - Raza (blanca frente a no blanca);
- 15
- Región de análisis (Norteamérica frente a Rusia);
 - Nivel MELD;
 - Puntuación de Conn (0 frente a 1);
 - Diabetes al inicio del estudio (Sí frente a No);
 - Duración de la remisión verificada actual; y
- 20
- Número de episodios de EH en los últimos 6 meses antes de la aleatorización.
- Fuertes predictores independientes de episodios importantes de EH manifiesta fueron la edad al inicio ($p = 0,0160$), Puntuación MELD ($p = 0,0003$), duración de la remisión verificada actual ($p = 0,1089$) y número de episodios previos de EH ($p = 0,0022$).
- 25
- Estos datos muestran que el tratamiento con rifaximina, después de ajustar por factores pronósticos significativos, resultó en una reducción del 60 %, en comparación con placebo, en el riesgo de experimentar un episodio importante de EH manifiesta durante el curso de este estudio. Los factores pronósticos más influyentes fueron la edad ($p = 0,0315$) y la puntuación MELD inicial ($p = 0,0003$).
- Los resultados indican que el efecto protector altamente significativo de la rifaximina ($p < 0,0001$) contra los episodios importantes de EH manifiesta se mantuvo en presencia de factores competitivos estadísticamente significativos.
- 30
- En el segundo estudio, las exposiciones medianas fueron de 253 días (intervalo: 7 a 680) en el nuevo grupo de rifaximina (sujetos que recibieron placebo en el primer estudio o sujetos que no participaron en el primer estudio), 265,5 días (intervalo: de 10 a 673) en el grupo de rifaximina continua (sujetos que recibieron rifaximina en el primer estudio y el segundo estudio) y 255 días (intervalo: de 7 a 680) en el grupo de todo rifaximina (todos los sujetos que recibieron rifaximina en el segundo estudio).
- 35
- En los sujetos que tomaron rifaximina durante hasta 680 días (1,9 años), 72 de 266 sujetos (27,1 %) en general experimentaron episodios importantes de EH manifiesta durante el período de tratamiento: 54 de 196 sujetos (27,6 %) en el nuevo grupo de rifaximina y 18 de 70 sujetos (25,7 %) en el grupo de rifaximina continua. La Figura 2 compara los sujetos que participaron en el primer estudio doble ciego, aleatorizado con sujetos nuevos con rifaximina en el estudio abierto a largo plazo, el segundo estudio.
- 40
- Las estimaciones de Kaplan-Meier sobre el tiempo hasta el primer episodio importante de EH manifiesta fueron similares entre el grupo de rifaximina en el primer estudio y los nuevos sujetos con rifaximina en el segundo estudio. También, proporciones similares de sujetos tuvieron EH importante manifiesta en el grupo de rifaximina del primer estudio (22 %, 31 de 140 [grupo de rifaximina]) y en el nuevo grupo de rifaximina del segundo estudio (27,6 %, 54 de 196). Ajustadas por exposición, las tasas de episodios importantes de EH fueron 0,62 acontecimientos/PEY en el grupo de rifaximina del primer estudio en comparación con 0,38 acontecimientos/PEY para los nuevos sujetos con rifaximina en el segundo estudio. Estos datos demuestran que la protección contra la EH importante manifiesta en sujetos que recibieron rifaximina fue consistente entre los 2 estudios.
- 45
- Nota para la Figura 7, la estimación de la distribución de supervivencia en el eje y representa la proporción de sujetos sin EH importante manifiesta.
- 50
- Los datos del primer estudio sobre el tiempo hasta el primer episodio importante de EH manifiesta se muestran para el grupo de rifaximina (rayas pequeñas) y el grupo de placebo (línea recta). Los datos del segundo estudio sobre el

tiempo hasta el primer episodio importante de EH manifiesta se muestran para el grupo de rifaximina nueva en rayas largas.

En la Figura 8, se realizó un seguimiento de los sujetos de placebo del primer estudio después de pasar a la terapia con rifaximina en el segundo estudio. 15 de 82 sujetos experimentaron EH importante manifiesta durante el tratamiento con rifaximina frente a 39 de 82 durante el tratamiento con placebo. Se observó un sorprendente efecto protector de la rifaximina en la comparación de las estimaciones de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de EH importante manifiesta entre la experiencia con placebo en el primer estudio y la experiencia con rifaximina en el segundo estudio. La razón de riesgos instantáneos de rifaximina a placebo fue de 0,302 (IC del 95 %: de 0,166 a 0,549, $p < 0,0001$ para la diferencia entre grupos en riesgo relativo). Este resultado representa una reducción del 70 % en el riesgo de experimentar EH importante manifiesta durante el tratamiento con rifaximina en el segundo estudio en comparación con su experiencia previa con placebo en el primer estudio.

Nota para la Figura 8, la estimación de la distribución de supervivencia en el eje y representa la proporción de sujetos sin EH importante manifiesta. Los datos del primer estudio sobre el tiempo hasta el primer episodio de EH importante manifiesta se muestran en el panel izquierdo para el grupo de placebo. El panel de la derecha muestra el tiempo hasta el primer episodio importante de EH manifiesta en el segundo estudio entre los sujetos con placebo del primer estudio ($n = 82$) que cruzaron a la terapia con rifaximina en el segundo estudio. La línea vertical entre los paneles izquierdo y derecho marca el final del estudio doble ciego y el inicio del estudio abierto.

La Figura 9 ilustra el tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización relacionada con la EH (por ejemplo, hospitalización que resulta directamente de EH u hospitalización causada por EH) por grupo de tratamiento en la población ITT en el primer estudio. La Tabla 19 presenta estimaciones de las proporciones de sujetos que tuvieron su primera hospitalización relacionada con la EH en el transcurso del Período de Tratamiento y los resultados de los análisis estadísticos. Los sujetos que abandonaron antes de la hospitalización debido a la EH y antes de completar el período de tratamiento de 6 meses fueron censurados en el momento de la interrupción. Se informaron hospitalizaciones relacionadas con encefalopatía hepática en 19 de 140 sujetos y 36 de 159 sujetos en los grupos de rifaximina y placebo, respectivamente. La rifaximina tuvo un efecto protector contra la hospitalización relacionada con la EH durante el período de tratamiento de 6 meses; la razón de riesgos instantáneos en el grupo de rifaximina con respecto al placebo fue 0,500 (IC del 95 %: de 0,287 a 0,873) ($p = 0,0129$) para el riesgo de hospitalización relacionada con EH. Esta relación de riesgos instantáneos representa una reducción del 50 %, en comparación con placebo, en el riesgo de hospitalización por EH durante el período de tratamiento de 6 meses. De acuerdo con estos resultados, la tasa de hospitalización relacionada con EH fue 51 % menor (0,38 acontecimiento/PEY, rifaximina frente a 0,78 acontecimiento/PEY, placebo) en el grupo de rifaximina en el primer estudio, después de la normalización a la exposición.

Nota para la Figura 9, la estimación de la distribución de supervivencia en el eje y representa la proporción de sujetos sin hospitalización relacionada con EH. La línea discontinua representa el grupo de rifaximina y la línea continua representa el grupo de placebo. Los círculos abiertos y los triángulos abiertos representan sujetos censurados. Los sujetos que abandonaron antes de la hospitalización debido a la EH y antes de completar el período de tratamiento de 6 meses fueron censurados en el momento de la interrupción. La hospitalización relacionada con encefalopatía hepática se registró en el CRF de hospitalización relacionada con EH.

Tabla 19 El primer estudio: Estimaciones de Kaplan-Meier y análisis estadísticos del tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización relacionada con EH (hasta 6 meses de tratamiento, día 170) (población ITT)

Intervalo de tratamiento (días)	Placebo (N=159)					Rifaximina (N = 140)				
	En riesgo ^a	Número de acontecimientos ^b	Cantidad acumulada de acontecimientos ^b	Probabilidad de acontecimientos (SE) ^c	Probabilidad de ausencia de hospitalización relacionada con EH ^d	En riesgo ^a	Número de acontecimientos ^b	número conmutativo de acontecimientos	Probabilidad de acontecimientos (SE) ^c	Probabilidad de ausencia de hospitalización relacionada con EH ^d
de 0 a <28	155	11	11	0,07 (0,02)	1,0000	139	4	4	0,03 (0,01)	1,0000
de 28 a <56	132	12	23	0,09 (0,03)	0,9288	130	4	8	0,03 (0,02)	0,9711
de 56 a <84	108	7	30	0,06 (0,02)	0,8440	119	4	12	0,03 (0,02)	0,9411
de 84 a <140	88	4	34	0,05 (0,02)	0,7893	106	5	17	0,05 (0,02)	0,9094
e 140 a <168	72	2	36	0,03 (0,02)	0,7535	92	2	19	0,02 (0,02)	0,8665
>168	34	0	36	0	0,7525	43	0	19	0	0,8475

Abreviaturas: CI = intervalo de confianza; SE= error estándar.

^aNúmero de sujetos en riesgo durante el intervalo de tratamiento, estimado utilizando el procedimiento de la tabla de vida. Asumiendo que los casos censurados estaban en riesgo durante la mitad del intervalo, solo contaban la mitad para calcular el número en riesgo.

^bNúmero de acontecimientos que ocurren durante el intervalo de tratamiento.

^cEstimación de la probabilidad de experimentar una hospitalización relacionada con EH durante el intervalo de tratamiento. Error estándar (SE) estimado mediante el uso de la fórmula de Greenwood. ^dEstimación de la probabilidad de que no se produzca hospitalización relacionada con EH hasta al menos el comienzo del siguiente intervalo de tratamiento.

^eEstimación de la razón de riesgos instantáneos (riesgo de hospitalización relacionada con EH en el grupo de rifaximina en comparación con el grupo de placebo) determinado a partir del modelo de riesgos proporcionales de Cox. Valor p basado en la estadística de puntuación.

También se determinó el efecto de la terapia con rifaximina en las hospitalizaciones causadas por EH (por ejemplo, Hospitalización que resulta directamente de EH solamente). La Figura 5 ilustra el tiempo hasta las primeras hospitalizaciones causadas por EH por grupo de tratamiento en el primer estudio.

Se informaron hospitalizaciones causadas por encefalopatía hepática en 15 de 140 sujetos y 33 de 159 sujetos en los grupos de rifaximina y placebo, respectivamente. La rifaximina tuvo un efecto protector significativo contra la hospitalización causada por EH durante el período de tratamiento de 6 meses; la razón de riesgos instantáneos en el grupo de rifaximina con respecto al placebo fue 0,438 (IC del 95 %: 0,238 a 0,807) ($p = 0,0064$) para el riesgo de hospitalización causada por EH. Los sujetos en el grupo de rifaximina tuvieron una reducción del 56 % en el riesgo de hospitalización debido a EH durante el período de tratamiento de 6 meses en comparación con el placebo. La tasa de hospitalización causada por EH fue de 0,30 acontecimientos/PEY en el grupo de rifaximina frente a 0,72 acontecimientos/PEY en el grupo de placebo.

Nota para la Figura 10, La estimación de la distribución de supervivencia en el eje y representa la proporción de sujetos sin hospitalizaciones causadas por EH. La línea discontinua representa el grupo de rifaximina y la línea continua representa el grupo de placebo. Los círculos abiertos y los triángulos abiertos representan sujetos censurados. Los sujetos que interrumpieron antes de la hospitalización fueron censurados en el momento de la interrupción.

También se determinó el efecto de la terapia con rifaximina en las hospitalizaciones por cualquier causa. En el estudio doble ciego del primer estudio, 46 de 140 sujetos con rifaximina y 60 de 159 sujetos con placebo fueron hospitalizados debido a cualquier AAG. El riesgo de hospitalización por cualquier causa se redujo en un 30 % en el grupo de rifaximina en comparación con el placebo ($p = 0,0793$ para la diferencia entre los grupos en el riesgo relativo). La tasa de hospitalización por todas las causas fue de 0,92 acontecimientos/PEY en el grupo de rifaximina frente a 1,31 acontecimientos/PEY en el grupo de placebo. Estos datos demostraron que el tratamiento con rifaximina redujo la carga de hospitalización relacionada con EH/causada en comparación con el tratamiento con placebo en el primer estudio. También, Se observó una baja tasa de hospitalización relacionada con EH/causada durante la terapia con rifaximina en el primer estudio (0,38 acontecimiento/PEY) y en el segundo estudio (0,29 acontecimiento/PEY), al menos en parte como resultado del mantenimiento de la remisión de la EH demostrada en sujetos con enfermedad hepática terminal.

La Figura 11 ilustra el tiempo hasta cualquier aumento con respecto al valor inicial en la puntuación de Conn por grupo de tratamiento en la población ITT. La Tabla 20 presenta estimaciones de las proporciones de sujetos que tuvieron algún aumento en la puntuación de Conn durante el transcurso del Período de tratamiento y los resultados de los análisis estadísticos. Los sujetos que abandonaron antes de experimentar un incremento en la puntuación de Conn y antes de la finalización del periodo de tratamiento de 6 meses se censuraron en el momento de la interrupción. Al evaluar el tiempo hasta cualquier aumento desde el valor inicial en la puntuación de Conn, fue posible comparar el empeoramiento más temprano en el estado mental entre los sujetos en los grupos de tratamiento con rifaximina y placebo, incluso si el empeoramiento no alcanzó la definición de EH importante (por ejemplo, aumento en la puntuación de Conn de 0 a 1). Se informaron aumentos en la puntuación de Conn para 37 de 140 sujetos y 77 de 159 sujetos en los grupos de rifaximina y placebo, respectivamente. Se observó un efecto protector altamente significativo de la rifaximina; la razón de riesgos instantáneos en el grupo de rifaximina con respecto al placebo fue 0,463 (IC del 95 %: de 0,312 a 0,685) ($p < 0,0001$) para el riesgo de experimentar un aumento en la puntuación de Conn (por ejemplo, empeoramiento del estado mental) durante el período de tratamiento de 6 meses.

Tabla 20 El primer estudio: Estimaciones de Kaplan-Meier y análisis estadísticos del tiempo transcurrido hasta el primer incremento en la puntuación de Conn (hasta 6 meses de tratamiento, día 170) (población ITT)

Intervalo de tratamiento (días)	Placebo (N=159)					Rifaximina (N = 140)				
	En riesgo ^a	Número de acontecimientos ^b	Cantidad acumulada de acontecimientos ^b	Probabilidad de acontecimientos (SE) ^c	Probabilidad de ausencia de aumento en la puntuación de Conn ^d	En riesgo ^a	Número de acontecimientos ^b	Cantidad acumulada de acontecimientos ^b	Probabilidad de acontecimientos (SE) ^c	Probabilidad de ausencia de aumento en la puntuación de Conn ^d
de 0 a <28	156	26	26	0,17 (0,03)	1,0000	139	17	17	0,012 (0,03)	1,0000
de 28 a <56	125	21	47	0,17 (0,03)	0,8333	119	5	22	0,04 (0,02)	0,8777
de 56 a <84	100	15	62	0,15 (0,04)	0,6528	109	9	31	0,08 (0,03)	0,8407
de 84 a <140	80	10	72	0,13 (0,04)	0,5883	94	5	36	0,05 (0,02)	0,7713
e 140 a <168	62	5	77	0,08 (0,03)	0,5143	79	0	36	0	0,7302
>168	27	0	77	0	0,4729	37	1	37	0,03 (0,03)	0,7302

Abreviaturas: CI = intervalo de confianza; SE= error estándar.

^aNúmero de sujetos en riesgo durante el intervalo de tratamiento, estimado utilizando el procedimiento de la tabla de vida.

^bNúmero de acontecimientos que ocurren durante el intervalo de tratamiento. Asumiendo que los casos censurados estaban en riesgo durante la mitad del intervalo, solo contaban la mitad para calcular el número en riesgo.

^cEstimación de Kaplan-Meier de la probabilidad de experimentar un incremento de la puntuación de Conn durante el intervalo de tratamiento. Error estándar (SE) estimado mediante el uso de la fórmula de Greenwood.

^dEstimación de la probabilidad de que no se produzca un aumento en la puntuación de Conn al menos el comienzo del siguiente intervalo de tratamiento.

^eEstimación de la razón de riesgos instantáneos (riesgo de experimentar un incremento en la puntuación de Conn en el grupo de rifaximina en comparación con el grupo de placebo) determinado a partir del modelo de riesgos proporcionales de Cox. Valor p basado en la estadística de puntuación.

La Figura 12 ilustra el tiempo hasta cualquier aumento con respecto al valor inicial en el grado de asterixis por grupo de tratamiento en la población ITT en el primer estudio. La Tabla 21 presenta estimaciones de las proporciones de sujetos que tuvieron algún aumento en el grado de asterixis en el transcurso del Período de tratamiento y los resultados de los análisis estadísticos. Los sujetos que abandonaron antes de experimentar un incremento en el grado de asterixis y antes de la finalización del periodo de tratamiento de 6 meses se censuraron en el momento de la interrupción.

Al evaluar el tiempo hasta cualquier aumento desde el valor inicial en el grado de asterixis, fue posible comparar el empeoramiento más temprano en el funcionamiento neuromotor entre los sujetos en los grupos de tratamiento con rifaximina y placebo. Se informaron aumentos en el grado de asterixis para 32 de 140 sujetos y 50 de 159 sujetos en los grupos de rifaximina y placebo, respectivamente. Se observó un efecto protector de la rifaximina contra un aumento en el grado de asterixis (por ejemplo, empeoramiento del funcionamiento neuromotor) que mostró una tendencia hacia la significación estadística; la razón de riesgos instantáneos en el grupo de rifaximina con respecto al placebo fue 0,646 (IC del 95 %: de 0,414 a 1,008) ($p = 0,0523$) para el riesgo de experimentar un aumento en el grado de asterixis durante el período de tratamiento de 6 meses.

Tabla 21 El primer estudio: Estimaciones de Kaplan-Meier y análisis estadísticos del tiempo hasta el primer aumento en el grado de asterixis (hasta 6 meses de tratamiento, día 170) (población ITT)

Intervalo de tratamiento (días)	Placebo (N=159)					Rifaximina (N = 140)				
	En riesgo ^a	Número de acontecimientos ^b	Cantidad acumulada de acontecimientos	Probabilidad de acontecimientos (SE) ^c	Probabilidad de ausencia de aumento en la Grado de asterixis ^d	En riesgo ^a	Número de acontecimientos ^b	Cantidad acumulada de acontecimientos	Probabilidad de acontecimientos (SE) ^c	Probabilidad de ausencia de aumento en la Grado de asterixis ^d
de 0 a <28	154	20	20	0,13 (0,03)	1,0000	137	13	13	0,10 (0,03)	1,0000
de 28 a <56	120	15	35	0,13 (0,03)	0,8697	116	7	20	0,06 (0,02)	0,9048
de 56 a <84	91	4	39	0,04 (0,02)	0,7610	101	7	27	0,07 (0,03)	0,8499
de 84 a <140	76	6	45	0,08 (0,03)	0,7275	87	3	30	0,03 (0,02)	0,7910
e 140 a <168	61	4	49	0,07 (0,03)	0,6701	74	1	31	0,01 (0,01)	0,7637
>168	27	1	50	0,04 (0,04)	0,6262	34	1	32	0,03 (0,03)	0,7534

Abreviaturas: CI = intervalo de confianza; SE= error estándar.

^aNúmero de sujetos en riesgo durante el intervalo de tratamiento, estimado utilizando el procedimiento de la tabla de vida. Asumiendo que los casos censurados estaban en riesgo durante la mitad del intervalo, solo contaban la mitad para calcular el número en riesgo.

^bNúmero de acontecimientos que ocurren durante el intervalo de tratamiento.

^cEstimación de la probabilidad de experimentar un incremento en el grado de asterixis durante el intervalo de tratamiento. Error estándar (SE) estimado mediante el uso de la fórmula de Greenwood.

^dEstimación de la probabilidad de que no se produzca un aumento en el grado de asterixis al menos el comienzo del siguiente intervalo de tratamiento.

^eEstimación de la razón de riesgos instantáneos (riesgo de experimentar un incremento en el grado de asterixis en el grupo de asterixis en la comparación con el grupo de placebo) determinado a partir del modelo de riesgos proporcionales de Cox. Valor p basado en la estadística de puntuación.

Los sujetos clasificaron su nivel de fatiga utilizando una escala de 7 puntos de la peor respuesta (1, alto grado de fatiga) la mejor respuesta (7, fatiga mínima). Se observaron diferencias mínimas entre los grupos de placebo y rifaximina en los cambios con respecto al valor inicial en las puntuaciones de fatiga CLDQ. Las puntuaciones medias de fatiga (SD) fueron 3,34 (1,406) frente a 3,28 (1,326) al inicio y 3,51 (1,529) frente a 3,57 (1,527) en los grupos de placebo y rifaximina, respectivamente. Debido a la alteración del estado mental y neuromotor, No fue posible que los sujetos completaran la evaluación CLDQ durante un episodio importante de EH manifiesta.

La Tabla 22 resume los cambios con respecto al valor inicial hasta el final del tratamiento en el nivel de amoníaco venoso por grupo de tratamiento en el primer estudio.

En el primer estudio, los niveles de amoníaco venoso fueron muy variables en el transcurso del estudio. Sin embargo, los sujetos en el grupo de rifaximina tuvieron reducciones significativamente mayores en los niveles de amoníaco venoso en comparación con los sujetos tratados con placebo ($p = 0,0391$). Se demostró que los niveles de amoníaco venoso, una evaluación cuantitativa que está asociada con los efectos del SNC subyacentes a la EH manifiesta, eran altamente predictivos de la aparición de EH importante manifiesta según lo determinado por la evaluación clínica de la puntuación de Conn (o una combinación de puntuación de Conn y el grado de asterixis), subrayando así la fiabilidad y relevancia clínica de la medida de eficacia primaria. La correlación significativa del punto final de eficacia primaria con los niveles de amoníaco venoso demuestra la fiabilidad y relevancia clínica de la medida de eficacia primaria en el primer estudio.

Tabla 22 El primer estudio: Cambios medios (SD) con respecto al valor inicial en el nivel de amoníaco venoso por grupo de tratamiento (población ITT)

	Placebo N = 159 (µg/dl)	Rifaximina N = 140 (µg/dl)
Valor inicial	n=146	n = 132
Nivel medio de amoníaco (SD)	90,3 (52,48)	87,9 (47,76)
Fin del tratamiento.	n = 141	n = 132
Nivel medio de amoníaco (SD)	88,4 (45,75)	83,9 (45,02)
Cambio con respecto al valor inicial hasta el final del tratamiento	n = 131	n = 125
Cambio medio (SD) en el nivel de amoníaco	-03 (58,13)	-5,7 (46,77)
Nota: El valor inicial fue el último valor disponible antes de la primera dosis del fármaco del estudio, y el valor final del tratamiento fue el último valor disponible después del inicio durante el período de tratamiento.		

El segundo estudio

En el segundo estudio, las puntuaciones de Conn generalmente se mantuvieron o mejoraron con el uso de rifaximina hasta 18 meses. En la última visita, el 70,7 % de los sujetos (188 de 266 sujetos) no tuvieron cambios y el 20,3 % (54 de 266) tuvieron mejoras en las puntuaciones de Conn en comparación con el valor inicial, indicando que el estado mental se mantuvo o mejoró en la mayoría de los sujetos (91 %) durante el período de tratamiento. Al igual que las puntuaciones de Conn, los grados de asterixis generalmente se mantuvieron o mejoraron con el uso de rifaximina hasta 18 meses. En la última visita, el 77,1 % de los sujetos (205 de 266 sujetos) no tuvieron cambios y el 16,2 % (43 de 266) tuvieron mejoras en las puntuaciones de asterixis en comparación con el valor inicial, lo que indica que los síntomas neuromotores asociados con el deterioro neurológico creciente se mantuvieron en el 83,3 % de los sujetos durante el período de tratamiento. La última visita para el segundo estudio es la última visita registrada para el análisis provisional.

Se observó mantenimiento o mejoría en las puntuaciones de Conn para > 85 % de los sujetos durante el tratamiento con rifaximina durante hasta 840 días; la exposición media ($\pm$ SD) para toda la experiencia con rifaximina fue de 273,8 (160,92) días (los resultados de exposición están presentes con detalle en la ISS, Módulo 5.3.5.3.2). Un total de 65,5 % de los sujetos (220 de 337) no tuvieron cambios en la puntuación de Conn y el 21,1 % (71 de 337) tuvieron mejoras en la puntuación de Conn con respecto al valor inicial hasta la última visita. De manera similar, Se observó mantenimiento o mejoras en los grados de asterixis en > 90 % de los sujetos durante el tratamiento con rifaximina. No se informó ningún cambio con respecto al valor inicial en el grado de asterixis en el 75,2 % de los sujetos (252 de 337), y el 17,3 % tuvo mejoras.

De los 118 sujetos que entraron al estudio con una puntuación de Conn de ≥ 1 , por ejemplo, aquellos sujetos para quienes la mejora fue posible, el 62,2 % (71 de 118) mostró una mejora con respecto al valor inicial hasta la puntuación de Conn 0 en la última evaluación. También, de los 99 sujetos que entraron con un grado de asterixis ≥ 1 , es decir, aquellos sujetos para los cuales era posible mejorar el grado de asterixis, el 58,6 % (58 de 99) mostró una mejora en el grado de asterixis con respecto al valor inicial hasta el final del estudio.

Los cambios desde el valor inicial en las puntuaciones de Conn y los grados de asterixis hasta la última visita fueron similares entre los nuevos sujetos con rifaximina en el segundo estudio (por ejemplo, comenzaron con rifaximina en 3002), los sujetos que continuaron con rifaximina (por ejemplo, recibieron rifaximina en el primer estudio y en el segundo estudio), y todos los sujetos con experiencia en rifaximina (por ejemplo, recibieron rifaximina en el primer estudio o en el segundo estudio).

Estos resultados apoyan los del primer estudio, en el cual el tratamiento con rifaximina fue significativamente más efectivo que el placebo en la prevención del empeoramiento de la puntuación de Conn (2,46 veces frente a placebo, $p < 0,0001$) y en la prevención del empeoramiento del grado de asterixis (1,92 veces frente a placebo, $p = 0,0262$).

Cambios con respecto al valor inicial en los resultados de FCF (el primer estudio)

- 5 Los aumentos en los resultados de FCF representan una mejora en la función neurológica en pacientes con EH. Los sujetos en el grupo de rifaximina tuvieron aumentos significativamente mayores en los resultados de FCF con respecto al valor inicial hasta el final del tratamiento en comparación con el placebo (Tabla 23). Los cambios medios ($\pm$ SD) en los resultados de FCF fueron 0,945 ($\pm$ 4,75) en el grupo de rifaximina frente a 0,355 ($\pm$ 4,70) en el grupo de placebo ($p = 0,0320$ para la diferencia entre grupos).
- 10 Similar a la correlación para los niveles de amoníaco venoso, hubo una fuerte correlación entre la evaluación cuantitativa de los resultados de FCF y la aparición de EH importante manifiesta.

Tabla 23 Cambios medios (SD) con respecto al valor inicial en los resultados de la prueba de FCF por grupo de tratamiento (población ITT)

	Placebo N = 159 (Hz)	Rifaximina N = 140 (Hz)
Valor inicial	n = 159	n = 140
Resultado de FCF medio (SD)	37,41 (6,03)	36,90 (5,47)
Fin del tratamiento	n = 155	n = 139
Resultado de FCF medio (SD)	37,60 (5,98)	37,81 (4,88)
Cambio con respecto al valor inicial hasta el final del tratamiento	n = 155	n = 139
Cambio medio (SD) en el resultado de FCF	0,355 (4,70)	0,945 (4,75)

Nota: El valor inicial fue el último valor disponible antes de la primera dosis del fármaco del estudio, y el valor final del tratamiento fue el último valor disponible después del inicio durante el período de tratamiento.

- 15 Se realizó una revisión retrospectiva de la tabla (técnica anterior) para 145 pacientes con EH que recibieron 30 ml de lactulosa dos veces al día durante ≥ 6 meses, seguido de tratamiento con rifaximina 400 mg 3 veces/día durante ≥ 6 meses. Se observaron diferencias dramáticas a favor del tratamiento con rifaximina. El cumplimiento de ≥ 75 % fue significativamente mejor durante el tratamiento con rifaximina que durante el tratamiento con lactulosa; El 92% frente al 31 % de los pacientes recibieron ≥ 75 % de las dosis programadas de rifaximina y lactulosa, respectivamente. El número total de hospitalizaciones, la duración de las hospitalizaciones, los criterios de valoración de EH y el coste de la terapia se compararon entre los 2 regímenes de tratamiento. Se informaron significativamente menos hospitalizaciones (0,5 frente a 1,6) y días de hospitalización (2,5 frente a 7,3 días) para el tratamiento con rifaximina frente a tratamiento con lactulosa ($p < 0,001$), y los cargos de hospitalización por paciente fueron de 14.222 \$ en comparación con 56.635 \$ durante los tratamientos con rifaximina y lactulosa, respectivamente.
- 20

- 25 Con respecto a los criterios de valoración de EH al final de los períodos de tratamiento, se notificó asterixis en el 63 % (rifaximina) frente al 93 % (lactulosa) de pacientes ($p < 0,001$), y se observaron puntuaciones de Conn de 3 o 4 para el 6 % (rifaximina) frente al 25 % (lactulosa) ($p < 0,001$). Además, significativamente más pacientes tenían diarrea, flatulencia y dolor abdominal durante el tratamiento con lactulosa que durante el tratamiento con rifaximina ($p < 0,001$).

- 30 Las hospitalizaciones y el coste de la terapia se analizaron en una revisión de la tabla de 39 pacientes con trasplante de hígado que presentaron puntuaciones de Conn de EH de 2 durante el intervalo de enero de 2004 a noviembre de 2005. Veinticuatro pacientes fueron tratados con lactulosa y 15 fueron tratados con rifaximina. Se notificaron diecinueve hospitalizaciones para el grupo de lactulosa y 3 hospitalizaciones para el grupo de rifaximina. La duración promedio de la estancia fue significativamente menor en el grupo de rifaximina que en el grupo de lactulosa (3,5 días [intervalo, 3 - 4] frente a 5,0 días [intervalo, 3 a 10] [$p < 0,001$]). El coste total anual promedio del tratamiento (hospitalización, visita a urgencias y coste del medicamento) por paciente fue de 7.958 \$ para el grupo de rifaximina y 13.285 \$ para el grupo de lactulosa. Aunque el coste de la rifaximina fue sustancialmente mayor que el coste de la lactulosa, el coste total del tratamiento (hospitalización más el coste del medicamento) fue 1,67 veces mayor en los pacientes tratados con lactulosa.
- 35

Durabilidad del efecto del tratamiento con rifaximina

- 40 Los datos del segundo estudio proporcionan información sobre la durabilidad a largo plazo de la rifaximina para la protección contra episodios importantes de EH manifiesta. Los sujetos tratados con rifaximina del primer estudio que estaban en remisión al final del primer estudio (tratamiento de 6 meses) fueron seguidos durante el estudio abierto del segundo estudio ($n = 60$). El tiempo hasta el primer episodio importante de EH se muestra para los sujetos con cambio a rifaximina (el primer estudio más el segundo estudio) y los sujetos con placebo del primer estudio en la Figura 15. En el primer estudio, se comparó la incidencia de EH importante manifiesta en estos sujetos cambiados a rifaximina con los sujetos con placebo. La incidencia de episodios importantes de EH para los sujetos con rifaximina fue dramáticamente más baja que el primer grupo de placebo del primer estudio (la proporción del cambio de rifaximina a placebo fue 0,0797 después de ajustar el tiempo de exposición, $p < 0,0001$ para la diferencia entre rifaximina y placebo).
- 45

Estos resultados demostraron que la rifaximina tuvo un efecto protector duradero que comenzó en el primer estudio y continuó en el segundo estudio (las exposiciones medianas a la rifaximina fueron 168 días en el primer estudio y 253 días en el segundo estudio).

Nota para la Figura 13, la estimación de la distribución de supervivencia en el eje y representa la proporción de sujetos sin EH importante manifiesta. Las líneas discontinuas representan los sujetos tratados con rifaximina del primer estudio que estaban en remisión al final del primer estudio (tratamiento de 6 meses) y fueron seguidos durante el estudio abierto del segundo estudio (n = 60) y la línea continua representa el grupo de placebo en el primer estudio. La línea vertical marca el final del estudio doble ciego y el inicio del estudio abierto. Los círculos abiertos representan sujetos censurados en el primer grupo de placebo del estudio y los triángulos abiertos representan sujetos censurados en el grupo de rifaximina continua. Los sujetos que abandonaron antes del primer episodio importante de EH manifiesta fueron censurados en el momento de la interrupción.

A diferencia del primer estudio, en el que se retiró a los sujetos del estudio después de experimentar el primer episodio importante de EH manifiesta, los sujetos tenían la opción de continuar con el tratamiento de rifaximina en el segundo estudio después de experimentar EH importante manifiesta. Por consiguiente, se evaluó la incidencia de EH importante manifiesta a lo largo del tiempo durante el tratamiento con rifaximina. La Tabla 24 presenta episodios importantes de EH manifiesta por número total de episodios de EH durante el transcurso del estudio.

En todo el grupo de rifaximina, el 27,1 % de los sujetos (72 de 266) tuvieron ≥ 1 episodio importante de EH manifiesta. De los 72 sujetos con EH importante, la mayoría tuvo 1 (44 sujetos) o 2 (18 sujetos) episodios. Diez sujetos tuvieron 3 o más episodios de EH importante en el segundo estudio.

Tabla 24 el segundo estudio: Episodios importantes de EH manifiesta por número de episodios repetidos

	Nueva rifaximina N = 196 n (%)	Rifaximina continua N = 70 n (%)	Todos con rifaximina N = 266 n (%)
Sujetos con ≥ 1 episodio importante de EH manifiesta	54 (27,6)	18 (25,7)	72 (27,1)
Número total de episodios de EH ^a durante el estudio:			
1	34 (17,3)	10 (14,3)	44 (16,5)
2	12 (6,1)	6 (8,6)	18 (6,8)
3	4 (2,0)	0	4 (1,5)
4	1 (0,5)	1 (1,4)	2 (0,8)
5	1 (0,5)	0	1 (0,4)
6	0	1 (1,4)	1 (0,4)
10	2 (1,0)	0	2 (0,8)

Abreviatura: EH = encefalopatía hepática

^a Número de episodios de EH. Se contó a los sujetos solo una vez por cada número de episodios de EH manifiesta. Por ejemplo, si un sujeto experimentó 3 episodios, él/ella se incluyó en la fila que muestra solo 3 episodios, y no se contó también en las filas para 2 y 1 episodios.

Efecto de la rifaximina en la incidencia de episodios de EH manifiesta (carga de EH)

El efecto de la terapia con rifaximina sobre la incidencia de episodios de EH manifiesta (por ejemplo, carga de EH), los números de episodios de EH en el primer estudio o el segundo estudio se compararon con los números de episodios de EH en ausencia de terapia con rifaximina. El intervalo de 6 meses antes del primer estudio o el intervalo de 12 meses antes del segundo estudio se comparó con la terapia con rifaximina en cualquiera de los estudios. El tiempo de participación en el primer estudio no reflejó la experiencia en ausencia de terapia con rifaximina, por tanto, para los sujetos que pasaron al segundo estudio sin un episodio de EH en el primer estudio, el intervalo de 12 meses antes del segundo estudio se usó para la comparación. La mayoría de los sujetos en el segundo estudio (152 de 266) también estaban en el primer estudio. Los episodios de EH manifiesta en el segundo estudio se combinaron con el primer estudio porque, a diferencia del primer estudio, los sujetos en el segundo estudio tenían la opción de permanecer con rifaximina después de experimentar su primer episodio de EH. Se conocía el número de episodios de EH manifiesta experimentados durante los intervalos de 6 meses o 12 meses antes del primer estudio o antes del segundo estudio. Mientras que el 30,8 % de los sujetos tuvieron > 2 episodios de EH durante el intervalo de 6 meses o 12 meses antes de la terapia con rifaximina, solo el 3,6 % de los sujetos tuvieron > 2 episodios de EH durante la terapia con rifaximina por hasta 840 días (mediana de exposición = 253 días [~ 8 meses]) en el primer estudio más el segundo estudio. Esta diferencia en la incidencia de episodios de EH mientras los sujetos recibían rifaximina en comparación con la ausencia de terapia con rifaximina sugiere un fuerte efecto de la rifaximina para aliviar la carga de los episodios de EH manifiesta en pacientes con enfermedad hepática grave asociada a EH manifiesta recurrente.

La encefalopatía hepática es un síndrome neuropsiquiátrico episódico complejo grave y serio asociado con la enfermedad hepática avanzada. La encefalopatía hepática supone una carga formidable para el paciente, su familia y el sistema sanitario. Los episodios de EH manifiesta son debilitantes, hacen que el paciente sea incapaz de cuidarse a sí mismo y con frecuencia resulta en hospitalización. La rifaximina tiene concedido el estado de fármaco huérfano para la indicación de EH porque la enfermedad es grave y crónicamente debilitante (se describe adicionalmente en la

Sección 1.1.) y hay una incidencia baja de EH en la población general. También, hay una necesidad médica no satisfecha para pacientes con EH por las limitaciones de los cuidados de referencia actuales.

Sin desear quedar ligado a ninguna teoría científica específica, se cree que el mecanismo de acción de la rifaximina depende de la inhibición de la ARN polimerasa dependiente de ADN de los microorganismos diana, lo que conduce a la supresión del inicio de la formación de la cadena en la síntesis de ARN. La rifaximina tiene una tasa más baja de erradicación fecal de patógenos en comparación con otros medicamentos antibacterianos de uso común y causa alteraciones mínimas en la flora intestinal, lo que sugiere que la rifaximina tiene un mecanismo de acción diferente al de otros medicamentos utilizados habitualmente en la infección bacteriana entérica, tales como las fluoroquinolonas. Las propiedades antibacterianas de la rifaximina parecen ser el resultado de la actividad bactericida a concentraciones de rifaximina mayores o iguales a la CMI y de alteraciones en la morfología bacteriana y el funcionamiento fisiológico, que se han observado a concentraciones sub-CMI.

En el presente documento se descubrió inesperadamente, que el riesgo de desarrollar resistencia a los antibióticos es bajo durante el tratamiento crónico con rifaximina en comparación con otros antibióticos sistémicos como la neomicina. El bajo riesgo de resistencia a los antibióticos durante la terapia con rifaximina probablemente se deba al hecho de que la resistencia a la rifaximina no está mediada por plásmidos, sino que requiere una mutación estable en el ADN de la célula huésped; por tanto, se elimina la diseminación de resistencia y LA resistencia cruzada a otros antibióticos por mecanismos basados en plásmidos. También, las bacterias en sitios fuera del tracto gastrointestinal no están expuestas a una presión selectiva apreciable debido a concentraciones sistémicas insignificantes de rifaximina. Adicionalmente, Los datos microbiológicos de un estudio de pacientes con colitis ulcerosa que estaban recibiendo altas dosis de rifaximina mostraron que las colonias bacterianas resistentes a la rifaximina generadas durante la exposición in vivo a la rifaximina eran inestables y la susceptibilidad volvió después de un breve período de interrupción del tratamiento.

El tratamiento con rifaximina da como resultado menos episodios de EH manifiesta que, de otro modo, podrían incapacitar al paciente, puede aliviar la carga sobre los miembros de la familia que deben cuidar al paciente y reduce la carga de hospitalización en esta población de pacientes y el sistema de salud. Los siguientes son los resultados del segundo estudio con respecto al tiempo hasta el primer episodio importante de EH manifiesta:

El efecto protector fue reproducible: el tiempo hasta los resultados del primer episodio importante de EH manifiesta fueron similares entre el grupo de rifaximina en el primer estudio y los nuevos sujetos con rifaximina en el segundo estudio; y el 22 % y el 27,6 % tuvieron una EH importante manifiesta en el grupo de rifaximina del primer estudio y el grupo nuevo con rifaximina del segundo estudio, respectivamente. Ajustadas por exposición, las tasas de episodios importantes de EH fueron 0,62 acontecimientos/PEY en el grupo de rifaximina del primer estudio en comparación con 0,38 acontecimientos/PEY para los nuevos sujetos con rifaximina en el segundo estudio. Estos datos demuestran que la protección contra la EH importante manifiesta en sujetos que recibieron rifaximina fue consistente entre los 2 estudios. Adicionalmente, cuando los sujetos con placebo del primer estudio pasaron a la terapia con rifaximina al entrar en el segundo estudio, se observó un sorprendente efecto protector de la rifaximina en la comparación de las estimaciones de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de EH importante manifiesta entre la experiencia con placebo en el primer estudio y la experiencia con rifaximina en el segundo estudio. La razón de riesgos instantáneos de rifaximina a placebo fue de 0,302 (IC del 95 %: de 0,166 a 0,549, $p < 0,0001$ para la diferencia entre grupos en riesgo relativo). Este resultado representa una reducción del 70 % en el riesgo de experimentar EH importante manifiesta durante el tratamiento con rifaximina en el segundo estudio en comparación con su experiencia previa con placebo en el primer estudio. Esta reducción tuvo lugar a pesar del envejecimiento y la naturaleza probablemente progresiva de la población con enfermedad hepática crónica.

El efecto protector fue duradero: la estimación de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer episodio importante de EH demostró el mantenimiento a largo plazo de la remisión de la EH importante cuando los sujetos con rifaximina en remisión después de la participación en el primer estudio fueron seguidos en el segundo estudio (hasta 680 días de terapia con rifaximina; la mediana de las duraciones de la exposición fue de 168 días en el primer estudio y 253 días en el segundo estudio). La incidencia de episodios importantes de EH para estos sujetos con rifaximina en relación con el primer placebo del estudio fue drásticamente baja, una indicación de menos episodios de EH importante con el tratamiento con rifaximina ($p < 0,0001$ para la diferencia en el riesgo relativo entre rifaximina y placebo).

Los resultados para otros criterios de valoración de eficacia también demostraron efectos protectores estadísticamente significativos de la rifaximina. En el primer estudio, el análisis del tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización relacionada con la EH (por ejemplo, hospitalización directamente como resultado de la EH u hospitalización complicada por la EH) demostró que la reducción del riesgo de hospitalización por EH fue del 50 % en el grupo de rifaximina, en comparación con placebo, durante el período de tratamiento de 6 meses ($p = 0,0129$ para la diferencia entre grupos en el riesgo relativo). En el primer estudio, el riesgo de hospitalización causada por EH (por ejemplo, hospitalización que resulta directamente de EH solamente) se redujo en un 56 % ($p = 0,0064$ para la diferencia entre grupos en el riesgo relativo), y el riesgo de hospitalización por todas las causas se redujo en un 30 % en el grupo de rifaximina en comparación con el grupo de placebo ($p = 0,0793$ para la diferencia entre grupos en el riesgo relativo). En el primer estudio, el riesgo de hospitalización por todas las causas se redujo en un 30 % en el grupo de rifaximina en comparación con el placebo ($p = 0,0793$ para la diferencia entre los grupos en el riesgo relativo). La tasa de hospitalización por todas las causas fue de 0,92 acontecimientos/PEY en el grupo de rifaximina frente a 1,31 acontecimientos/PEY en el grupo de placebo.

- 5 En el segundo estudio, la baja tasa de hospitalización causada por EH se mantuvo a tasas consistentes con las del primer estudio: La tasa de hospitalización causada por EH fue de 0,29 acontecimiento/PEY y la hospitalización por todas las causas en el segundo estudio fue de 0,66 acontecimiento/PEY. La tasa de hospitalización relacionada con EH/causada por EH constantemente baja en sujetos tratados con rifaximina en el primer estudio y en el segundo estudio fue al menos en parte el resultado de mantener la remisión de la EH demostrada en sujetos con enfermedad hepática en etapa terminal.

REIVINDICACIONES

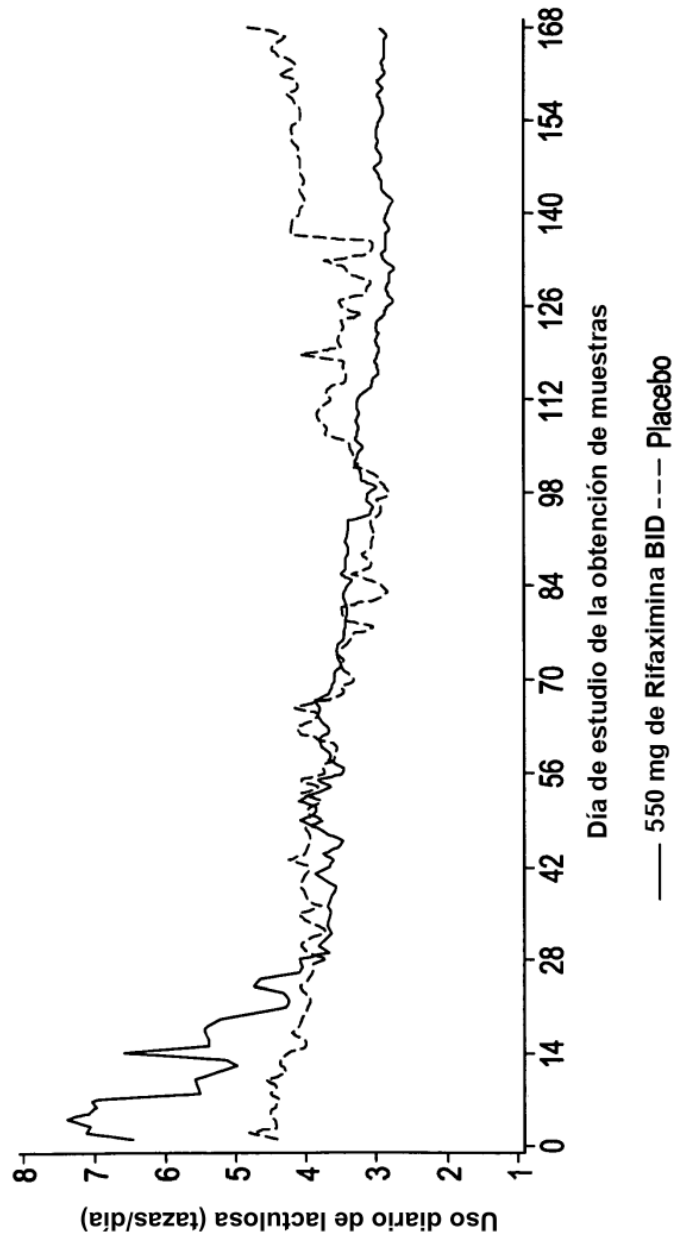
1. Rifaximina para su uso en la disminución del riesgo de un sujeto de episodios importantes de encefalopatía hepática (EH) en un sujeto que padece EH o en un sujeto con riesgo de EH,

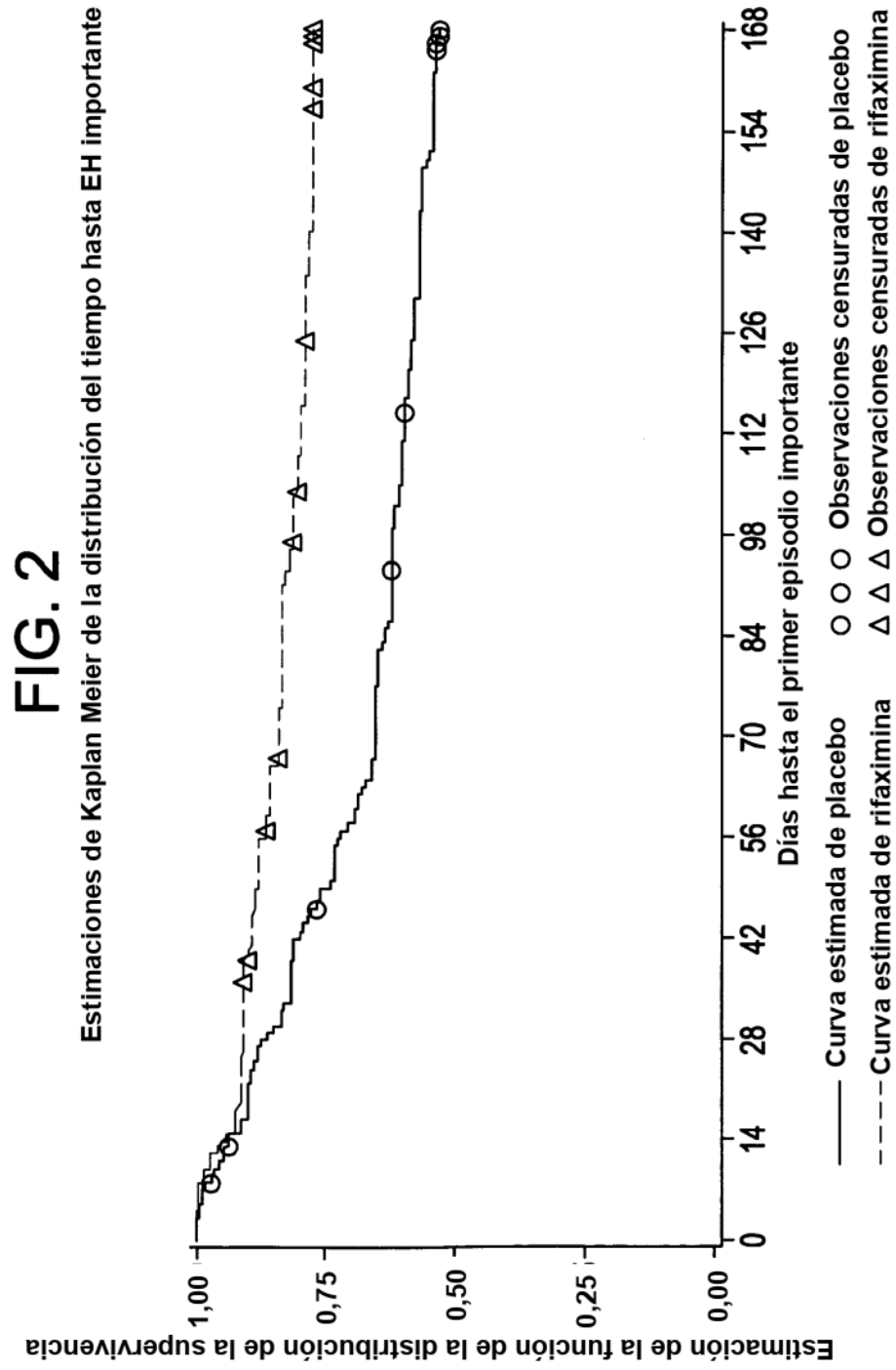
- 5 - en el que un aumento de la puntuación de Conn y de la puntuación de asterixis de un grado cada uno o un aumento de la puntuación de Conn de 0 o 1 a 2 o más indica un episodio importante,
- y en el que la rifaximina se administra por vía oral diariamente durante un período de al menos 168 días y en el que se administran 550 mg de rifaximina al sujeto dos veces al día (BID) o en el que se administran 275 mg de rifaximina al sujeto cuatro veces al día, y en el que la lactulosa se administra como una terapia concomitante.

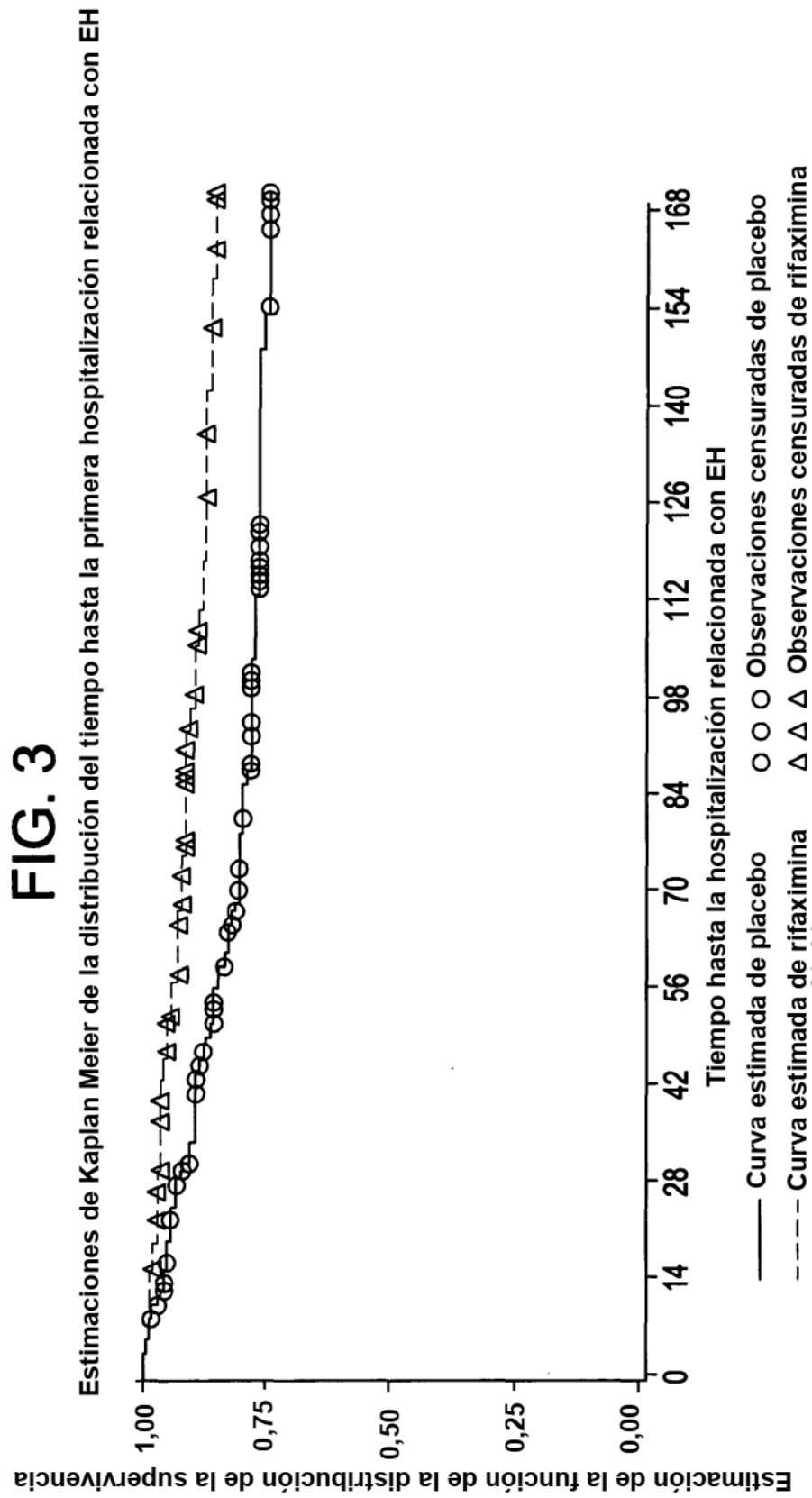
10 2. Rifaximina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además administrar uno o más de Align® (Bifidobacterium infantis), Alinia® (nitazoxanida), Pentasa® (mesalazina), colestiramina, Sandostatin® (acetato de octreotida), vancomicina, lactosa, Amitiza® (lubiproston), Flagyl® (metronidazol), Zegerid® (omeprazol), Prevacid® (lansoprazol) o Miralax® (polietilenglicol 3350).

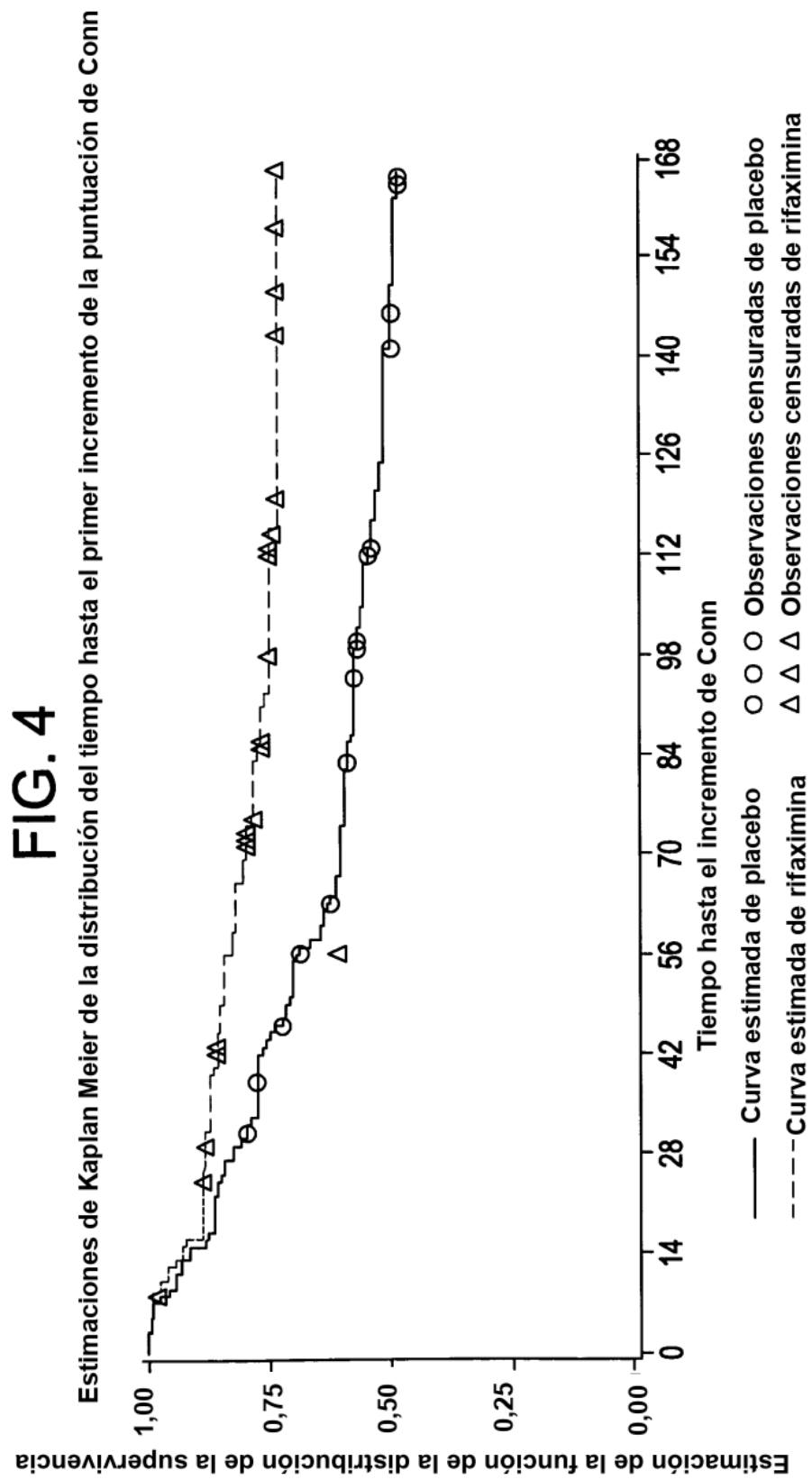
15 3. Rifaximina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los sujetos que responden al tratamiento con rifaximina tienen una puntuación del modelo de enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) entre 1 a 24 o menor o igual a diez o entre 11 y 18 o entre 19 y 24.

FIG. 1
Uso diario de lactulosa









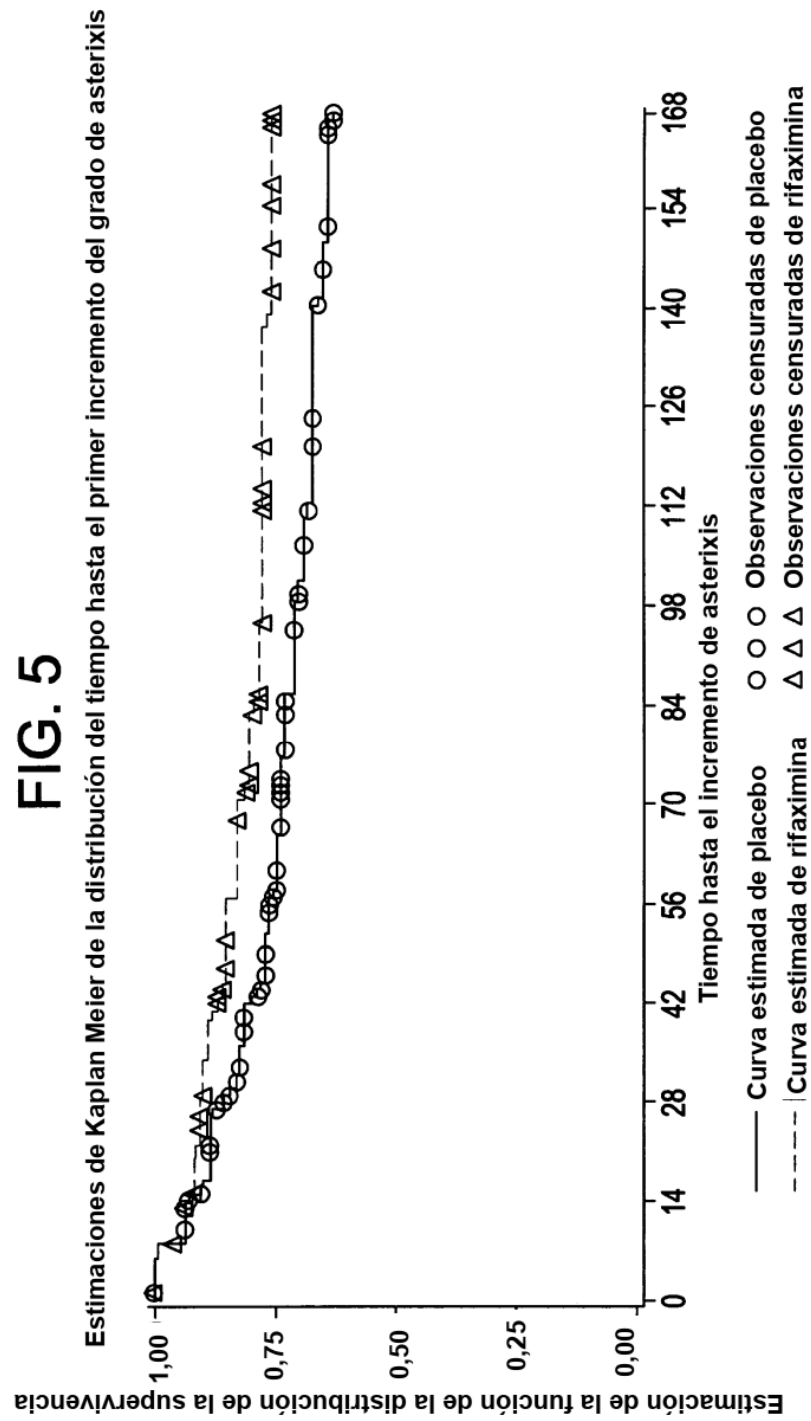


FIG. 6

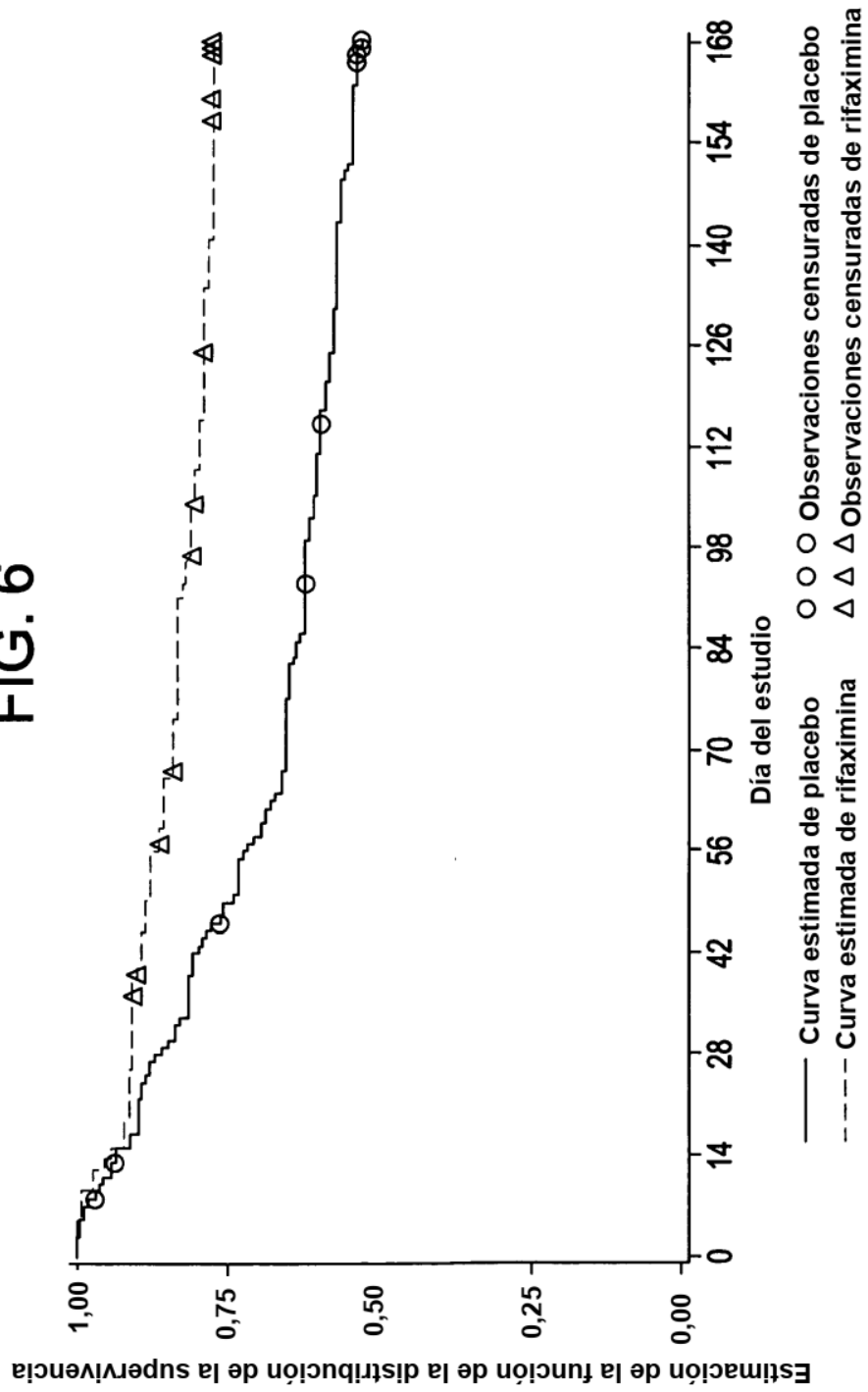


FIG. 7

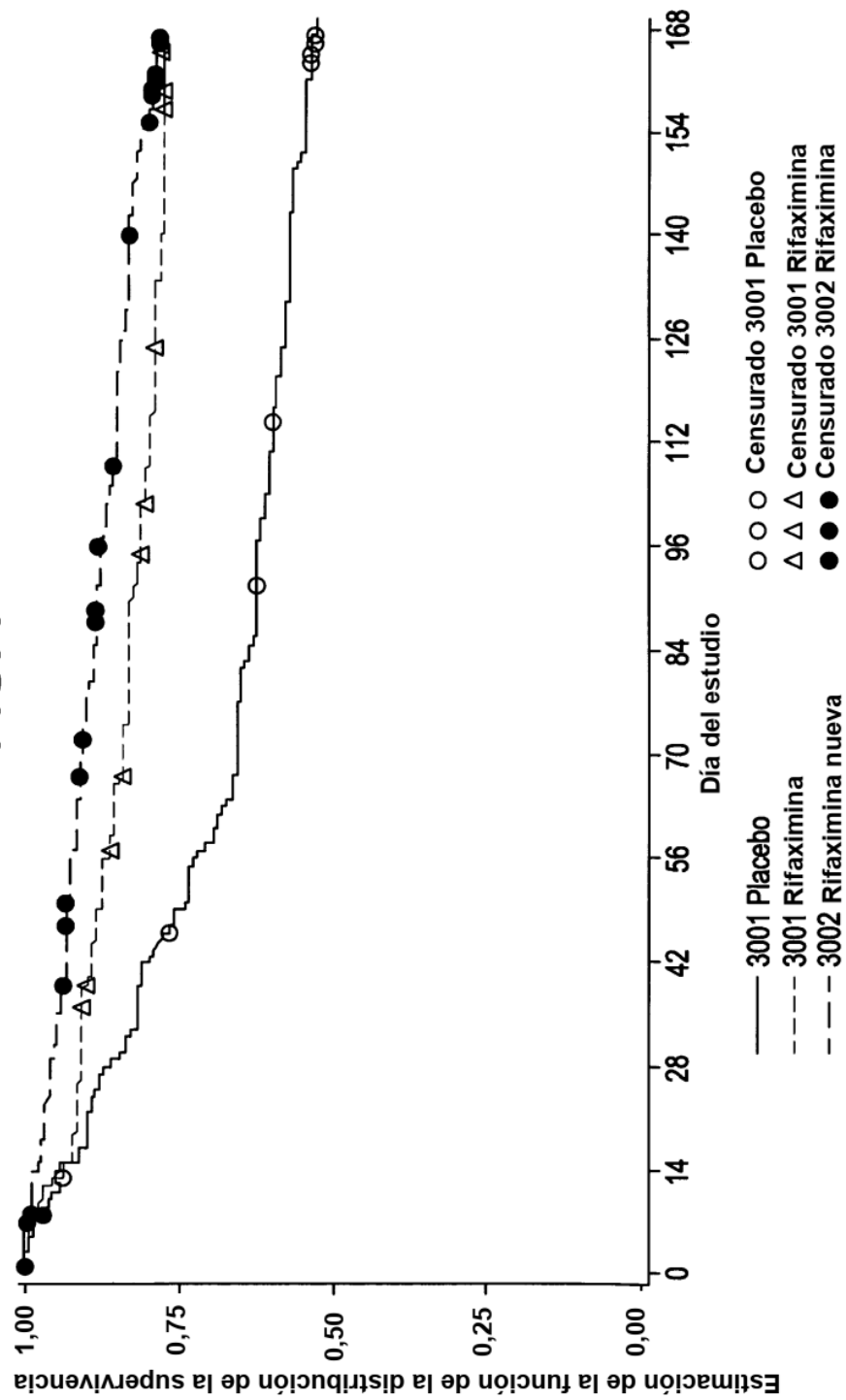


FIG. 8

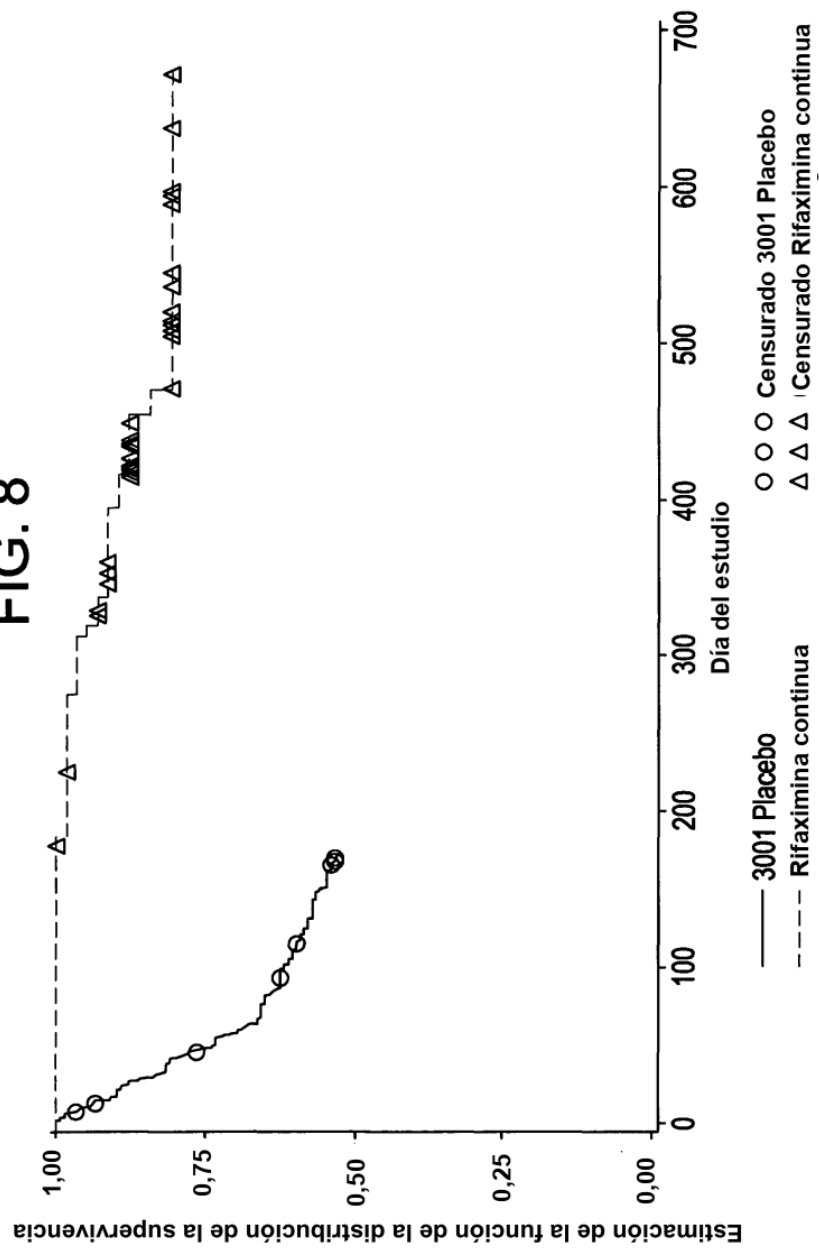


FIG. 9

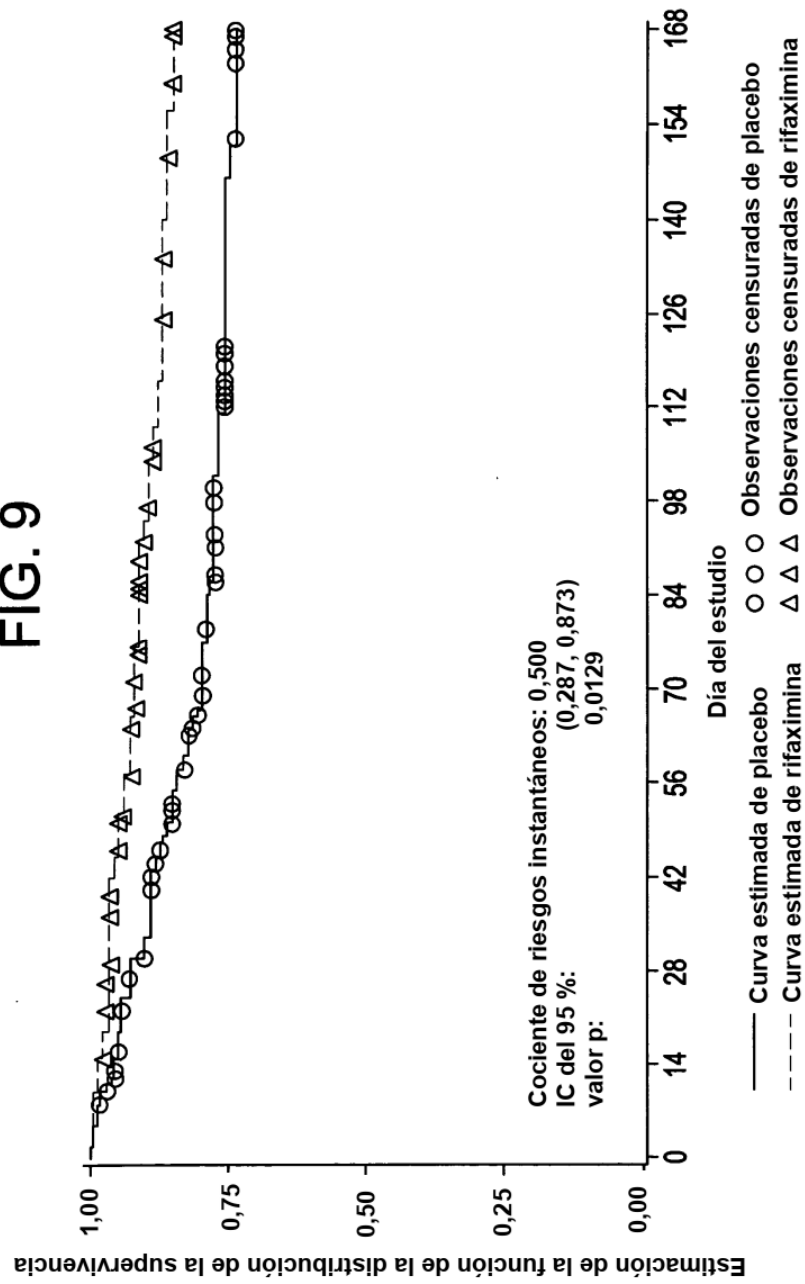


FIG. 10

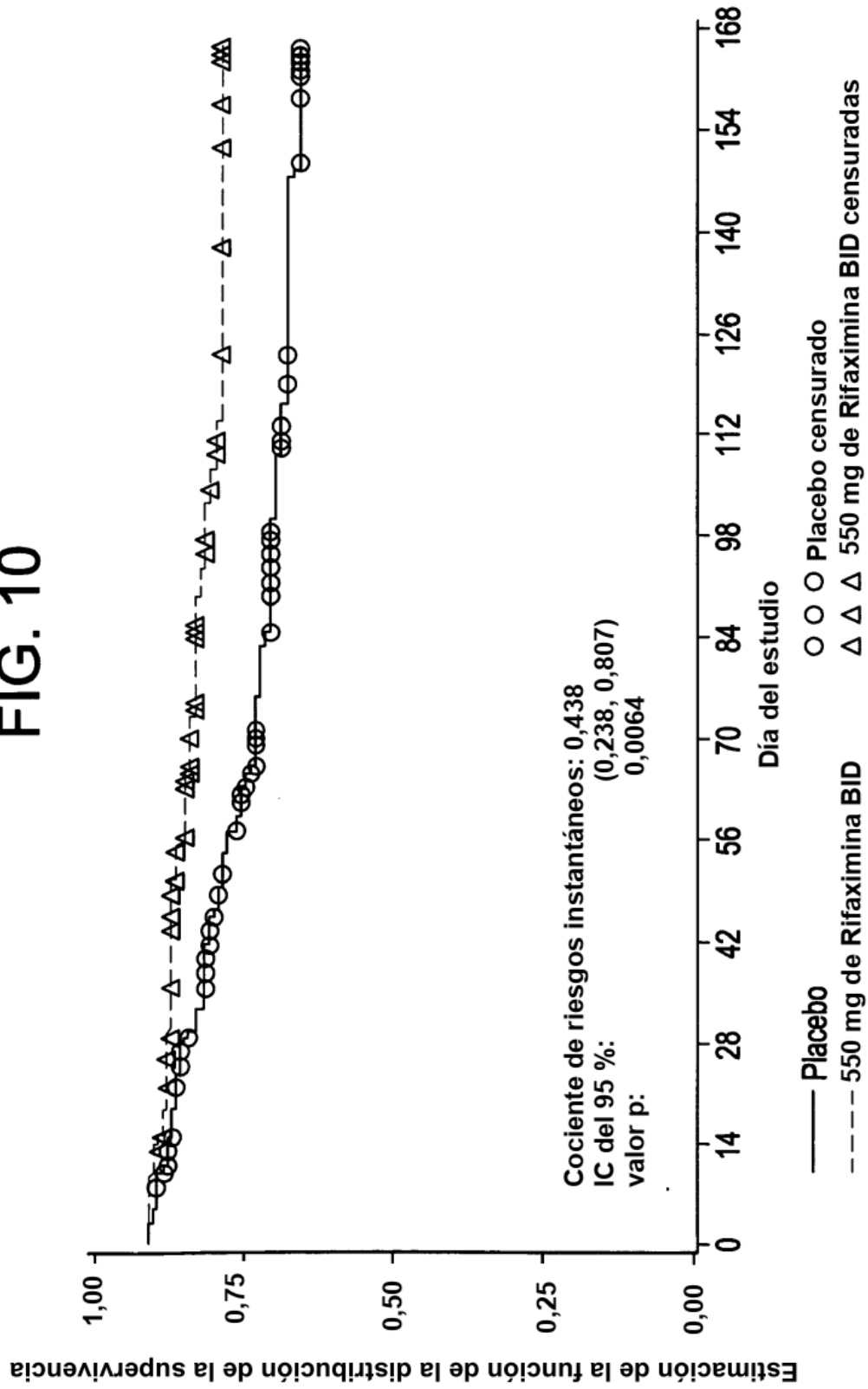


FIG. 11

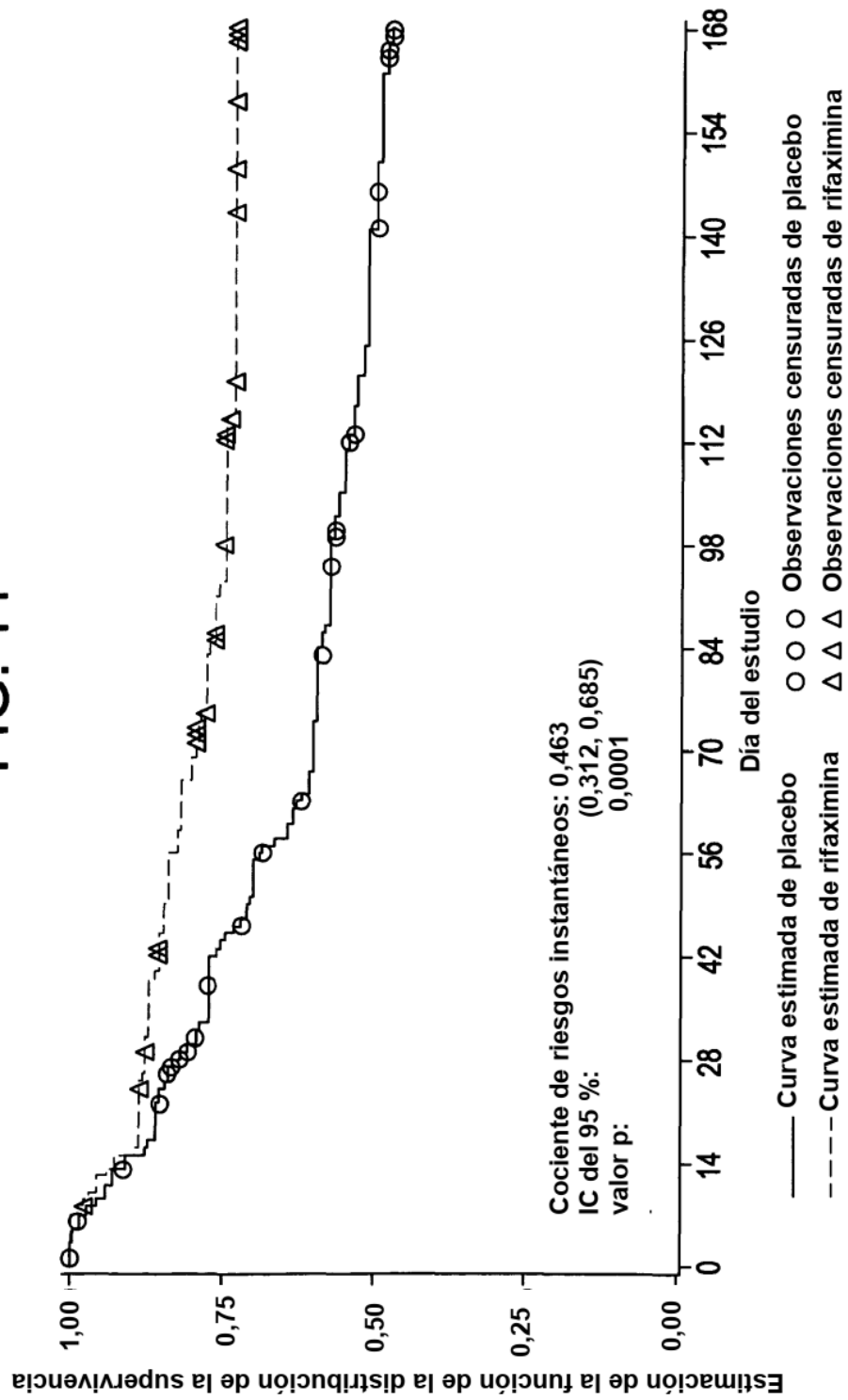


FIG. 12

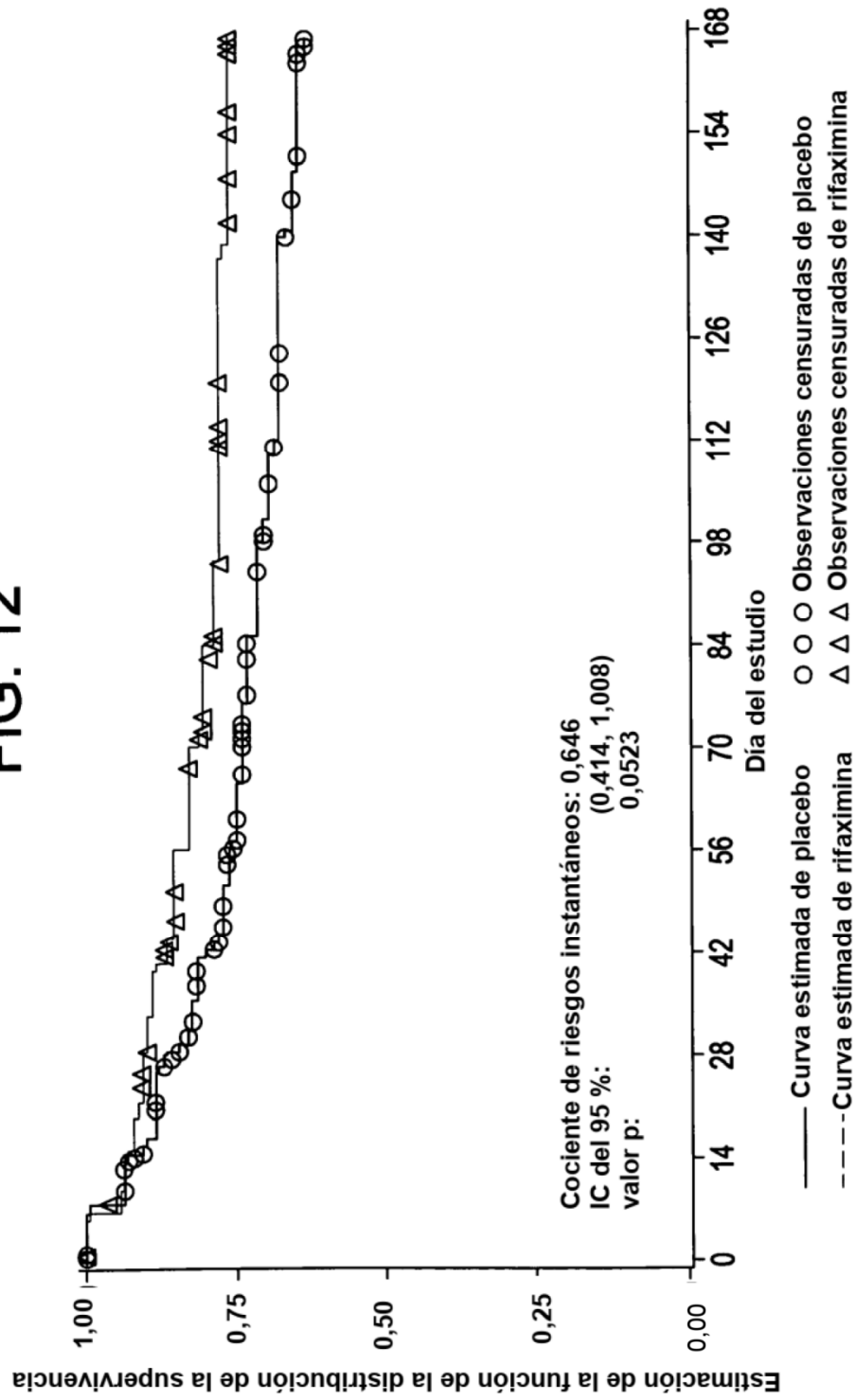


FIG. 13

