

FICHA TÉCNICA

I. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Normix 200 mg Tabletas Recubiertas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada Tableta Recubierta contiene:

Rifaximina α 200mg.

Excipientes c.s.p.....1 Tableta Recubierta

Excipientes:

Glicolato sódico de almidón tipo A, Diestearato de glicerol, Sílice coloidal anhidra, Talco, Celulosa Microcristalina, Opadry OY-S-34907, Agua Purificada.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 Indicaciones terapéuticas

- Infecciones intestinales agudas y crónicas apoyadas por bacterias grampositivas y gramnegativas; síndromes diarreicos.
- Diarrea debido a un equilibrio alterado de la flora microbiana intestinal (diarrea de verano, diarrea del viajero, enterocolitis).
- Profilaxis pre y postoperatoria de complicaciones infecciosas en cirugía del tracto gastrointestinal.
- Coadyuvante en el tratamiento de la hiperamonemia

3.2 Posología y forma de administración.

Tratamiento antidiarreico

Dosis recomendada:

- Adultos y niños mayores de 12 años: 1 tableta de 200 mg (equivalente a 200 mg de rifaximina) cada 6 horas;

Tratamiento pre y postoperatorio

Dosis recomendada:

- Adultos y niños mayores de 12 años: 2 tabletas de 200 mg (equivalente a 400 mg de rifaximina) cada 12 horas;

Tratamiento adyuvante de la hiperamonemia

Dosis recomendada:

- Adultos y niños mayores de 12 años: 2 tabletas de 200 mg (equivalente a 400 mg de rifaximina) cada 8 horas;

El medicamento puede administrarse con o sin alimentos.

Según el médico, la dosis puede variar en cantidad y frecuencia.

A menos que de otro modo la prescripción médica, el tratamiento no tiene que exceder de 7 días.

Población de edad avanzada

La farmacocinética de la rifaximina no se ha estudiado en sujetos de edad avanzada, sin embargo, no son necesarios ajustes de dosis porque los datos de seguridad y eficacia de Normix no mostraron diferencias entre la población de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia hepática

No son necesarios ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 3.4 y 4.2).

Insuficiencia renal

Aunque no se anticipa ninguna modificación de la dosis, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Población pediátrica

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

Los datos disponibles actualmente se describen en la sección 4.1, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

- Tabletas Recubiertas para vía oral, con un vaso de agua

3.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a las rifamicinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1 Casos de obstrucción intestinal, incluso lesiones ulcerativas parciales o graves del intestino.

La rifaximina no debe usarse en pacientes con diarrea complicada por fiebre o sangre en las heces.

3.4 Advertencias y precauciones especiales de uso.

Los datos clínicos han demostrado que la rifaximina no es efectiva en el tratamiento de infecciones intestinales causadas por patógenos intestinales invasivos como *Campylobacter jejuni* spp, *Salmonella* spp y *Shigella* spp que normalmente causan diarrea, fiebre, sangre en las heces y alta frecuencia de evacuación.

El tratamiento debe suspenderse si los síntomas empeoran o persisten durante más de 48 horas y se debe considerar la terapia con antibióticos alternativos.

Se han notificado casos de diarrea asociada con *Clostridium difficile* (CDAD) con el uso de la mayoría de los antibióticos, incluida la rifaximina. No se puede excluir una posible asociación del tratamiento con rifaximina con CDAD o colitis pseudomembranosa.

Insuficiencia hepática: aunque no se esperan ajustes de dosis, usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Se recomienda precaución si se requiere el uso simultáneo de rifaximina y un inhibidor de la glicoproteína P, como la ciclosporina (ver sección 3.5).

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

Tanto los aumentos como las disminuciones en los valores internacionales de la razón normalizada de INR (en algunos casos asociados con hemorragias) se han reportado en pacientes con warfarina que toman rifaximina. Si es necesaria la administración conjunta, el INR se debe controlar cuidadosamente cuando se inicia o se suspende el tratamiento con rifaximina.

Puede ser necesario ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación (ver sección 3.5).

3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

No hay experiencia en la administración de rifaximina a sujetos que reciben otro agente antibacteriano a base de rifamicina para el tratamiento de una infección bacteriana sistémica.

Los datos *in vitro* demuestran que la rifaximina no inhibe las isoenzimas del principal citocromo P-450 (CYP) responsable del metabolismo del fármaco (CYPs1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4). En los estudios de Inducción *in vitro*, no se encontró que la rifaximina sea un inductor de CYP1A2 y CYP2B6, sino un inductor débil de CYP3A4.

En sujetos sanos, los estudios clínicos de interacción farmacológica han demostrado que la rifaximina no altera significativamente la farmacocinética de los sustratos del CYP3A4. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática no se puede excluir que la rifaximina, debido a la mayor exposición sistémica en comparación con sujetos sanos, pueda reducir la exposición a sustratos de CYP3A4 (por ejemplo, warfarina, antiepilépticos, antiarrítmicos, anticonceptivos orales) cuando se administra al mismo tiempo.

Se han informado aumentos y disminuciones en los valores de la razón internacional normalizada (INR) en pacientes tratados con warfarina que toman rifaximina. En caso de que sea necesaria la administración conjunta, el INR se debe controlar cuidadosamente cuando se inicia o se suspende el tratamiento con rifaximina. Pueden ser necesarios ajustes de dosis de anticoagulantes orales.

Un estudio *in vitro* mostró que la rifaximina es un sustrato moderado de la glicoproteína P (P-gp) y se metaboliza por CYP3A4. No se sabe si tomar fármacos inhibidores concomitantes de CYP3A4 podría aumentar la exposición sistémica a la rifaximina.

En sujetos sanos, la administración concomitante de una dosis única de ciclosporina.

(600 mg), un potente inhibidor de la glicoproteína P, con una dosis única de rifaximina (550 mg) resultó en aumentos de 83 y 124 veces el valor medio de la $C_{m\acute{a}x}$ de rifaximina y AUC_{∞} . Se desconoce la importancia clínica de este aumento en la exposición sistémica.

La posibilidad de interacciones con otras drogas a nivel de los sistemas transportadores ha sido evaluada *in vitro*. Estos estudios sugieren que la interacción clínica entre rifaximina y otros compuestos de flujo de salida a través de P-gp y otras proteínas de transporte (MRP2, MRP4, BCRP y BSEP) es poco probable.

Los pacientes deben tomar rifaximina al menos 2 horas después de administrar carbón activado.

3.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo

Los datos sobre el uso de rifaximina en mujeres embarazadas no están disponibles o son limitados.

Los estudios en animales muestran efectos transitorios sobre la dosificación y los cambios esqueléticos en el feto (ver sección 4.3).

La relevancia clínica de esta evidencia es desconocida.

Como precaución, no se recomienda el uso de rifaximina durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si la rifaximina y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para los lactantes amamantados.

Se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender / abstenerse de la terapia con rifaximina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la fertilidad masculina y femenina.

3.7 Efectos sobre la capacidad de la unidad de vehículos y uso de máquinas

Se han informado mareos o somnolencia en ensayos clínicos controlados. Sin embargo, la rifaximina tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3.8 Efectos indeseables

Ensayos clínicos

En el contexto de ensayos clínicos controlados doble ciego o estudios de farmacología clínica, se compararon los efectos de la rifaximina con placebo u otros antibióticos, para los cuales se dispone de datos cuantitativos de seguridad.

Nota: Muchas de las reacciones mencionados (en particular, aquellos GI) puede ser los mismos síntomas atribuidos a la condición de la base tratada y durante los estudios clínicos, que han sido reportados con una frecuencia similares en pacientes tratados con placebo.

Experiencia postcomercialización

Después de la comercialización del producto, se han informado otras reacciones adversas, cuya frecuencia se desconoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las categorías de frecuencia se definen en el acuerdo siguiente:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1 / 1,000$, $<1/100$); Raras ($\geq 1 / 10,000$ a $<1 / 1,000$); Muy raro ($<1 / 10,000$); No conocida (la frecuencia no puede ser definida sobre la base de los datos disponibles).

Clasificación para sistemas y órganos MedDRA	común	Poco común	raro	Desconocido
Infecciones e infestaciones.		Candidiasis, herpes simple,		Infección por Clostridios.
		nasofaringitis, faringitis, infecciones de la calle respiratorio superior		
Patologías de la sistema emolinfopoiético		Linfocitosis, monocitos, neutropenia.		Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones Anafilácticas, hipersensibilidad.
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Disminución del apetito, Deshidratación.		

Trastornos psiquiátricos		insomnio sueños anormales, depresión anímica, nerviosismo		
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza,	Migraña, hipoestesia, parestesia, dolor de cabeza sinusal, modorra		presincoales
Trastornos oculares		diplopía		
Trastornos del oído y del laberinto.		Vértigo, dolor de oídos		
Patologías cardíacas		palpitaciones		

Patologías vasculares		Aumentar de la presión arterial, sofocos		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.		Disnea, congestión nasal, garganta dolor seco, orofaríngeo, tos, secreción nasal		
Patologías gastrointestinales	El estreñimiento, dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, tenesmo rectal, urgencia para evacuar, vómitos	Ascitis, dispepsia, trastornos de la motilidad gastrointestinal, dolor abdominal superior, hematoquecia, heces mucosas, heces duras, labios secos, las patologías gusto.		
Patologías hepatobiliares		Aumento de aspartato aminotransferasa		Alteraciones de las pruebas de Función hepática

Trastornos de la piel y los tejidos. subcutáneo		Sarpullido, erupciones y quemaduras, quemadura solar 1		Edema angioneurótico, dermatitis, dermatitis exfoliativa, eccema, eritema púrpura, picazón, Urticaria.
Trastornos del sistema musculo esquelético y tisular conectivo		Dolor de espalda, debilidad músculo, espasmos musculares, dolor de cuello, mialgia		
Trastornos renales y urinarios.		Ematuria, glicosuria, pollachiuria, poliuria, proteinuria		
Patologías del aparato. reproductivo		Polimenorrea		
Patologías sistémicas e condiciones relacionadas con sitio de administración	Piressia	Condiciones asténicas, escalofríos, sudor frío, dolor e incomodidad, edema periférico, síntomas hiperhidrosis parecida a la gripe		
Pruebas de diagnóstico				Anomalías de la relación internacional normalizado (INR)

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

La presentación de informes de reacciones adversas sospechosas que se producen después de la aprobación de la medicina es importante, ya que permite el monitoreo relación beneficio / riesgo continua del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de informes en farmacovigilancia@minsa.gob.pe.

3.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos con pacientes con diarrea del viajero, dosis de hasta 1.800 mg / día han sido toleradas sin ningún síntomas clínicamente graves. Incluso en pacientes / sujetos con flora bacteriana normal, la rifaximina en dosis de hasta 2.400 mg / día durante 7 días no causó síntomas clínicos relevantes relacionados con la dosis alta.

En caso de sobredosis, se recomienda el tratamiento sintomático y la terapia de apoyo. En caso de ingestión reciente, el vaciado gástrico puede ser útil.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

La especialidad NORMIX contiene rifaximina [4-desoxi-4'-metil pirido (1', 2'- 1,2) imidazo (5,4-c) Rifamicina SV] en forma polimórfica alfa (α).

4.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antidiarreico, antiinflamatorio y antiinfeccioso intestinal, antibióticos.

Código ATC: A07AA11.

Mecanismo de acción

La rifaximina es un antibacteriano que pertenece a la clase de rifamicinas que forma un vínculo irreversible con la subunidad beta de la enzima ARN polimerasa dependiente del ADN de la bacteria y, por lo tanto, inhibe la síntesis del ARN bacteriano. La rifaximina tiene un amplio espectro antibacteriano frente a la mayoría parte de bacterias, gram-positivos y gram-negativa, aerobia y anaerobia.



Debido a la muy baja absorción del tracto gastrointestinal, La rifaximina en forma polimórfica α actúa localmente en la luz intestinal y no es efectiva contra los patógenos invasivos, incluso si estas bacterias son susceptibles in vitro.

Mecanismo de resistencia

El desarrollo de resistencia a la rifaximina está representado principalmente por una alteración cromosómica reversible en *un solo paso* en el gen *rpoB* que codifica la ARN polimerasa de la bacteria. La incidencia de subpoblaciones resistentes entre bacterias aisladas de pacientes con diarrea del viajero fue muy baja. Los estudios clínicos sobre los cambios en la sensibilidad de la flora intestinal en pacientes con diarrea del viajero no han revelado la aparición de

Microorganismos grampositivos resistentes a los medicamentos (p. ej., *enterococos*) y gramnegativos (*E. coli*) durante un ciclo de 3 días de tratamiento con rifaximina.

El desarrollo de resistencia en la flora bacteriana intestinal normal se ha estudiado con la administración repetida de altas dosis de rifaximina en voluntarios sanos y pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Se han desarrollado cepas resistentes a la rifaximina pero inestables, que no han colonizado el tracto gastrointestinal ni reemplazado a las cepas sensibles a la rifaximina. Con la interrupción del tratamiento, las cepas resistentes desaparecieron rápidamente.

Sobre clínica y experimental sugieren que el tratamiento con la rifaximina en pacientes con *Mycobacterium tuberculosis* y *Neisseria meningitidis* no selecciona resistentes a la rifampicina.

Sensibilidad

La rifaximina es un agente antibacteriano que no se absorbe. Las pruebas de susceptibilidad *in vitro* no se pueden usar para establecer de manera confiable la sensibilidad bacteriana o la resistencia a la rifaximina. Actualmente no hay suficientes datos disponibles para respaldar la definición de un *punto de corte* clínico para las pruebas de sensibilidad.

Debido a la absorción insignificante en el tracto gastrointestinal, la rifaximina no es clínicamente efectiva contra los patógenos invasivos, incluso si se ha encontrado que estas bacterias son sensibles *in vitro*.

Eficacia clínica

Los estudios clínicos en pacientes con la diarrea del viajero han demostrado la eficacia clínica de la rifaximina en contra ETEC (enterotoxigénica *E. coli*) y la CEAA (enteroagregativa *E. coli*). Estas bacterias son principalmente responsables de la diarrea del viajero de las personas que viajan en los países del Mediterráneo o regiones de tropical y subtropical.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia, seguridad y dosis de rifaximina en pacientes pediátricos menores de 12 años.

Una revisión de la literatura científica identificó 9 estudios de eficacia en la población pediátrica que incluyeron 371 niños, 233 de los cuales fueron tratados con rifaximina. La mayoría de los niños inscritos tenían más de 2 años. La característica común de todos los estudios fue la diarrea bacteriana (comprobada antes, durante o después del tratamiento).

Los datos (los estudios "*para si*" y un meta-análisis) mostró la existencia de una tendencia positiva en la demostración de la eficacia de la rifaximina en una condición particular (diarrea aguda - principalmente recurrente o recidivante - que usted sabe o está asumido para estar causada por bacterias no invasivas sensibles a la rifaximina, como *Escherichia coli*).

La dosis más utilizada en niños de 2 a 12 años en estos estudios limitados con pocos pacientes estuvo en el rango de 20-30 mg / kg / día en 2-4 administraciones.

4.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los estudios farmacocinéticos realizados en ratas, perros y humanos han demostrado que la rifaximina en forma polimórfica α se absorbe mal (menos del 1%) después de la administración oral. En estudios farmacocinéticos comparativos, se ha demostrado que la rifaximina en formas polimórficas distintas de la forma α tiene una absorción significativamente mayor. Los niveles plasmáticos de rifaximina después de la administración repetida de dosis terapéuticas a voluntarios sanos y pacientes con mucosa intestinal dañada (enfermedad inflamatoria intestinal) fueron insignificantes (menos de 10 mg / ml). Se ha observado un aumento clínicamente insignificante en la absorción sistémica de rifaximina después de su ingesta dentro de los 30 minutos de una comida rica en grasas.

Distribución

En humanos, la rifaximina tiene una unión moderada a las proteínas plasmáticas. In vivo, después de la administración de rifaximina, la unión media a las proteínas fue del 67,5% en sujetos sanos y del 62% en pacientes con insuficiencia hepática.

Biotransformación

El análisis de los extractos fecales mostró que la rifaximina está presente como una molécula intacta, lo que significa que no se degrada ni metaboliza durante el paso al tracto gastrointestinal.

Un estudio con rifaximina radiomarcada demostró una recuperación urinaria de rifaximina igual al 0.025% de la dosis administrada, mientras que <0.01% de la dosis se recuperó en forma de 25-desacetil-rifaximina, el único metabolito identificado en humanos.

Eliminación

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

Linealidad / No linealidad

En humanos, el porcentaje y el grado de exposición sistémica a la rifaximina se caracterizan por una cinética no lineal (dependiente de la dosis), consistente con la posibilidad de absorción limitada por el porcentaje de disolución.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de rifaximina en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Los datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática han mostrado una exposición sistémica más alta que la observada en sujetos sanos. El aumento de la exposición sistémica a la rifaximina en sujetos con insuficiencia hepática debe

interpretarse a la luz de la acción local de la rifaximina en el tracto gastrointestinal y su baja biodisponibilidad sistémica, así como sobre la base de los datos de seguridad disponibles en sujetos con cirrosis. Por lo tanto, dado que la rifaximina tiene acción local, no se recomienda ajustar la dosis.

Población pediátrica

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

4.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de *farmacología de seguridad*, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En un estudio sobre el desarrollo embrionario en ratas, se observó un retraso leve y transitorio en la osificación a la dosis de 300 mg / kg / día que no comprometió el desarrollo normal de la descendencia. En conejos, después de la administración oral de rifaximina durante la gestación, se encontró un aumento en la incidencia de cambios esqueléticos. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

5. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

5.1 Lista de excipientes

Glicolato sódico de almidón tipo A
Diestearato de glicerol
Sílice coloidal anhidra
Talco
Celulosa Microcristalina
Opadry OY-S-34907
Agua Purificada

5.2 Incompatibilidades

No relevante

5.3 Período de validez.

36 Meses

5.4 Precauciones especiales de conservación.

El medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

5.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

El medicamento no utilizado y los residuos derivados de él deben eliminarse de conformidad con las normativas locales vigentes.

5.6 Condiciones de Almacenamiento

Almacénese a temperatura no mayor de 30°C.

Fabricado por: Elaborado por Alfasigma S.p.A. Italia

Importado por: Farmakonsuma S.A. - Perú

