



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900- Fax: 6781650

REF.RF417077/13

REG.ISP N°F-20.038/13

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RIFAXIMINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIFAXIMINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DIVISIÓN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES

19 JUN. 2013

N° Ref.: RF417077/13
N° Registro: F-20038/13
Firma Profesional: [Firma]

Cada comprimido contiene:

Rifaximina 200,0 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina PH 101, almidón de maíz, almidón glicolato de sodio, dióxido de silicio coloidal, laurilsulfato de sodio, povidona K-30, talco, estearato de magnesio, hipromelosa 2910, macrogol 6000, dióxido de titanio, Colorante FD&C Amarillo N°6 (amarillo crepúsculo).

FARMACOLOGIA:

La rifaximina es un antibacteriano no-aminoglucósido, semisintético, derivado de la rifamicina SV. La rifaximina actúa mediante su unión a la subunidad beta de la ARN polimerasa bacteriana dependiente del ADN lo que resulta en la inhibición de la síntesis de la ARN bacteriana.

Escherichia coli ha demostrado desarrollar resistencia a la rifaximina *in vitro*. Sin embargo, la importancia clínica de este efecto no ha sido estudiada.

La rifaximina es un análogo estructural de la rifampicina. Los organismos con valores altos en la concentración inhibitoria mínima (CIM) para rifaximina también tienen valores elevados de CIM frente a rifampicina. No se ha estudiado la resistencia cruzada entre rifaximina y otras clases de antimicrobianos.

FARMACOCINETICA:

Absorción: La absorción sistémica de rifaximina (200 mg tres veces al día) fue evaluada en pacientes con shigelosis en los días 1 y 3 de un tratamiento de tres días.

Las concentraciones plasmáticas de rifaximina y las exposiciones fueron bajas y variables. No hubo evidencia de acumulación de rifaximina tras la administración repetida durante 3 días (9 dosis). Las concentraciones plasmáticas máximas de rifaximina después de 3 y 9 dosis consecutivas variaron desde 0,81 hasta 3,4 ng/ml en el día 1 y 0,68 a 2,26 ng/ml en el día 3. Del mismo modo, las estimaciones del AUC_{0-last} fueron de 6,95 ± 5,15 ng•h/ml en el día 1 y 7,83 ± 4,94 ng•h/ml en el día 3.

Rifaximina no es adecuado para el tratamiento de infecciones bacterianas sistémicas, debido a su limitada exposición sistémica tras la administración oral.

Efecto de los alimentos en sujetos sanos

Una comida rica en grasas consumida 30 minutos antes de la dosificación de rifaximina en sujetos sanos retrasó el tiempo medio de la concentración plasmática máxima desde 0,75 a 1,5



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900- Fax: 6781650

REF.RF417077/13

REG.ISP N°F-20.038/13

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL RIFAXIMINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

horas y aumentó en 2 veces la exposición sistémica (AUC) de rifaximina.
Rifaximina puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución: La rifaximina se une moderadamente a las proteínas plasmáticas humanas. *In vivo*, la proporción media de unión a proteínas fue de 67.5% en sujetos sanos y 62% en pacientes con insuficiencia hepática cuando se administró rifaximina 550 mg.

Metabolismo y excreción: En un estudio de balance de masa, después de la administración de 400 mg de ¹⁴C-rifaximina por vía oral a voluntarios sanos, se recuperó el 96,94% de la radiactividad administrada, de los cuales el 96,62% recuperado en las heces corresponde, casi exclusivamente, a fármaco inalterado y el 0,32% se recuperó en la orina, en su mayoría, en forma de metabolitos con 0,03% como fármaco inalterado.

La rifaximina fue responsable del 18% de la radiactividad en el plasma. Esto sugiere que la rifaximina absorbida se metaboliza con una excreción renal mínima del fármaco inalterado.

Se desconoce cuáles son las enzimas responsables del metabolismo de rifaximina.

Otro estudio detectó rifaximina en la bilis después de la colecistectomía en pacientes con la mucosa gastrointestinal intacta, lo que sugiere una excreción biliar de la rifaximina.

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia hepática: La exposición sistémica de rifaximina fue notablemente elevada en pacientes con insuficiencia hepática en comparación con sujetos sanos. El AUC promedio en los pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh clase C fue dos veces mayor que en los pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh clase A.

Pacientes con insuficiencia renal: No se ha estudiado la farmacocinética de la rifaximina en pacientes con insuficiencia renal.

INDICACIONES:

Rifaximina está indicado para el tratamiento de pacientes (≥ 12 años de edad) con diarrea del viajero (DV) causada por cepas no invasivas de *Escherichia coli*. **Limitaciones de uso:**
Rifaximina no debe usarse en pacientes con diarrea complicada con fiebre o sangre en las heces o diarrea debida a otros agentes patógenos diferente a *Escherichia coli*.

POSOLOGIA:

Vía de administración: Oral.

Adultos y niños ≥ 12 años de edad: La dosis recomendada de rifaximina es un comprimido de 200 mg por vía oral tres veces al día durante 3 días.

Rifaximina se puede administrar con o sin alimentos.



REF.RF417077/13

REG.ISP N°F-20.038/13

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RIFAXIMINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

Niños: La seguridad y eficacia no ha sido establecida en niños menores de 12 años.

CONTRAINDICACIONES:

Su uso se encuentra contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la rifaximina, a cualquiera de los agentes antimicrobianos del grupo de la rifamicina o a cualquiera de los componentes de la formulación.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Rifaximina no debe usarse en pacientes con diarrea complicada con fiebre o sangre en las heces o diarrea debida a otros agentes patógenos diferentes a *Escherichia coli*
- **Embarazo:** No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. La rifaximina ha demostrado ser teratogénica en ratas y conejos a las dosis que causa toxicidad materna.
Rifaximina debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.
- **Lactancia:** No se sabe si la rifaximina se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y al potencial de reacciones adversas en los lactantes debido a rifaximina, se debe decidir si interrumpir la lactancia o discontinuar el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.
- **Pacientes pediátricos:** La eficacia, posología y seguridad de rifaximina en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad no han sido establecidas
- **Pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C):** Existe una exposición sistémica aumentada en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe tener precaución al administrar rifaximina a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C).
- **Diarrea del viajero no causada por *Escherichia coli*:** Rifaximina no ha demostrado ser eficaz en pacientes con diarrea complicada con fiebre y/o sangre en las heces o diarrea debida a otros agentes patógenos diferentes a *Escherichia coli*.
Se debe suspender la rifaximina si los síntomas de la diarrea empeoran o persisten por más de 24 - 48 horas y se deberá considerar una terapia antibiótica alternativa.
Rifaximina no es eficaz en casos de diarrea del viajero por *Campylobacter jejuni*. No se ha comprobado la eficacia de rifaximina en la diarrea del viajero causada por *Shigella* spp. y *Salmonella* spp. Rifaximina no debe utilizarse en pacientes en los cuales se puede sospechar que *Campylobacter jejuni*, *Shigella* spp. o *Salmonella* spp. son los agentes patógenos causales.



REF.RF417077/13

REG.ISP N°F-20.038/13

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RIFAXIMINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

- **Diarrea asociada a *Clostridium difficile*:** La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) se ha reportado con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo rifaximina y puede variar en severidad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon lo que puede conducir a la proliferación de *C. difficile*.
C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxicidad ocasionan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se deberá considerar DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Se requiere de una minuciosa historia clínica médica, ya que se ha informado que la DACD puede ocurrir incluso después que han pasado más de dos meses desde la administración de los agentes antibacterianos.
Si se sospecha o confirma la diarrea asociada a *Clostridium difficile*, es posible que deba descontinuarse el uso concurrente de antibióticos no enfocados contra *C. difficile*. De acuerdo a las indicaciones clínicas, se debe instituir el manejo apropiado con fluidos y electrolitos, la suplementación proteica, el tratamiento antibiótico de *C. difficile* y la evaluación quirúrgica.
- **Desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos:** Es poco probable que recetar rifaximina para la diarrea del viajero en la ausencia de demostración o sospecha sólida de una infección bacteriana o para una indicación profiláctica proporcione un beneficio para el paciente y aumenta el riesgo del desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas de rifaximina son, por lo general, poco frecuentes y han sido clasificados según tabla adjunta:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias		Aumento de la presión sanguínea, sangre en la orina.
Trastornos cardíacos		palpitaciones
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Linfocitosis, monocitosis, neutropenia.
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Disgeusia, hipoestesia, migraña.
Trastornos oculares		Diplopia.



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900- Fax: 6781650

REF.RF417077/13

REG.ISP N°F-20.038/13

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RIFAXIMINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

Trastornos de la audición (oído y laberinto)		Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, congestión nasal, sequedad de garganta, dolor faringeolaringal.
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, tenesmo rectal, urgencia de evacuación, vómitos.	Ascitis, dispepsia, desórdenes de la motilidad gastrointestinal, dolor abdominal superior, rectorragia, heces mucosas, heces duras, sequedad labial.
Trastornos renales y urinarios:		Glicosuria, poliuria, polaquiuria.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash, rash macular, sudor frío, fotosensibilidad.
Trastornos músculo-esquelético y del tejido conectivo		Dolor dorsal, debilidad muscular, mialgia, espasmos musculares.
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Anorexia.
Infecciones e infestaciones		Candidiasis.
Trastornos vasculares		Sofocos.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia.	Astenia, escalofríos, dolor, dolor torácico, malestar en el pecho, edema periférico, sintomatología similar a la de una gripe.
Trastornos hepatobiliares		Incremento de la aspartato aminotransferasa.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Polimenorrea.
Trastornos psiquiátricos		Insomnio, sueños anormales.

Nota: Muchas de las reacciones adversas enumeradas (en particular las relacionadas con el



REF.RF417077/13

REG.ISP N°F-20.038/13

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RIFAXIMINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

aparato gastrointestinal) pueden ser atribuidas a la enfermedad de base tratada ya que, durante los estudios clínicos, se han producido con una frecuencia similar en los pacientes tratados con placebo.

Experiencia post-comercialización: Desde la introducción del producto en el mercado han sido reportadas, aunque muy raramente, una serie de reacciones adversas: diarrea, dolor abdominal, ardor esofágico, náuseas, edema periférico, edema en cara, edema en laringe, neutropenia, síncope, hipersensibilidad, agitación, cefalea, edema angioneurótico, púrpura, prurito generalizado, prurito genital, eritema, eritema palmar, dermatitis alérgica, exantema, rash, rash eritematoso, rash morbiliforme, urticaria local o generalizada.

INTERACCIONES:

- Los estudios *in vitro* han demostrado que la rifaximina no inhibió las isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 del citocromo P450 y CYP3A4 en un rango de concentraciones que variaron entre 2 a 200 ng/mL. No se espera que rifaximina inhiba estas enzimas en el uso clínico.
- Un estudio *in vitro* ha sugerido que la rifaximina induce el CYP3A4. Sin embargo, en pacientes con función hepática normal, no se espera que la rifaximina al régimen posológico recomendado induzca el CYP3A4. Se desconoce si la rifaximina puede tener un efecto significativo sobre la farmacocinética de sustratos del CYP3A4 concomitante en pacientes con función hepática reducida que tienen concentraciones elevadas de la rifaximina.
- Un estudio *in vitro* sugirió que la rifaximina es un sustrato de la glicoproteína-P. Se desconoce si los medicamentos concomitantes que inhiben la glicoproteína-P pueden aumentar la exposición sistémica de rifaximina.

SOBREDOSIS:

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con rifaximina. En los estudios clínicos con dosis superiores a la dosis recomendada (> 600 mg/día para la diarrea del viajero), las reacciones adversas fueron similares en sujetos que recibieron dosis superiores a la dosis recomendada y el placebo. En el caso de sobredosis, discontinúe rifaximina, trate sintomáticamente e instituya las medidas de soporte como sea necesario.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago – Chile
Fono: 6746900- Fax: 6781650

REF.RF417077/13

REG.ISP N°F-20.038/13

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RIFAXIMINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

PRESENTACION:

Envases con xx comprimidos recubiertos.

ALMACENAMIENTO:

Almacenar en un lugar fresco y seco, a no más de 30° C y fuera del alcance de los niños.

BIBLIOGRAFIA

- “Drug @ FDA, Center for Drug Evaluation and Research”, FDA Approved Drug Products, Label Information, Label approved on: 11/15/2010 for XIFAXAN, NDA no. 021361.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021361s009lbl.pdf
- AEMPSA, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), Ficha Técnica SPIRAXIN comprimidos recubiertos.
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62250&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

