

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	RIFAXOL® (Rifaximina)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimidos recubiertos
<b>Fortaleza:</b>	200 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 2 blísteres PVDC incoloro/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	LABORATORIOS CELSIUS S.A., Montevideo, Uruguay.
<b>Fabricante, país:</b>	LABORATORIOS CELSIUS S.A., Montevideo, Uruguay. Producto terminado
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	009-22D3
<b>Fecha de Inscripción:</b>	11 de febrero de 2022.
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Rifaximina	200,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Rifaximina, está indicado en la enterocolitis bacteriana resistente al tratamiento sintomático en pacientes de riesgo por patología asociada, inmuno-depresión o edad avanzada.

Colitis pseudomembranosa en pacientes resistentes a la vancomicina, diverticulitis aguda.

También está indicado como profilaxis pre y post operatoria en cirugía del tracto gastrointestinal y como terapia coadyuvante en la hiperamonemia

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la rifaximina y derivados de la rifamicina.

Obstrucción intestinal.

Lesiones ulcerativas intestinales graves.

Diarrea complicada con fiebre o sangre en las heces.

**Precauciones:**

Ver Advertencias.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Se ha notificado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida rifaximina. No se puede descartar la potencial asociación del tratamiento de rifaximina con la DACD o la colitis pseudomembranosa (CPM).

Se debe tener precaución cuando se use rifaximina de forma concomitante con un inhibidor de la glicoproteína-P como la ciclosporina.

Los datos clínicos han demostrado que rifaximina no es eficaz en el tratamiento de las infecciones intestinales debidas a patógenos entéricos invasivos tales como *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp. y *Sigella* spp., que típicamente causan diarrea, fiebre, sangre en las heces y aumento de la frecuencia de las deposiciones.

Rifaximina debería ser retirada si los síntomas de la diarrea empeoran o persisten transcurridas más de 48 horas y debería considerarse una terapia antibiótica alternativa.

Se debe informar a los pacientes de que, a pesar de que la absorción del fármaco es insignificante (menos del 1%), como todos los derivados de la rifamicina, rifaximina puede causar una coloración rojiza de la orina.

Se han notificado casos tanto de aumento como de disminución de la relación normalizada internacional (en algunos casos con episodios de sangrado) en pacientes bajo terapia de mantenimiento con warfarina a los que se les prescribió rifaximina. En caso de ser necesaria la coadministración, la relación normalizada internacional debe ser estrechamente monitorizada con la adición o retirada del tratamiento con rifaximina.

Puede ser necesario el ajuste de dosis de anticoagulantes orales para mantener el nivel de anticoagulación deseado.

Embarazo categoría C. Si bien la absorción sistémica de rifaximina tras la administración oral es ínfima, se carece de estudios controlados en humanos por lo que no se recomienda su administración durante el embarazo, principalmente en el primer trimestre. Se desconoce si la rifaximina se excreta en la leche humana.

No utilizar en niños menores de 12 años.

Contiene Tartrazina, puede producir reacciones alérgicas como: asma bronquial, especialmente en personas alérgicas al ácido acetilsalicílico.

Contiene propilenglicol, puede producir síntomas parecidos a los del alcohol.

**Efectos indeseables:**

Muy frecuentes (>1/10); Frecuentes (>1/100 a <1/10);

Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100);

Raras (>1/10.000 a <1/1.000);

Muy raras (<1/10.000); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e		Candidiasis,		Infección por

<b>infestaciones</b>		herpes simple, nasofaringitis, faringitis, infección de las vías respiratorias superiores		Clostridium
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		Linfocitosis, monocitosis, neutropenia		Trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				Reacciones anafilácticas, hipersensibilidad
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Disminución del apetito, deshidratación		
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Insomnio, sueños anormales, depresión, nerviosismo		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareo, cefalea	Hipoestesia, migraña, parestesia, cefalea sinusal, somnolencia		Presíncope
<b>Trastornos oculares</b>		Diplopía		
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		Dolor de oído, vértigo		
<b>Trastornos cardíacos</b>		Palpitaciones		
<b>Trastornos vasculares</b>		Sofocos, aumento de la presión sanguínea		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Tos, disnea, congestión nasal, sequedad de garganta, dolor orofaríngeo, rinorrea		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Estreñimiento, dolor	Ascitis, dispepsia,		

	abdominal, distensión abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, tenesmo rectal, urgencia de evacuación, vómitos	desórdenes de la motilidad gastrointestinal, dolor abdominal superior, hematoquecia, heces mucosas, heces duras, sequedad labial, trastornos del gusto		
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		Incremento de la aspartato aminotransferasa		Anomalías en las pruebas de función hepática
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Erupciones, sarpullidos y exantemas, quemaduras solares		Angioedema, dermatitis, dermatitis exfoliativa, eczema, eritemas, prurito, púrpura, urticarias
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		Dolor dorsal, debilidad muscular, mialgia, espasmos musculares, dolor de cuello		
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Glicosuria, poliuria, polaquiuria, proteinuria, sangre en orina		
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>		Polimenorrea		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Pirexia	Astenia, escalofríos, sudor frío, dolor y malestar, edema periférico, hiperhidrosis, sintomatología similar a la de una gripe		

<b>Exploraciones complementarias</b>				Relación Normalizada Internacional anormal
--------------------------------------	--	--	--	--

**Posología y modo de administración:**

La posología media recomendada es de 200 mg (1 comprimido) cada 6 horas, hasta remisión de los síntomas. Esta dosis puede ser incrementada hasta 400 mg en adultos cada 8 horas, en aquellos casos que, por su complicación, pudiera requerir un incremento de dosis y siempre bajo criterio facultativo. Se aconseja no sobrepasar los 7 días de tratamiento.

*Ancianos*

No es necesario ajustar la dosis entre los ancianos y los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

Aunque no se prevén cambios en la dosis, hay que tener precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rifaximina en niños menores de 12 años de edad.

Forma de administración

Vía oral con un vaso de agua.

Rifaximina puede ser administrada con o sin alimentos

**Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No hay experiencia respecto a la administración de rifaximina en pacientes que estén tomando otro agente antibacteriano derivado de la rifamicina para el tratamiento de una infección bacteriana sistémica.

Los datos *in vitro* muestran que rifaximina no inhibió las principales enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P-450 (CYP) (CYPs1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4). En los estudios de inducción *in vitro* rifaximina no indujo la expresión del CYP1A2 ni del CYP2B6 pero fue un inductor débil del CYP3A4.

En sujetos sanos, los estudios clínicos de interacción de medicamentos demostraron que rifaximina no afectó significativamente la farmacocinética de los sustratos del CYP3A4, sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática no se puede descartar que rifaximina pueda disminuir la exposición de sustratos del CYP3A4 administrados de forma concomitante (p.ej., warfarina, antiépilépticos, antiarrítmicos, anticonceptivos orales), debido a la mayor exposición sistémica respecto a los sujetos sanos.

Se han notificado tanto casos de aumento como de disminución de la relación normalizada internacional en pacientes bajo terapia de mantenimiento con warfarina a los que se les prescribió rifaximina. En caso de ser necesaria la coadministración, la relación normalizada internacional debe ser estrechamente monitorizada con la adición o retirada del tratamiento con rifaximina.

Puede ser necesario el ajuste de dosis de anticoagulantes orales para mantener el nivel de anticoagulación deseado.

Un estudio *in vitro* indicó que rifaximina es un sustrato moderado de la glicoproteína-P (P-gp) y es metabolizada por el CYP3A4. Se desconoce si los medicamentos concomitantes que inhiben el CYP3A4 pueden aumentar la exposición sistémica de rifaximina.

En sujetos sanos, la coadministración de una dosis única de ciclosporina (600 mg), un potente inhibidor de la glicoproteína-P, junto con una dosis única de rifaximina (550 mg) produjo un incremento en la media de la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>0-24</sub> de rifaximina de 83 y 124 veces, respectivamente. La relevancia clínica de este incremento en la exposición sistémica es desconocida.

La posibilidad de que se produzcan interacciones entre medicamentos a nivel de los sistemas transportadores ha sido evaluada *in vitro*, y estos estudios indican que es poco probable que se produzca una interacción clínica entre rifaximina y otros compuestos que son eliminados por la vía de la P-gp y de otras proteínas de transporte (MRP2, MRP4, BCRP y BSEP).

En caso de administración de carbón activo, rifaximina debe tomarse como mínimo 2 horas después de dicha administración

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

#### **Embarazo**

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de rifaximina en mujeres embarazadas.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de rifaximina durante el embarazo.

#### **Lactancia**

Se desconoce si la rifaximina o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos / niños lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

En ensayos clínicos se ha notificado mareos y somnolencia, pero la influencia de Rifaximina sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es insignificante.

### **Sobredosis:**

Los estudios experimentales no han evidenciado la aparición de efectos de intoxicación hasta dosis superiores a 1600 mg/día. En caso de ingestión de una dosis superior, se realizará lavado gástrico y se administrará tratamiento sintomático y medidas de soporte.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: A07AA11

Grupo farmacoterapéutico: Antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/antinfeciosos intestinales, Antibióticos.

#### **Mecanismo de acción**

Rifaximina es un antibacteriano de la clase de la rifamicina que se une de forma irreversible a la subunidad beta de la enzima bacteriana ARN polimerasa dependiente de ADN y consecuentemente inhibe la síntesis del ARN bacteriano.

Rifaximina tiene un amplio espectro antimicrobiano frente a la mayoría de las bacterias Gram-positivas y negativas, aerobias y anaerobias responsables de las infecciones intestinales.

Debido a la muy baja absorción en el tracto gastrointestinal, rifaximina en forma de

polimorfo  $\alpha$  actúa localmente en el lumen intestinal y no es clínicamente eficaz contra los patógenos que atraviesen la pared intestinal.

#### Mecanismo de resistencia

El desarrollo de resistencia a rifaximina es fundamentalmente una alteración cromosómica reversible que se realiza en una sola etapa en el gen *rpoB* que codifica para la ARN polimerasa bacteriana. La incidencia de subpoblaciones resistentes entre las bacterias aisladas de pacientes con diarrea del viajero fue muy baja.

Los estudios clínicos que investigaron los cambios en la sensibilidad de la flora intestinal en sujetos afectados por diarrea del viajero, no detectaron aparición de cepas resistentes Gram-positivas (p.ej. *Enterococos*) o Gram-negativas (*E.coli*) durante un ciclo de tres días de tratamiento con rifaximina.

El desarrollo de resistencias en la flora bacteriana intestinal normal fue investigado con dosis altas y repetidas de rifaximina en voluntarios sanos y en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Se desarrollan cepas resistentes a rifaximina, pero fueron inestables y no colonizaron el tracto gastrointestinal ni reemplazaron las cepas sensibles a rifaximina. Cuando el tratamiento fue interrumpido las cepas resistentes desaparecieron rápidamente.

Los datos experimentales y clínicos indican que el tratamiento de infecciones entéricas con rifaximina en pacientes portadores de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* o *Neisseria meningitidis* no darán lugar a la selección de resistencias a rifampicina.

#### Sensibilidad

Rifaximina es un agente antibacteriano no absorbible. No se pueden utilizar las pruebas de sensibilidad *in vitro* para establecer de forma fiable la sensibilidad o la resistencia de las bacterias a rifaximina. Actualmente no hay suficientes datos disponibles para establecer un valor clínico crítico para las pruebas de sensibilidad.

Rifaximina ha sido evaluado *in vitro* en patógenos causantes de enterocolitis bacteriana. Estos patógenos fueron: ECET (*E. coli* enterotoxigénica), ECEA (*E.coli* enteroagregativa), *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Vibrio cholerae* noV, *Plesiomonas* spp, *Aeromonas* spp, *Campylobacter* spp. La CMI90 de las bacterias aisladas testadas fue de 32  $\mu\text{g/ml}$ , que se puede conseguir fácilmente en la luz intestinal debido a las altas concentraciones fecales de rifaximina

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

##### Absorción

Rifaximina- $\alpha$  tiene una absorción escasa en el tracto gastrointestinal (inferior al 1%) cuando se administra por vía oral, tal y como demuestran los estudios farmacocinéticos realizados con el fármaco en ratas, perros y humanos.

Estudios comparativos de farmacocinética han demostrado que formas polimorfas de rifaximina diferentes a la forma  $\alpha$  poseen una absorción notablemente mayor.

Tras la administración repetida de dosis terapéuticas de rifaximina en voluntarios sanos y en pacientes con la mucosa intestinal dañada (enfermedad inflamatoria intestinal), las concentraciones plasmáticas son insignificantes (menos de 10 ng/ml). Se observó un incremento clínicamente irrelevante de la absorción sistémica de rifaximina cuando se administró dentro de los 30 minutos posteriores a un desayuno rico en grasas.

##### Distribución

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

## Metabolismo o Biotransformación

El análisis de extractos fecales demostró que rifaximina se encuentra en su molécula intacta, lo que implica que no se degrada ni se metaboliza durante su paso a través del tracto gastrointestinal.

En un estudio con rifaximina radiomarcada, la recuperación urinaria de rifaximina fue de 0,025% de la dosis administrada, mientras que menos del 0,01% de la dosis fue recuperada como 25-desacetil rifaximina, el único metabolito de rifaximina que se ha identificado en humanos.

## Eliminación

Un estudio en el que se utilizó rifaximina radiomarcada indicó que la <sup>14</sup>C-rifaximina se excreta casi exclusiva y completamente en las heces (96,9% de la dosis administrada). La recuperación urinaria de la <sup>14</sup>C-rifaximina no supera el 0,4% de la dosis administrada

## **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Ver prospecto, Posología y Modo de Administración.

Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

No conservar medicamentos fuera de su fecha de validez ni aquellos que no vayan a ser usados.

Asegurarse de que los medicamentos descartados permanezcan fuera del alcance de los niños.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 11 de febrero de 2022.