**KILVAL 550**

**RIFAXIMINA**

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Rifaximina…………........................................................................................…. .550 mg

Excipientes…………..........................................................................................…. c.s.p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antibiótico no sistémico, de amplio espectro contra numerosas especies bacterianas gram positivas y gram negativas aeróbicas y anaeróbicas.

MECANISMO DE ACCIÓN Y DATOS FARMACOCINÉTICOS:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiinfecciosos intestinales - antibióticos - código ATC: A07AA11.

Mecanismo de acción

La rifaximina es un antibiótico de la familia de la rifamicina que se une irreversiblemente a la subunidad beta de la enzima bacteriana ARN polimerasa dependiente de ADN y, en consecuencia, inhibe la síntesis del ARN bacteriano.

La rifaximina presenta un amplio espectro de acción sobre la mayoría de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, tanto aerobias como anaerobias, incluidas las especies productoras de amoníaco. La rifaximina puede inhibir la división de bacterias desaminantes de urea, reduciendo así la producción de amoníaco y otros componentes que se cree que son importantes para la patogenia de la encefalopatía hepática.

Mecanismo de resistencia

El desarrollo de resistencia a la rifaximina es principalmente una alteración cromosómica en un paso reversible en el gen rpoB que codifica la ARN polimerasa bacteriana.

Los estudios clínicos que investigaron los cambios en la sensibilidad de la flora intestinal de pacientes afectados por diarrea del viajero no detectaron la aparición de microorganismos Gram-positivos (p. ej., Enterococcus) y Gram-negativos (E. coli) resistentes a los medicamentos durante un tratamiento de tres días con rifaximina.

En la investigación del desarrollo de resistencia en la flora bacteriana intestinal normal con dosis altas repetidas de rifaximina en voluntarios sanos y en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, se observaron el desarrollo de cepas resistentes a la rifaximina pero inestables e incapaces de colonizar el tracto gastrointestinal y de reemplazar las cepas sensibles a la rifaximina. Cuando se interrumpe el tratamiento, las cepas resistentes desaparecen rápidamente.

Los datos indican que el tratamiento con rifaximina en pacientes portadores de cepas de Mycobacterium tuberculosis o Neisseria meningitidis no selecciona la resistencia a la rifampicina.

Sensibilidad

La rifaximina es un antibiótico no absorbible. Las pruebas de sensibilidad in vitro no se pueden utilizar para determinar de un modo fiable la sensibilidad o la resistencia de las bacterias a la rifaximina. Actualmente, no se dispone de datos suficientes para respaldar el establecimiento de un valor crítico clínico para las pruebas de sensibilidad.

La rifaximina se ha evaluado in vitro sobre varios patógenos incluidas las bacterias productoras de amoníaco como Escherichia coli, Clostridium spp, Enterobacteriaceae o Bacteroides spp. Debido a su escasa absorción en el tracto gastrointestinal, la rifaximina no es clínicamente eficaz contra los patógenos invasivos, aunque estas bacterias sean sensibles in vitro.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Estudios farmacocinéticos demuestran que tras la administración por vía oral, la rifaximina en la forma polimorfa α es escasamente absorbida (menos del 1 %). 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). En pacientes con encefalopatía hepática (EH), la administración de rifaximina 550 mg dos veces al día pone de manifiesto una exposición media de la rifaximina aproximadamente 12 veces mayor que la que se observa en voluntarios sanos que siguieron la misma pauta posológica. Se observa un aumento clínicamente irrelevante de la absorción sistémica de la rifaximina al administrar a los 30 minutos posteriores a un desayuno rico en grasas.

Distribución

La rifaximina se une moderadamente a las proteínas plasmáticas. La tasa media de unión a las proteínas plasmáticas es del 67,5 % en sujetos sanos y del 62 % en pacientes con insuficiencia hepática cuando se administra rifaximina 550 mg.

Metabolismo o Biotransformación

La rifaximina se excreta en forma de molécula intacta en las heces, lo que implica que no se degrada ni se metaboliza durante su paso por el tracto gastrointestinal.

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

Eliminación

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

Linealidad/ No linealidad

La proporción y grado de la exposición sistémica de los seres humanos a la rifaximina parecen caracterizarse por una farmacocinética no lineal (dependiente de la dosis) que concuerda con la posibilidad de una absorción limitada por la proporción de disolución de la rifaximina.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de rifaximina en pacientes con deterioro de la función renal.

Insuficiencia hepática

Los datos clínicos disponibles de pacientes con insuficiencia hepática muestran una exposición sistémica mayor que la observada en sujetos sanos. La exposición sistémica de la rifaximina es, aproximadamente, 10, 13 y 20 veces superior en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C), respectivamente, en comparación con la de los voluntarios sanos. El aumento de la exposición sistémica a la rifaximina en sujetos con insuficiencia hepática debe interpretarse a la luz de la acción local gastrointestinal de la rifaximina y su baja biodisponibilidad sistémica, así como los datos de seguridad de la rifaximina disponibles en sujetos con cirrosis.

Por lo tanto, no se recomienda realizar ningún ajuste de la dosis porque la rifaximina actúa localmente.

Población pediátrica

La farmacocinética de la rifaximina no se ha estudiado en pacientes pediátricos de ninguna edad.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Rifaximina está indicado para la reducción de recidivas de episodios de encefalopatía hepática manifiesta en pacientes ≥ 18 años de edad.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los agentes antibacterianos.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la rifaximina, derivados de la rifamicina.

Casos de oclusión intestinal.

POSOLOGÍA Y MODO DE USO:

Posología

Dosis recomendada: 550 mg dos veces al día como tratamiento a largo plazo para la reducción de recidivas de episodios de encefalopatía hepática manifiesta (ver Precauciones y Advertencias, Propiedades Farmacodinámicas y Propiedades Farmacocinéticas).

Rifaximina puede administrarse con o sin alimentos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de rifaximina en pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad).

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis ya que los datos sobre la seguridad y la eficacia de rifaximina no muestran diferencias entre los ancianos y los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia hepática (ver Precauciones y Advertencias).

Insuficiencia renal

Aunque no se prevén cambios en la dosis, hay que tener precaución en pacientes con deterioro de la función renal (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Forma de administración

Por vía oral con un vaso de agua.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Se han notificado casos de diarrea asociada a Clostridium difficile (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la rifaximina. No se puede descartar la posible asociación entre el tratamiento con rifaximina con la DACD y la colitis pseudomembranosa (CPM).

Debido a la falta de datos y a la posibilidad de alteración grave de la flora intestinal con consecuencias desconocidas, no se recomienda la administración simultánea de rifaximina con otras rifamicinas.

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

Insuficiencia hepática: utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) y en pacientes con una puntuación en la escala MELD (del inglés, Model for End-Stage Liver Disease) de > 25 (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Debe tenerse precaución cuando sea necesario el uso concomitante de rifaximina y un inhibidor de la glicoproteína P como la ciclosporina (ver Interacciones con Medicamentos y Alimentos).

Se han notificado tanto casos 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 y a los que se les prescribió rifaximina. En caso de ser neceasaria la co-administración, 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 (ver Interacciones con Medicamentos y Alimentos).

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Las categorías de frecuencia se definen mediante la siguiente convención:

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).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se encuentran ordenadas de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la categoría de frecuencia.

Infecciones e infestaciones

Poco frecuente: Infección por Clostridium, infección del tracto urinario, candidiasis

Rara: Neumonía, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, rinitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuente: Anemia

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones anafilácticas, angioedemas, hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuente: Anorexia, hiperpotasemia

Rara: Deshidratación

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Depresión

Poco frecuente: Estado confusional, ansiedad, hipersomnia, insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Mareos, cefalea

Poco frecuente: Alteración del equilibrio, amnesia, convulsiones, trastornos de atención, hipoestesia, alteración de la memoria

Trastornos vasculares

Poco frecuente: Acaloramiento

Rara: Hipertensión, hipotensión

Frecuencia no conocida: Presíncope, síncope

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente: Disnea

Poco frecuente: Derrame pleural

Rara: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Dolor en la zona superior del abdomen, distensión abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, ascitis

Poco frecuente: Dolor abdominal, hemorragia de varices esofágicas, boca seca, molestias en el estómago

Rara: Estreñimiento

Trastornos Hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Anomalías en las pruebas de función hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: Erupción, prurito

Frecuencia no conocida: Dermatitis, eczema

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente: Espasmos musculares, artralgia

Poco frecuente: Mialgia

Rara: Dolor de espalda

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: Disuria, polaquiuria

Rara: Proteinuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuente: Edema periférico

Poco frecuente: Edema, pirexia

Rara: Astenia

Exploraciones complementarias

Frecuencia no conocida: Anomalías de la proporción normalizada internacional

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco frecuente: Caída

Rara: Contusiones, dolor asociado a procedimiento terapéutico

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@quimfa.com.py

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

No hay experiencia respecto a la administración de rifaximina en sujetos que estén tomando otro antibiótico de rifamicina para tratar una infección bacteriana sistémica.

La rifaximina no inhibe las principales enzimas del citocromo P450 (CYP) metabolizadoras de fármacos (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4). La rifaximina no induce al CYP1A2 ni al CYP 2B6 pero es un inductor débil de CYP3A4.

La rifaximina no afecta significativamente a la farmacocinética de los sustratos del CYP3A4; sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática no se puede descartar que la rifaximina pueda disminuir la exposición de los sustratos del CYP3A4 administrados de forma concomitante (p. ej., warfarina, antiepilépticos, antiarrítmicos, anticonceptivos orales), debido a la mayor exposición sistémica en relación con 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 y a los que se les prescribió rifaximina. En caso de ser neceasaria la co-administración, la relación normalizada internacional debe ser estrechamente monitorizada con la adición o retirada de rifaximina. Puede ser necesario el ajuste de dosis de anticoagulantes orales.

La rifaximina es un sustrato moderado de glucoproteína P (P-gp) y es metabolizada por el CYP3A4. Se desconoce si los medicamentos concomitantes que inhiben el CYP3A4 pueden hacer aumentar la exposición sistémica de la rifaximina.

La administración concomitante en sujetos sanos de una dosis única de ciclosporina (600 mg), un potente inhibidor de la P-glicoproteína, con una dosis única de rifaximina (550 mg) da lugar a un incremento de 83 y 124 veces en el Cmax y AUC∞ promedio de rifaximina. Se desconoce la importancia clínica de este aumento en la exposición sistémica.

Según bibliografía consultada, la posibilidad de que se produzcan interacciones entre medicamentos a nivel de los sistemas transportadores se ha evaluado in vitro, y estos estudios indican que es poco probable que se produzca una interacción clínica entre la rifaximina y otros compuestos que experimentan una salida a través de la P-gp y otras proteínas de transporte (MRP2, MRP4, BCRP y BSEP).

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se ha notificado ningún caso de sobredosis.

En pacientes que padecen diarrea del viajero, se han tolerado dosis de hasta

1.800 mg/día sin ningún signo clínico grave. Incluso en sujetos con una flora bacteriana normal, la rifaximina en dosis de hasta 2.400 mg/día durante 7 días no causa ningún síntoma clínico importante relacionado con la dosis elevada.

En caso de sobredosis accidental, se aconseja tratamiento sintomático y medidas de soporte.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIONES DE USO:

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/metabolitos se excreta en la leche materna.

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

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.

Fertilidad

Se desconoce los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se han notificado casos de mareo. Sin embargo, la influencia de la rifaximina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura entre 15º y 30º C.

PRESENTACIÓN:

Caja conteniendo 20 comprimidos recubiertos.

Paquete de 100 cajas conteniendo 20 comprimidos recubiertos (Presentación Hospitalaria).

Este medicamento debe ser utilizado únicamente por prescripción médica y no podrá repetirse sin nueva indicación del facultativo.

En caso de uso de este medicamento sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma este producto sin consultar a su médico.

Director Técnico: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Profesional Nº.: 4.142

Autorizado por DINAVISA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS