

**Rifagram®**  
**Rifaximina 550 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

20 de noviembre de 2017

## 1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Rifagram® (Rifaximina) 550 mg, comprimidos recubiertos.

**Nombre químico:** (2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26S,27S,28E)-5,6,21,23,25-Pentahydroxy-27-methoxy-2,4,11,16,20,22,24,26-octamethyl-2,7-(epoxypentadeca[1,11,13]trienimino)benzofuro[4,5-e]pyrido[1,2-a]benzimidazole-1,15(2H)-dione 25-acetate.

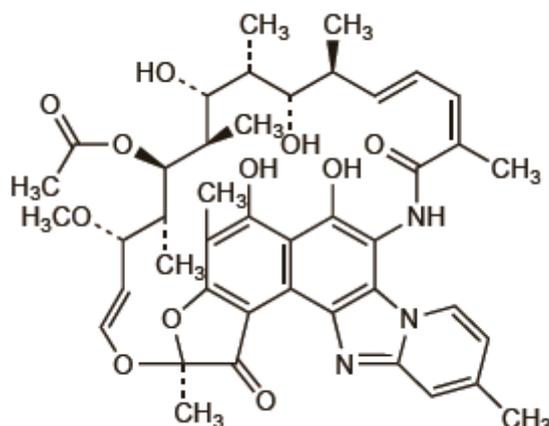
**Peso molecular:** 785.9

**Fórmula química:** C<sub>43</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>

**Código ATC:** A07AA11; D06AX11

**Número CAS:** 80621-81-4

**Estructura molecular:**



## 2. CATEGORÍA FARMACOLÓGICA

Antibiótico de la familia de las rifamicinas. Antiinfeccioso intestinal de acción exclusivamente intraluminal.

## 3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Rifaximina.....550 mg

Excipientes\* .....c.s.p.

\*Núcleo: celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, dióxido de silicio coloidal, talco, behenato de glicerilo. Recubrimiento: opadry blanco 200f, óxido de hierro amarillo (CI:77492), óxido de hierro rojo (CI:77491). Componentes volátiles del recubrimiento: alcohol etílico (se evapora), agua purificada (se evapora).

## 4. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

---

## 5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E INDICACIONES

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al fármaco y mantener la efectividad de RIFAGRAM® y de otros fármacos antibacterianos, el uso de RIFAGRAM® debe ser reservado para tratar o prevenir únicamente infecciones para las cuales se ha comprobado o existe una alta sospecha de que son causadas por bacterias susceptibles a este medicamento. Cuando estuviere disponible información sobre cultivos y susceptibilidad, la misma debe ser considerada para seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. En ausencia de esta información, la epidemiología y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

### 5.1 Encefalopatía Hepática

El RIFAGRAM® está indicado para la reducción en riesgo de la encefalopatía hepática (EH) recurrente en adultos. En los ensayos de Rifaximina para Encefalopatía Hepática, el 91% de los pacientes estaba utilizando la lactulosa concomitantemente. Las diferencias en el efecto del tratamiento en aquellos pacientes que no utilizaban la lactulosa concomitantemente no pudieron ser evaluados.

La Rifaximina no ha sido estudiada en pacientes con puntaje MELD >25 (modelo para Enfermedad Hepática Terminal), y solamente el 8.6% de los pacientes en el ensayo controlado tuvo puntaje MELD superior a 19. Hay una mayor exposición sistémica en pacientes con disfunción hepática más severa [ver *Advertencias y Precauciones, Uso en poblaciones específicas, Farmacología Clínica*].

### 5.2 Síndrome de Intestino Irritable con Diarrea

El RIFAGRAM® está indicado para el tratamiento del síndrome de intestino irritable con diarrea (SII-D) en adultos.

## 6 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

### 6.1 Dosis para Encefalopatía Hepática

La dosis recomendada de RIFAGRAM® es de un comprimido recubierto de 550 mg tomada por vía oral dos veces al día.

### 6.2 Dosis para Síndrome de Intestino Irritable con Diarrea

La dosis recomendada de RIFAGRAM® es de un comprimido recubierto de 550 mg tomada por vía oral tres veces al día por 14 días. Los pacientes que experimentan recurrencia de los síntomas pueden ser tratados nuevamente hasta 2 veces con el mismo régimen de dosificación.

### 6.3 Administración

RIFAGRAM® puede ser tomado con o sin comida [ver *Farmacología Clínica*].

---

## 7 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS

RIFAGRAM® es un comprimido biconvexo de color rosa y se encuentra disponible en las siguientes potencias:

- 550 mg – comprimido ovalado con el grabado “rfx” en una de sus caras.

## 8 CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad a la rifaximina, a cualquiera de los agentes antimicrobianos con rifamicina, o a cualquiera de los componentes del RIFAGRAM®. Las reacciones de hipersensibilidad han incluido dermatitis exfoliativa, edema angioneurótico, y anafilaxis [ver *Reacciones Adversas*].

## 9 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 9.1 Diarrea Asociada a *Clostridium difficile*

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) ha sido reportada con el uso de casi todos los agentes antimicrobianos, incluyendo el RIFAXIMINA, y puede variar en cuanto a su severidad desde una diarrea leve hasta una colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon lo cual puede conducir a un crecimiento excesivo de *C. difficile*.

El *C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxinas causan un aumento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir una colectomía. CDAD debe ser considerada en todos los pacientes que presentan diarrea posterior al uso de antibióticos. Un historial médico cuidadoso es necesario ya que se ha reportado que la CDAD ocurre cerca de 2 meses después de la administración de agentes antimicrobianos.

Si se sospecha de CDAD o si es confirmada, el uso continuo de antibióticos no dirigido contra *C. difficile* puede requerir el ser discontinuado. Debe instituirse un manejo apropiado de fluidos y electrolitos, suplementos de proteína, tratamiento antibiótico del *C. difficile*, y evaluación quirúrgica como está clínicamente indicado.

### 9.2 Insuficiencia Hepática Severa (Child-Pugh Clase C)

Hay una mayor exposición sistemática en pacientes con falla hepática severa. Los ensayos clínicos fueron limitados a pacientes con puntaje MELD < 25. Por lo tanto, debe haber precaución al administrar RIFAXIMINA a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) [ver *Uso en Poblaciones Específicas, Estudios Clínicos*].

### 9.3 Uso concomitante con Inhibidores de la P-Glicoproteína

La administración concomitante de fármacos que son inhibidores de la P-Glicoproteína con

---

RIFAXIMINA puede incrementar sustancialmente la exposición sistémica a la rifaximina. Debe haber precaución cuando se requiere el uso concomitante de RIFAXIMINA y un inhibidor de la P-Glicoproteína tal como la ciclosporina. En pacientes con insuficiencia hepática, un potencial efecto aditivo de metabolismo reducido e inhibidores de la P-Glicoproteína concomitantes pueden incrementar aún más la exposición sistémica a la rifaximina [ver *Interacciones entre Fármacos, Farmacocinética*].

## **10 REACCIONES ADVERSAS**

### **10.1 Experiencia de los Estudios Clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, el índice de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no puede ser comparado directamente con el índice en los ensayos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

#### Encefalopatía Hepática

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a RIFAXIMINA en 348 pacientes, incluidos 265 expuestos durante 6 meses y 202 expuestos durante más de un año (la exposición promedio fue de 364 días). La seguridad de RIFAXIMINA 550 mg tomada dos veces al día para reducir el riesgo de recurrencia de encefalopatía hepática manifiesta en pacientes adultos se evaluó en un ensayo clínico controlado con placebo de 6 meses (n = 140) y en un estudio de seguimiento a largo plazo (n = 280). La población estudiada tenía una edad media de 56 (rango: 21 a 82) años; aproximadamente el 20% de los pacientes tenía  $\geq 65$  años, el 61% eran hombres, el 86% eran blancos y el 4% eran negros. El 91% de los pacientes en el ensayo estaba tomando lactulosa de forma concomitante. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron con una incidencia  $\geq 5\%$  y con una incidencia más alta en sujetos tratados con RIFAXIMINA que en el grupo placebo en el ensayo de 6 meses se proporcionan en la Tabla 1.

**Tabla 1: Reacciones Adversas más comunes<sup>1</sup> en el ensayo de Encefalopatía Hepática**

Término Preferido en MedDRA	Número (%) de Pacientes	
	RIFAXIMINA Comprimidos 550 mg 2 veces al día n=140	Placebo n=159
Edema Periférico	21 (15%)	13 (8%)
Náusea	20 (14%)	21 (13%)
Mareos	18 (13%)	13 (8%)
Fatiga	17 (12%)	18 (11%)
Ascitis	16 (11%)	15 (9%)
Espasmos Musculares	13 (9%)	11 (7%)
Prurito	13 (9%)	10 (6%)
Dolor Abdominal	12 (9%)	13 (8%)
Anemia	11 (8%)	6 (4%)
Depresión	10 (7%)	8 (5%)
Nasofaringitis	10 (7%)	10 (6%)
Dolor Abdominal Superior	9 (6%)	8 (5%)
Artralgia	9 (6%)	4 (3%)
Disnea	9 (6%)	7 (4%)
Pirexia	9 (6%)	5 (3%)
Rash	7 (5%)	6 (4%)

1. Reportadas en > 5% de los pacientes que recibieron RIFAXIMINA y con una incidencia mayor que el placebo.

#### Síndrome del Intestino Irritable con Diarrea

La seguridad de RIFAXIMINA para el tratamiento de SII-D se evaluó en 3 estudios controlados con placebo en los que 952 pacientes fueron aleatorizados a RIFAXIMINA 550 mg tres veces al día durante 14 días. En los 3 estudios, el 96% de los pacientes recibió al menos 14 días de tratamiento con RIFAXIMINA. En los ensayos 1 y 2, 624 pacientes recibieron solo un tratamiento de 14 días. El ensayo 3 evaluó la seguridad de RIFAXIMINA en 328 pacientes que recibieron un tratamiento abierto y 2 tratamientos repetidos a doble ciego de 14 días cada uno durante un período de hasta 46 semanas. La población combinada estudiada tenía una edad media de 47 (rango: 18 a 88) años, de los cuales aproximadamente el 11% de los pacientes tenía > 65 años, el 72% eran mujeres, el 88% eran blancos, el 9% eran negros y el 12% Hispano.

La reacción adversa que ocurrió a una frecuencia > 2% en pacientes tratados con RIFAXIMINA a una tasa mayor que el placebo en los ensayos 1 y 2 para SII-D fue:

- 
- Náusea (3% RIFAXIMINA, 2% placebo)

Las reacciones adversas que ocurrieron a una frecuencia > 2% en pacientes tratados con RIFAXIMINA (n = 328) a una tasa mayor que el placebo (n = 308) en el ensayo 3 para SII-D durante la fase de tratamiento a doble ciego fueron:

- ALT incrementada (RIFAXIMINA 2%, placebo 1%)
- Náusea (RIFAXIMINA 2%, placebo 1%)

#### Reacciones Adversas menos comunes

Las siguientes reacciones adversas, presentadas por el sistema corporal, fueron reportadas en menos del 2% de los pacientes en los ensayos clínicos de SII-D y en menos del 5% de los pacientes en los ensayos clínicos de Encefalopatía Hepática:

*Desórdenes Hepatobiliares: Colitis por Clostridium*

*Investigaciones: Incremento de creatina fosfoquinasa en sangre*

*Desórdenes Musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Mialgia*

## **10.2 Experiencia Post-Comercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de RIFAXIMINA. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no se pueden hacer estimaciones de la frecuencia. Estas reacciones se han elegido para su inclusión ya sea debido a su gravedad, a la frecuencia de los reportes o la conexión causal con RIFAXIMINA.

### Infecciones e Infestaciones

Se han reportado casos de colitis asociada a *C. difficile* [ver Advertencias y Precauciones].

### General

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo dermatitis exfoliativa, rash, edema angioneurótico (hinchazón del rostro y la lengua y dificultad para tragar), urticaria, enrojecimiento, prurito y anafilaxia. Estos eventos ocurrieron tan pronto como a los 15 minutos de la administración del medicamento.

## **11 INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS**

### **11.1 Efectos de RIFAXIMINA en otros Fármacos**

#### Sustratos de la enzima Citocromo P450

---

No se espera que la rifaximina inhiba las isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y CYP3A4 del citocromo P450 en el uso clínico en base a estudios *in vitro* [ver *Farmacología Clínica*].

Un estudio *in vitro* ha sugerido que la rifaximina induce el CYP3A4 [ver *Farmacología Clínica*]. Sin embargo, en pacientes con función hepática normal, no se espera que RIFAXIMINA en el régimen de dosificación recomendado induzca el CYP3A4. Se desconoce si la rifaximina puede tener un efecto significativo sobre la farmacocinética de los sustratos concomitantes del CYP3A4 en pacientes con función hepática reducida que tienen concentraciones elevadas de rifaximina.

### **11.2 Efectos de otros fármacos en RIFAXIMINA**

Los estudios *in vitro* sugirieron que la rifaximina es un sustrato de la P-glicoproteína, OATP1A2, OATP1B1 y OATP1B3. La ciclosporina concomitante, un inhibidor de la glicoproteína P y los OATP, aumentó significativamente la exposición sistémica a la rifaximina.

#### **Ciclosporina**

La administración concomitante de ciclosporina con RIFAXIMINA dio como resultado un aumento de 83 veces y de 124 veces en la C<sub>max</sub> media y AUC<sub>∞</sub> de la rifaximina en sujetos sanos. Se desconoce la importancia clínica de este aumento en la exposición sistémica [ver *Advertencias y Precauciones, Farmacología Clínica*].

## **12 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **12.1 Embarazo**

#### Resumen de Riesgos

No hay datos disponibles sobre el uso de RIFAXIMINA en mujeres embarazadas para informar sobre cualquier riesgo asociado al fármaco. Se observaron efectos teratogénicos en estudios de reproducción animal después de la administración de rifaximina a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis en dosis de aproximadamente 0.9 a 5 veces y 0.7 a 33 veces, respectivamente, de las dosis recomendadas en humanos de 600 mg a 1650 mg por día. En conejos, se observaron malformaciones de la columna vertebral, ocular, oral y maxilofacial, cardíaca y lumbar. Se observaron malformaciones oculares tanto en ratas como en conejos a dosis que causaron una reducción del aumento de peso corporal materno [ver *Datos*]. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de los principales defectos de nacimiento y el aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente. Debe informarse a las mujeres embarazadas acerca del riesgo potencial para el feto.

#### Datos

##### *Datos en animales*

La rifaximina fue teratogénica en ratas a dosis de 150 a 300 mg / kg (aproximadamente 1.3 a

---

2.6 veces la dosis recomendada para EH [1100 mg por día], y aproximadamente de 0.9 a 1.8 veces la dosis recomendada para SII-D [1650 mg por día] ajustada para el área de superficie corporal).

La rifaximina fue teratogénica en conejos a dosis de 62.5 a 1000 mg / kg (aproximadamente 1.1 a 18 veces la dosis recomendada para EH [1100 mg por día], y aproximadamente de 0.7 a 12 veces la dosis recomendada para SII-D [1650 mg por día] ajustada para el área de superficie corporal). Estos efectos incluyen paladar hendido, agnathia, acortamiento de la mandíbula, hemorragia, ojos parcialmente abiertos, ojos pequeños, braquignia, osificación incompleta y vértebras toracolumbares aumentadas.

Un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas no mostró evidencia de ningún efecto adverso sobre el desarrollo pre y postnatal con dosis orales de rifaximina de hasta 300 mg / kg por día (aproximadamente 2.6 veces la dosis recomendada para EH [1100 mg por día], y aproximadamente 1.8 veces la dosis recomendada para SII-D [1650 mg por día] ajustada para el área de superficie corporal).

## **12.2 Lactancia**

### Resumen de Riesgos

No hay información con respecto a la presencia de rifaximina en la leche humana, los efectos de la rifaximina en el lactante alimentado con leche materna o los efectos de la rifaximina en la producción de leche. El desarrollo y los beneficios para la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de RIFAXIMINA y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante del RIFAXIMINA o de la afección materna subyacente.

### **12.3 Uso Pediátrico**

La seguridad y eficacia de RIFAXIMINA no se ha establecido en pacientes menores de 18 años para EH y SII-D.

### **12.4 Uso Geriátrico**

Del total de pacientes en el estudio clínico de RIFAXIMINA para EH, el 19% de los pacientes tenía 65 años o más, mientras que el 2% tenía 75 o más. En los estudios clínicos de SII-D, el 11% de los pacientes tenía 65 años o más, mientras que el 2% tenía 75 o más. No se observaron diferencias globales en seguridad o efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes para cualquiera de las indicaciones. Otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

### **12.5 Insuficiencia Renal**

La farmacocinética de la rifaximina en pacientes con daño en la función renal no ha sido estudiada.

### **12.6 Insuficiencia Hepática**

Después de la administración de RIFAXIMINA 550 mg dos veces al día a pacientes con

---

antecedentes de encefalopatía hepática, la exposición sistémica (es decir, AUC<sub>t</sub>) de la rifaximina fue aproximadamente 10, 14 y 21 veces mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh Clase A), moderada (Child-Pugh Clase B) y severa (Child-Pugh Clase C) respectivamente, comparado con aquella en voluntarios saludables. No se recomienda un ajuste de la dosis porque se presume que la rifaximina actúa localmente. No obstante, se debe tener precaución cuando se administre RIFAXIMINA a pacientes con insuficiencia hepática grave [ver Advertencias y Precauciones, Farmacología Clínica, Estudios Clínicos].

### **13 SOBREDOSIFICACIÓN**

No hay información específica disponible sobre el tratamiento de la sobredosis con RIFAXIMINA. En estudios clínicos en dosis superiores a la dosis recomendada (más de 1100 mg por día para EH o más de 1650 mg por día para SII-D), las reacciones adversas fueron similares en sujetos que recibieron dosis más altas que la dosis recomendada y el placebo. En caso de sobredosis, suspenda RIFAXIMINA, trate los síntomas y establezca medidas de soporte según sea necesario.

### **14 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

#### **14.1 Mecanismo de Acción**

La Rifaximina es un fármaco antibacteriano [ver Farmacología Clínica].

#### **14.2 Farmacocinética**

##### Absorción

En sujetos sanos, el tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de rifaximina fue de aproximadamente una hora y la C<sub>max</sub> media varió de 2.4 a 4 ng / ml después de una dosis única y de dosis múltiples de RIFAXIMINA 550 mg.

##### ***Encefalopatía Hepática***

La exposición media de rifaximina (AUC<sub>t</sub>) en pacientes con antecedentes de EH fue aproximadamente 12 veces mayor que la observada en sujetos sanos. Entre los pacientes con antecedentes de EH, la media de AUC en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh Clase C fue 2 veces mayor que en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh Clase A [ver Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas].

##### ***Síndrome del Intestino Irritable con Diarrea***

En pacientes con síndrome de intestino irritable con diarrea (SII-D) tratados con RIFAXIMINA 550 mg tres veces al día durante 14 días, la T<sub>max</sub> media fue de 1 hora y la C<sub>max</sub> media y el AUC fueron generalmente comparables con los de los sujetos sanos.

Después de dosis múltiples, el AUC<sub>tau</sub> fue 1,65 veces más alto que el del día 1 en pacientes con SII-D (Tabla 2).

**Tabla 2. Valores promedio de los Parámetros Farmacocinéticos (± DE) de la rifaximina después de la administración de 550 mg tres veces al día en pacientes con SII-D y en sujetos sanos**

	Sujetos Saludables		Pacientes con SII-D	
	Dosis Única (Día 1) n=12	Dosis Múltiple (Día 14) n=14	Dosis Única (Día 1) n=24	Dosis Múltiple (Día 14) n=24
C <sub>max</sub> (ng/mL)	4.04 (1.51)	2.39 (1.28)	3.49 (1.36)	4.22 (2.66)
T <sub>max</sub> (h) <sup>1</sup>	0.75 (0.5-2.1)	1.00 (0.5-2.0)	0.78 (0-2)	1.00 (0.5-2)
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/mL)	10.4 (3.47)	9.30 (2.7)	9.69 (4.16)	16.0 (9.59)
Vida media (h)	1.83 (1.38)	5.63 (5.27)	3.14 (1.71)	6.08 (1.68)

### ***Efecto de la comida en Sujetos Saludable***

Una comida rica en grasas consumida 30 minutos antes de la dosificación de RIFAXIMINA en sujetos sanos retrasó el tiempo medio para alcanzar la concentración plasmática máxima de 0,75 a 1,5 horas y aumentó 2 veces la exposición sistémica (AUC) de rifaximina, pero no afectó significativamente la C<sub>max</sub>.

### **Distribución**

La rifaximina se une moderadamente a las proteínas plasmáticas humanas. *In vivo*, la proporción media de unión a proteínas fue del 67,5% en sujetos sanos y del 62% en pacientes con insuficiencia hepática cuando se administró RIFAXIMINA.

### **Eliminación**

El promedio de vida media de la rifaximina en sujetos sanos en estado estacionario fue de 5,6 horas y de 6 horas en pacientes con SII-D.

### ***Metabolismo:***

En un estudio *in vitro*, la rifaximina fue metabolizada principalmente por el CYP3A4. La rifaximina representó el 18% de la radioactividad en plasma, lo que sugiere que la rifaximina absorbida experimenta un metabolismo extenso.

### ***Excreción:***

En un estudio de balance de masa, después de la administración de 400 mg de rifaximina-C<sup>14</sup> por vía oral a voluntarios sanos, del 96,94% de recuperación total, el 96,62% del fármaco administrado se recuperó en las heces principalmente como fármaco inalterado y el 0,32% se recuperó en la orina principalmente como metabolitos con el 0.03% como fármaco inalterado. La excreción biliar de rifaximina fue sugerida por un estudio separado en el que se detectó la rifaximina en la bilis después de la colecistectomía en pacientes con mucosa gastrointestinal intacta.

### **Poblaciones Específicas**

### *Insuficiencia Hepática*

La exposición sistémica de la rifaximina fue marcadamente elevada en pacientes con insuficiencia hepática en comparación con sujetos sanos.

Se evaluó la farmacocinética de la rifaximina en pacientes con antecedentes de EH después de la administración de RIFAXIMINA 550 mg dos veces al día. Los parámetros farmacocinéticos estuvieron asociados con una alta variabilidad y la exposición media de rifaximina (AUC<sub>t</sub>) en pacientes con antecedentes de EH fue mayor en comparación con la de los sujetos sanos. El AUC<sub>t</sub> medio en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh Clase A, B y C fue 10, 14 y 21 veces mayor, respectivamente, en comparación con el de los sujetos sanos (Tabla 3).

**Tabla 3. Promedio de los Parámetros farmacocinéticos (± DE) de la rifaximina en estado estacionario en pacientes con antecedentes de Encefalopatía Hepática por cada clase de Child-Pugh<sup>1</sup>**

	Sujetos Sanos (n=14)	Clase Child-Pugh		
		A (n=18)	B (n=15)	C (n=6)
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/mL)	12.3 ± 4.8	118 ± 67.8	169 ± 55.7	257 ± 100.2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3.4 ± 1.6	19.5 ± 11.4	25.4 ± 11.9	39.7 ± 13.4
T <sub>max2</sub> (h)	0.8 (0.5, 4.0)	1 (0.9, 10)	1 (1.0, 4.2)	1 (0, 2)

1. Estudio Comparativo Cruzado con parámetros farmacocinéticos en sujetos sanos.
2. Promedio (rango)

### *Insuficiencia Renal*

La farmacocinética de la rifaximina en pacientes con la función renal dañada no ha sido estudiada.

### Estudios sobre las Interacciones entre Fármacos

#### *Efecto de otros fármacos en la rifaximina*

Un estudio *in vitro* sugiere que la rifaximina es un sustrato de CYP3A4.

La rifaximina *in vitro* es un sustrato de la glicoproteína P, OATP1A2, OATP1B1 y OATP1B3.

La rifaximina no es sustrato de la OATP2B1.

#### Ciclosporina

*In vitro*, en presencia del inhibidor de la Glucoproteína-P, verapamilo, la proporción de eflujo de la rifaximina se redujo en más del 50%. En un estudio clínico de interacción de fármacos, la C<sub>max</sub> media para la rifaximina aumentó 83 veces, de 0,48 a 40,0 ng / ml; la AUC<sub>∞</sub> media se incrementó 124 veces, de 2,54 a 314 ng h / ml después de la administración concomitante de una dosis única de RIFAXIMINA 550 mg con una dosis única de 600 mg de ciclosporina, un inhibidor de la Glicoproteína-P [ver *Interacciones entre Fármacos*].

La ciclosporina también es un inhibidor de la OATP, proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y un inhibidor débil del CYP3A4. Se desconoce la contribución relativa de la inhibición

---

de cada transportador por la ciclosporina para aumentar la exposición de la rifaximina.

#### *Efecto de la rifaximina en otros fármacos*

En estudios de interacción de fármacos *in vitro*, los valores de IC<sub>50</sub> para la rifaximina fueron > 50 micromolar (~ 60 mcg) para las isoformas CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. El valor IC<sub>50</sub> *in vitro* de la rifaximina para CYP3A4 fue de 25 micromolar. En base a estudios *in vitro*, no se espera una interacción farmacológica clínicamente significativa a través de la inhibición de 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 por parte de la rifaximina.

El efecto inhibitorio de la rifaximina sobre el transporte de la Glicoproteína-P se observó en un estudio *in vitro*. El efecto de la rifaximina en el transportador de P-gp no se evaluó *in vivo*.

En estudios *in vitro*, la rifaximina a 3 micromolar inhibió la absorción de glucurónido de estradiol a través de OATP1B1 en un 64% y a través de OATP1B3 en un 70%, mientras que la absorción de sulfato de estrona a través de OATP1A2 se inhibió en un 40%. Se desconoce el potencial inhibitorio de la rifaximina en estos transportadores en las concentraciones clínicamente relevantes.

#### Midazolam

Cuando se administró por vía oral una dosis única de 2 mg de midazolam después de la administración de RIFAXIMINA 550 mg tres veces al día durante 7 días y 14 días a sujetos sanos, el AUC promedio de midazolam fue 3.8% y 8.8% menor, respectivamente, que cuando se administró midazolam solo. La C<sub>max</sub> media de midazolam fue menor en un 4 a 5% cuando se administró RIFAXIMINA durante 7-14 días antes de la administración de midazolam. Este grado de interacción no se considera clínicamente significativo.

#### Anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y norgestimato

Se realizó un estudio abierto con un anticonceptivo oral en 39 mujeres sanas para determinar si RIFAXIMINA 550 mg administrado oralmente tres veces al día durante 7 días alteraba la farmacocinética de una dosis única de un anticonceptivo oral que contiene 0,025 mg de etinil estradiol (EE) y 0,25 mg de norgestimato (NGM). La C<sub>max</sub> media de EE y NGM fue menor en un 25% y 13%, después del régimen de RIFAXIMINA de 7 días que cuando el anticonceptivo oral se administró solo. Los valores medios de AUC de los metabolitos activos de NGM fueron inferiores en un 7% a aproximadamente un 11%, mientras que el AUC de EE no se alteró en presencia de rifaximina. Se desconoce la relevancia clínica de las reducciones de C<sub>max</sub> y AUC en la presencia de rifaximina.

### **14.3 Microbiología**

#### Mecanismo de Acción

La rifaximina es un derivado semisintético de la rifamicina y actúa uniéndose a la subunidad beta de la ARN polimerasa dependiente del ADN bacteriano bloqueando uno de los pasos en la transcripción. Esto da como resultado la inhibición de la síntesis de proteínas

---

bacterianas y, en consecuencia, se inhibe el crecimiento de bacterias.

#### Resistencia al fármaco y Resistencia-Cruzada

La resistencia a la rifaximina es causada principalmente por mutaciones en el gen *rpoB*. Esto cambia el sitio de unión en la ARN polimerasa dependiente del ADN y disminuye la afinidad de unión a la rifaximina, reduciendo así la eficacia. No se ha observado resistencia cruzada entre la rifaximina y otras clases de antimicrobianos.

#### Actividad Antibacterial

Se ha demostrado que la rifaximina es activa contra los siguientes patógenos, tanto *in vitro* como en estudios clínicos de diarrea infecciosa, tal como se describe en la sección de *Indicaciones*.

Escherichia coli (cepas enterotoxigénicas y enteroagregativas)

#### Pruebas de Sensibilidad

Pruebas de sensibilidad *in vitro* se han realizado de acuerdo con el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI de sus siglas en inglés). Sin embargo, no se ha determinado la correlación entre la prueba de susceptibilidad y el resultado clínico.

## **15 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **16.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad**

Los schwannomas malignos en el corazón aumentaron significativamente en las ratas macho Crl: CD® (SD) que recibieron rifaximina por sonda oral durante dos años a 150 a 250 mg / kg por día (dosis equivalente a 1.3 a 2.2 veces la dosis recomendada de 550 mg dos veces al día para EH, con base en comparaciones relativas del área de superficie corporal). No hubo aumento en los tumores en ratones Tg. rasH2 dosificados por vía oral con rifaximina durante 26 semanas a dosis de 150 a 2000 mg / kg por día (dosis equivalente a 0.7 a 9 veces la dosis diaria recomendada para EH, basada en comparaciones relativas del área de superficie corporal).

La rifaximina no fue genotóxica en el ensayo de mutación inversa bacteriana, el ensayo de aberración cromosómica, el ensayo de micronúcleos de médula ósea de rata, el ensayo de síntesis de ADN no programado en hepatocitos de rata o el ensayo de mutación CHO / HGPRT. No hubo efecto sobre la fertilidad en ratas machos o hembras después de la administración de rifaximina en dosis de hasta 300 mg / kg (aproximadamente 2,6 veces la dosis clínica de 1100 mg por día para HE, ajustada para el área de superficie corporal).

## **16 ESTUDIOS CLÍNICOS**

### **16.1 Encefalopatía Hepática**

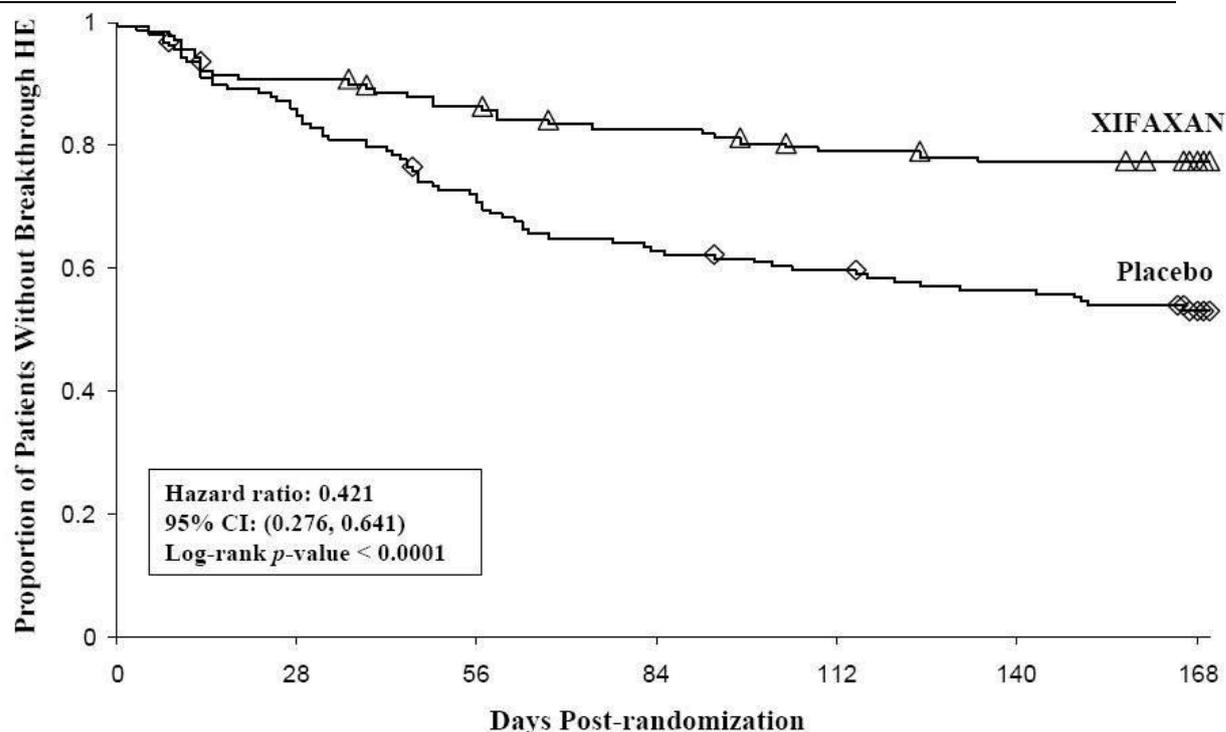
---

La eficacia de RIFAXIMINA 550 mg por vía oral dos veces al día se evaluó en un estudio aleatorizado, controlado con placebo, a doble ciego, multicéntrico de 6 meses en sujetos adultos de EE. UU., Canadá y Rusia que se definieron como en remisión (Puntuación Conn de 0 o 1) de encefalopatía hepática (EH). Los sujetos elegibles tuvieron  $\geq 2$  episodios de EH asociados con enfermedad hepática crónica en los 6 meses previos.

Un total de 299 sujetos fueron aleatorizados para recibir RIFAXIMINA (n = 140) o placebo (n = 159) en este estudio. Los pacientes tenían una edad media de 56 años (rango, 21-82 años), 81% < 65 años de edad, 61% eran hombres y 86% blancos. Al inicio del estudio, el 67% de los pacientes tenía un puntaje de Conn de 0 y el 68% tenían un grado de asterixis de 0. Los pacientes tenían puntajes de MELD de < 10 (27%) o de 11 a 18 (64%) al inicio. No se inscribieron pacientes con una puntuación MELD > 25. El nueve por ciento de los pacientes eran Child-Pugh Clase C. La lactulosa fue usada concomitantemente por el 91% de los pacientes en cada arista de tratamiento del estudio. Según el protocolo del estudio, los pacientes fueron retirados del estudio después de experimentar un episodio EH. Otros motivos para la discontinuación temprana del estudio incluyeron: reacciones adversas (RIFAXIMINA 6%, placebo 4%), solicitud del paciente para retirarse (RIFAXIMINA 4%, placebo 6%) y otros (RIFAXIMINA 7%, placebo 5%).

El criterio principal de valoración fue el momento del primer episodio de EH manifiesta. Se definió un episodio de EH manifiesta como un marcado deterioro de la función neurológica y un aumento del puntaje de Conn al Grado  $\geq 2$ . En pacientes con un puntaje de Conn inicial de 0, un episodio de EH manifiesta se definió como un aumento en el puntaje de Conn de 1 y grado de asterixis de 1.

Los episodios de EH manifiesta fueron experimentados por 31 de 140 sujetos (22%) en el grupo RIFAXIMINA y por 73 de 159 sujetos (46%) en el grupo placebo durante el período de tratamiento de 6 meses. La comparación de las estimaciones de Kaplan-Meier de las curvas sin eventos mostró que RIFAXIMINA redujo significativamente el riesgo de eventos de EH en un 58% durante el período de tratamiento de 6 meses. A continuación, se presenta en la Figura 1 la curva libre de eventos de Kaplan-Meier para todos los sujetos (n = 299) en el estudio.



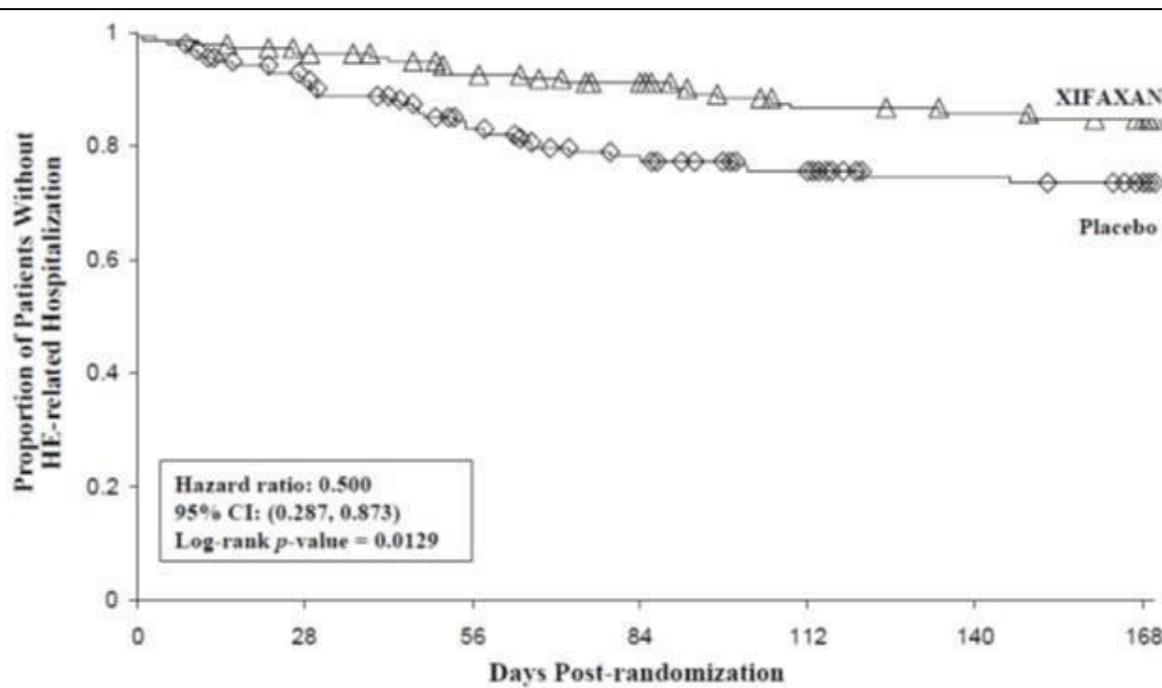
**Figura 1. Curvas Kaplan-Meier sin eventos<sup>1</sup> en el estudio EH (Tiempo hasta el primer episodio de EH hasta 6 meses de tratamiento, día 170) (población ITT)**

Nota: los diamantes abiertos y los triángulos abiertos representan sujetos censurados.

<sup>1</sup>**Sin eventos** se refiere a la no ocurrencia de episodios de EH.

Cuando los resultados fueron evaluados por las siguientes características demográficas y basales, el efecto del tratamiento de RIFAXIMINA 550 mg en la reducción del riesgo de recurrencia de un episodio de EH fue consistente para: sexo, puntaje Conn inicial, duración de la remisión actual y diabetes. Las diferencias en el efecto del tratamiento no pudieron evaluarse en las siguientes subpoblaciones debido al tamaño pequeño de la muestra: no blanca (n = 42), MELD inicial > 19 (n = 26), Child-Pugh Clase C (n = 31) y aquellos sin uso concomitante de lactulosa (n = 26).

Las hospitalizaciones relacionadas con EH (hospitalizaciones directamente resultantes de EH, u hospitalizaciones complicadas por EH) se reportaron para 19 de 140 sujetos (14%) y 36 de 159 sujetos (23%) en los grupos RIFAXIMINA y placebo, respectivamente. La comparación de las estimaciones de Kaplan-Meier de curvas sin eventos mostró que RIFAXIMINA redujo significativamente el riesgo de hospitalizaciones relacionadas con EH en un 50% durante el período de tratamiento de 6 meses. La comparación de las estimaciones de Kaplan-Meier de las curvas sin eventos se muestra en la Figura 2.



**Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier sin eventos<sup>1</sup> en el estudio Pivote de EH (Tiempo hasta la primera hospitalización relacionada con EH hasta los 6 meses de tratamiento, día 170) (población ITT)**

Nota: los diamantes abiertos y los triángulos abiertos representan sujetos censurados.

<sup>1</sup>**Sin eventos** se refiere a la no ocurrencia de hospitalización relacionada a EH.

### 16.2 Síndrome del Intestino Irritable con Diarrea

La eficacia de RIFAXIMINA para el tratamiento de SII-D se estableció en 3 ensayos controlados, aleatorizados, multicéntricos, a doble ciego y con placebo en pacientes adultos.

#### Ensayos 1 y 2 - Diseño

Los primeros dos ensayos, los ensayos 1 y 2 fueron de diseño idéntico. En estos ensayos, un total de 1258 pacientes que cumplían con los criterios de Roma II para SII \* fueron aleatorizados para recibir RIFAXIMINA 550 mg tres veces al día (n = 624) o placebo (n = 634) durante 14 días y luego seguidos por un período de 10 semanas sin tratamiento. Los criterios de Roma II clasifican a los pacientes con SII en 3 subtipos: SII con diarrea predominante (SII-D), SII con constipación predominante (SII-C) o SII alternante (hábitos intestinales que alternan entre diarrea y estreñimiento). Los pacientes con SII-D y SII alternante se incluyeron en los ensayos 1 y 2. El RIFAXIMINA se recomienda para su uso en pacientes con SII-D.

\* *Criterios de Roma II*: al menos 12 semanas, que no necesitan ser consecutivas, en los 12 meses anteriores de malestar o dolor abdominal que tiene dos de tres características: 1. Aliviado con la defecación; y/o 2. Inicio asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones; y/o 3. Inicio asociado con un cambio en la forma (apariencia) de las heces.

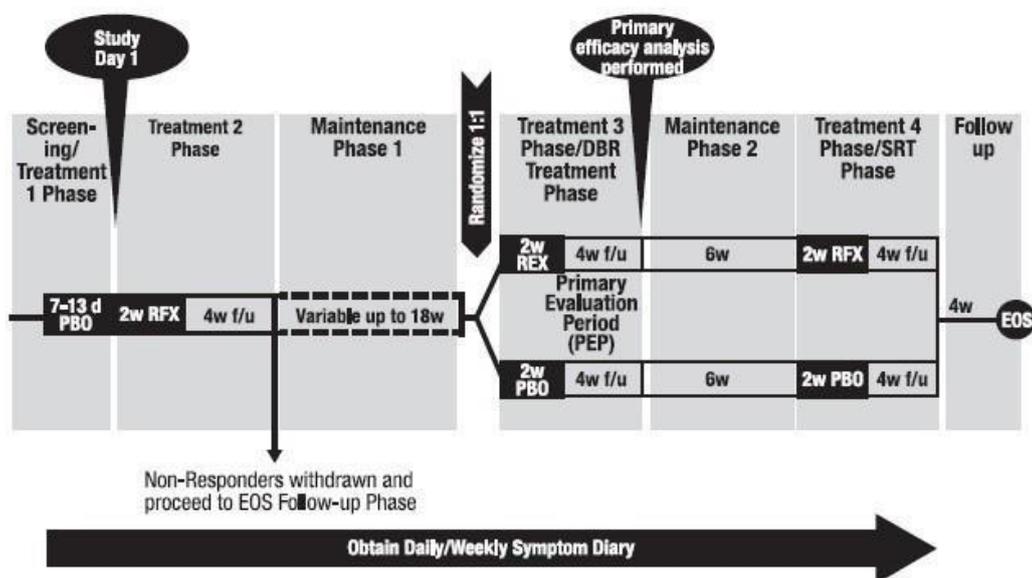
Síntomas que de forma acumulativa respaldan el diagnóstico del síndrome del intestino irritable:

- Frecuencia anormal de evacuación (con fines de investigación "anormal" puede definirse como más de 3 deposiciones por día y menos de 3 deposiciones por semana); Forma anormal de las heces (heces grumosas / duras o sueltas / acuosas); Paso anormal de las heces (esfuerzo, urgencia o sensación de evacuación incompleta); Paso de moco; Hinchazón o sensación de distensión abdominal.

Ensayo 3 - Diseño

El ensayo 3 evaluó la repetición del tratamiento en adultos con SII-D que cumplían con los criterios de Roma III\*\* hasta por 46 semanas. Un total de 2579 se inscribieron para recibir RIFAXIMINA durante 14 días. De 2438 pacientes evaluables, 1074 (44%) respondieron al tratamiento inicial y se evaluaron durante 22 semanas para respuesta continua o para recurrencia de los síntomas del SII. Un total de 636 pacientes tuvieron recurrencia de los síntomas y se aleatorizaron a la fase de doble ciego del estudio. Se programó que estos pacientes recibieran RIFAXIMINA 550 mg tres veces al día (n = 328) o placebo (n = 308) para repetir dos cursos de tratamiento adicionales de 14 días separados por 10 semanas. Ver la Figura 3.

**Figure 3: Trial 3 Study Design**



**Figura 3 Diseño para el Ensayo 3**

La población con SII-D de los tres estudios tenía una edad media de 47 (rango: 18 a 88) años, de los cuales aproximadamente el 11% de los pacientes tenían  $\geq 65$  años, el 72% eran mujeres y el 88% eran blancos.

\*\* Criterios de Roma III: Dolor o molestias abdominales recurrentes (sensación incómoda no

descrita como dolor) al menos 3 días/mes en los últimos 3 meses asociados con *dos o más* de los siguientes: 1. Mejoría con la defecación; 2. Inicio asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones; 3. Inicio asociado con un cambio en la forma (aparición) de las heces.

Ensayos 1 y 2 - Resultados

Los ensayos 1 y 2 incluyeron 1258 pacientes con SII-D (309 RIFAXIMINA, 314 placebo); (315 RIFAXIMINA, 320 placebo). El criterio principal de valoración para ambos ensayos fue la proporción de pacientes que lograron un alivio adecuado de los signos y síntomas del SII por al menos 2 de 4 semanas durante el mes siguiente a los 14 días de tratamiento. El alivio adecuado se definió como una respuesta de "sí" a la siguiente pregunta semanal de la Evaluación Global del Sujeto (SGA de sus siglas en inglés *Subject Global Assessment*): "En relación a sus síntomas de SII, comparado a la forma en que se sentía antes de comenzar con la medicación del estudio, ¿ha tenido, en los últimos 7 días, un alivio adecuado de sus síntomas de SII? [Sí/No]." Un alivio adecuado de los síntomas de SII fue experimentado por más pacientes que recibieron RIFAXIMINA que por lo que recibieron el placebo durante el mes posterior a las 2 semanas de tratamiento (SGA-SII Resultados semanales: 41% vs. 31%, p = 0.0125; 41% vs. 32%, p = 0.0263 (Ver Tabla 6).

**Tabla 6. Alivio adecuado de los síntomas del SII durante el mes posterior a dos semanas de tratamiento.**

Criterio principal de valoración	Ensayo 1			Ensayo 2		
	Rifaximina n=309 n(%)	Placebo n=314 n (%)	Diferencia en el tratamiento (95% CI*)	Rifaximina n=315 n(%)	Placebo n=320 n(%)	Diferencia en el tratamiento (95% CI*)
Alivio adecuado de los síntomas de SII**	126 (41)	98 (31)	10% (2.1%, 17.1%)	128 (41)	103 (32)	8% (1.0%, 15.9%)

\* Intervalo de Confianza

\*\* El valor-p para el criterio principal de valoración del Ensayo 1 y del Ensayo 2 fue <0.05.

Los ensayos examinaron un criterio de valoración compuesto que definió a los pacientes que respondieron al dolor abdominal relacionado con SII y a la medida de consistencia de las heces. Los pacientes respondieron mensualmente si cumplían los siguientes dos criterios:

- experimentó una disminución  $\geq 30\%$  desde el inicio en el dolor abdominal por  $\geq 2$  semanas durante el mes siguiente a las 2 semanas de tratamiento
- tuvo una puntuación semanal de consistencia media de heces <4 (heces blandas) por  $\geq 2$  semanas durante el mes siguiente a las 2 semanas de tratamiento.

Más pacientes que recibieron Rifaximina respondieron mensualmente al dolor abdominal y consistencia de las heces en los Ensayos 1 y 2. (ver Tabla 7)

**Tabla 7. Tasas de respuesta de eficacia en el Ensayo 1 y 2 durante el mes posterior a las dos semanas de tratamiento.**

Criterio principal de valoración	Ensayo 1			Ensayo 2		
	Rifaximina n=309 n(%)	Placebo n=314 n(%)	Diferencia en el Tratamiento (95% CI*)	Rifaximina n=315 n(%)	Placebo n=320 n(%)	Diferencia en el Tratamiento (95% CI*)
Respuesta al dolor abdominal y consistencia de las heces**	144 (47)	121 (39)	8% (0.3%, 15.9%)	147 (47)	116 (36)	11% (2.7%, 18.0%)
Respuesta al dolor abdominal	159 (51)	132 (42)	9% (1.8%, 17.5%)	165 (52)	138 (43)	9% (1.5%, 17.0%)
Respuesta a la Consistencia de las heces	244 (79)	212 (68)	11% (4.4%, 18.2%)	233 (74)	206 (64)	10% (2.3%, 16.7%)

\* Intervalo de Confianza

\*\* El valor-p para el criterio de valoración compuesto en el Ensayo1 y 2 fue <0.05 y <0.01, respectivamente.

### Ensayo 3 - Resultados

En el Ensayo 3, se programó que 2579 pacientes recibieran un ciclo inicial de 14 días de Rifaximina en un modelo abierto seguido de 4 semanas de seguimiento sin tratamiento. Al final del período de seguimiento, los pacientes fueron evaluados por la respuesta al tratamiento. Se consideró que los pacientes respondieron si lograron los dos siguientes:

- *•  $\geq 30\%$  de mejoría desde el inicio en el puntaje promedio semanal de dolor abdominal basado en la pregunta diaria: "En cuanto a sus síntomas específicos de SII de dolor abdominal, en una escala de 0-10, ¿cuál fue su peor dolor abdominal relacionado con SII durante las últimas 24 horas? 'Cero' significa que no tiene dolor en absoluto; 'Diez' significa el peor dolor posible que puedes imaginar".*
- *• al menos una reducción del 50% en el número de días en una semana con una consistencia fecal diaria de tipo 6 o 7 según la Escala de Heces de Bristol (Bristol Stool Scale) en comparación con el inicio, donde 6 = piezas esponjosas con bordes irregulares, heces blandas; 7 = heces acuosas, sin piezas sólidas; completamente líquido.*

Posteriormente se hizo un seguimiento de los pacientes que respondieron por la recurrencia de sus síntomas relacionados con el SII de dolor abdominal o la consistencia blanda/acuosa de las heces hasta por 20 semanas sin tratamiento.

Cuando los pacientes experimentaron la recurrencia de sus síntomas de dolor abdominal o

---

consistencia de heces blanda / acuosa por 3 semanas de un período de 4 semanas continuas, se asignaron al azar a la fase de tratamiento repetido a doble ciego, controlado, con placebo. De 1074 pacientes que respondieron a RIFAXIMINA en el modelo abierto, 382 experimentaron un período de inactividad o disminución de los síntomas que no requirió tratamiento repetido para el momento de discontinuación, incluidos los pacientes que completaron las 22 semanas después del tratamiento inicial con RIFAXIMINA. Ver la Figura 3

En general, 1257 de 2579 pacientes (49%) no respondieron en la fase abierta y acorde al protocolo del estudio fueron retirados del mismo. Otros motivos para la interrupción incluyen: solicitud del paciente (5%), pérdida del paciente durante el seguimiento (4%), reacción adversa (3%) y otros (0,8%).

Hubo 1074 (44%) de 2438 pacientes evaluables que respondieron al tratamiento inicial con mejoría en el dolor abdominal y la consistencia de las heces. La tasa de respuesta para cada síntoma de SII durante la fase abierta del ensayo 3 es similar a las tasas observadas en los ensayos 1 y 2 (ver Tabla 7). Un total de 636 pacientes tuvieron posteriormente signos y recurrencia de síntomas y se aleatorizaron a la fase de tratamiento repetido. El tiempo promedio de recurrencia para los pacientes que experimentaron una respuesta inicial durante la fase abierta con RIFAXIMINA fue de 10 semanas (rango de 6 a 24 semanas).

Los grupos de tratamiento con RIFAXIMINA y placebo tuvieron puntajes de síntomas de SII iniciales similares en el momento de la recurrencia y aleatorización a la fase de doble ciego, pero los puntajes de síntomas fueron menos severos que al inicio del estudio en la fase abierta.

Se consideró que los pacientes tenían signos y síntomas recurrentes según los siguientes criterios: retorno de dolor abdominal o falta de consistencia de las heces por al menos 3 semanas durante un período de seguimiento de 4 semanas. El criterio principal de valoración en la porción a doble ciego controlada por placebo del ensayo fue la proporción de pacientes que respondieron al tratamiento repetido tanto para el dolor abdominal relacionado con el SII como para la consistencia de las heces, como se definió anteriormente, durante las 4 semanas posteriores al primer tratamiento repetido con RIFAXIMINA. El análisis primario se realizó utilizando el método de “análisis del peor caso” en el que los pacientes con < 4 días de ingresos diarios en una semana determinada se consideran como que no responden durante esa semana.

Más pacientes que recibieron RIFAXIMINA respondieron mensualmente al dolor abdominal y consistencia de las heces en el análisis primario del Ensayo 3. (ver Tabla 8)

**Tabla 8. Tasas de respuesta de eficacia en el Ensayo 3 en una semana dada por al menos 2 semanas durante las semanas 3 a 6 de la fase de tratamiento repetido a doble ciego**

	Placebo (n=308) n (%)	Rifaximina (n=328) n (%)	Diferencia en el tratamiento (95% CI*)
Respuesta Combinada a**: Dolor abdominal y Consistencia de las heces***	97 (31)	125 (38)	7% (0.9%, 16.9%)
Dolor Abdominal (≥ 30% reducción en el dolor abdominal)	130 (42)	166 (51)	9% (1.6%, 17.0%)
Consistencia de las heces (≥ 50% reducción en días/semana con heces blandas y acuosas) desde el inicio	154 (50)	170 (52)	2% (-4.7%, 11.0%)

\* Los intervalos de confianza se derivaron del ajuste de la prueba de CMH para el centro y el tiempo para la recurrencia de los pacientes durante la fase de mantenimiento.

\*\* Variable principal de evaluación.

\*\*\* Los sujetos respondieron al dolor abdominal relacionado con el SII y a la consistencia de las heces si respondieron semanalmente al dolor abdominal asociado al SII y a la consistencia de las heces en una semana determinada por al menos 2 semanas durante las semanas 3 a 6 en la fase de primera repetición del tratamiento a doble ciego. La respuesta semanal al dolor abdominal relacionado al SII se definió como una mejoría del 30% o más desde el inicio en el puntaje promedio semanal de dolor. La respuesta semanal a la consistencia de las deposiciones se definió como una reducción del 50% o más en el número de días en una semana con consistencia de heces del tipo 6 o 7 en comparación con el valor inicial. El valor-p para esta variable compuesta fue < 0.05.

Treinta y seis de 308 (11.7%) de los pacientes con placebo y 56 de 328 (17.1%) de los pacientes tratados con RIFAXIMINA respondieron al primer tratamiento repetido y no tuvieron recurrencia de signos y síntomas durante el período de seguimiento sin tratamiento (10 semanas después del primer tratamiento repetido). La diferencia de la tasa de respuesta fue del 5,4% con un intervalo de confianza del 95% (1,2% a 11,6%).

## 17 PRESENTACIONES/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- Blíster por 7 comprimidos recubiertos
- Blíster por 14 comprimidos recubiertos.
- Caja por 42 comprimidos recubiertos.
- Caja por 14 comprimido recubiertos.

### Almacenamiento

Mantener a una temperatura no mayor a 30°C.

Todo medicamento debe conservarse lejos del alcance de los niños.

## 18 REFERENCIAS

- FDA Prescribing Information for Xifaxan® Salix Pharmaceuticals. Consultada en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/022554lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022554lbl.pdf)
- Agencia Española del Medicamento. Fichas técnicas consultadas en: [https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/77627/FichaTecnica\\_77627.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/77627/FichaTecnica_77627.html) y en [https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/77626/FichaTecnica\\_77626.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/77626/FichaTecnica_77626.html)
- Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow

---

Aerobically; Approved Standard Ninth Edition. CLSI document M07-A9. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.

- Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard Eighth Edition. CLSI document M11-A8. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.
- Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.

## **19 INFORMACIÓN PARA PACIENTES**

### Diarrea persistente

#### *Diarrea asociada a Clostridium difficile*

La *Diarrea Asociada a Clostridium difficile* (CDAD) ha sido reportada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo RIFAXIMINA, y puede variar en severidad desde diarrea leve hasta colitis fatal. El tratamiento con antibióticos altera la flora normal del colon lo que puede conducir a *C. difficile*. Los pacientes pueden desarrollar heces acuosas y con sangre (con o sin calambres estomacales y fiebre) incluso tan tarde como dos o más meses después de haber tomado la última dosis del antibiótico. Si la diarrea ocurre después de la terapia o no mejora o empeora durante la terapia, recomendar a los pacientes que se comuniquen con un médico lo antes posible. [ver Advertencias y Precauciones]

### Administración con comida

Informar al paciente que RIFAXIMINA puede ser tomado con o sin comida.

### Resistencia Antibacteriana

Aconsejar a los pacientes que los medicamentos antibacterianos, incluido RIFAXIMINA, solo deben usarse para tratar infecciones bacterianas. No tratan las infecciones virales (por ejemplo, el resfriado común). Cuando se prescribe RIFAXIMINA para tratar una infección bacteriana, a los pacientes se les debe decir que, aunque es común sentirse mejor al principio de la terapia, la medicación debe tomarse exactamente como se indica. Saltarse las dosis o no completar todo el tratamiento puede (1) disminuir la efectividad del tratamiento inmediato y (2) aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no sean tratables con RIFAXIMINA u otros medicamentos antibacterianos en el futuro.

### Insuficiencia Hepática Severa

Informar a los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) que existe un aumento en la exposición sistémica a RIFAXIMINA [ver Advertencias y Precauciones].

Versión 02/2017