

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TIXTELLER 550 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 550 mg de rifaximina.

Excipientes:

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, ovalados, biconvexos y de color rosa, de 10 mm x 19 mm, con "RX" grabado en un lado.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

TIXTELLER está indicado para la reducción de recidivas de episodios de encefalopatía hepática manifiesta en pacientes ≥ 18 años de edad (ver sección 5.1).

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### 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 las secciones 4.4, 5.1 y 5.2).

En el estudio pivotal, el 91 % de los pacientes estuvieron utilizando lactulosa simultáneamente (ver también sección 5.1).

TIXTELLER puede administrarse con o sin alimentos.

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de TIXTELLER 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 TIXTELLER no mostraron diferencias entre los ancianos y los pacientes más jóvenes.

##### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

##### *Insuficiencia renal*

Aunque no se prevén cambios en la dosis, hay que tener precaución en pacientes con deterioro de la función renal (ver sección 5.2).

#### Forma de administración

Por vía oral con un vaso de agua.

#### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a la rifaximina, derivados de la rifamicina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Casos de oclusión intestinal.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### **Reacciones cutáneas graves**

Se han notificado (con frecuencia desconocida) reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, en asociación con el tratamiento con rifaximina.

En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas y vigilados estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, se debe retirar inmediatamente la rifaximina y considerar un tratamiento alternativo (según proceda). Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o NET con el uso de rifaximina, el tratamiento con rifaximina no debe reiniciarse en este paciente en ningún momento.

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 sección 5.2).

Debe tenerse precaución cuando sea necesario el uso concomitante de rifaximina y un inhibidor de la glicoproteína P como la ciclosporina (ver sección 4.5).

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 necesaria 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 sección 4.5).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Los datos *in vitro* muestran que la rifaximina no inhibió las principales enzimas del citocromo P450 (CYP) metabolizadoras de fármacos (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4). En los estudios de inducción *in vitro*, la rifaximina no indujo al CYP1A2 ni al CYP 2B6 pero fue un inductor débil de CYP3A4.

En sujetos sanos, los estudios clínicos sobre la interacción del medicamento demostraron que la rifaximina no afectó significativamente a la farmacocinética de los sustratos del CYP3A4; sin embargo, en los 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, antiepilepticos, 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 necesaria 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.

Un estudio *in vitro* indicó que 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) dio lugar a un incremento de 83 y 124 veces en el Cmax y AUC $\infty$  promedio de rifaximina. Se desconoce la importancia clínica de este aumento en la exposición sistémica.

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).

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

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

Los estudios realizados en animales han mostrado efectos pasajeros sobre la osificación y variaciones óseas en el feto (ver sección 5.3).

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

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad masculina y femenina.

## **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Se han notificado casos de mareos en estudios clínicos controlados. Sin embargo, la influencia de la rifaximina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante.

## **4.8. Reacciones adversas**

**Resumen del perfil de seguridad:**

Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves (SCAR), incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), en asociación con el tratamiento con rifaximina (ver sección 4.4).

**Ensayos clínicos:**

La seguridad de la rifaximina en pacientes en remisión de encefalopatía hepática (EH) se evaluó en dos estudios, un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (RFHE3001) y un estudio abierto, a largo plazo (RFHE3002).

En el estudio RFHE3001 se compararon 140 pacientes tratados con rifaximina (dosis de 550 mg dos veces al día durante 6 meses) con 159 pacientes tratados con placebo, mientras que en el estudio RFHE3002 se trataron 322 pacientes, 152 de los cuales eran del estudio RFHE3001, con 550 mg de rifaximina dos veces al día durante 12 meses (66 % de los pacientes) y durante 24 meses (39 % de los pacientes), durante una exposición media de 512,5 días.

Además, en tres estudios de apoyo se trataron 152 pacientes con EH con distintas dosis de rifaximina desde 600 mg hasta 2.400 mg al día durante un máximo de 14 días.

En la siguiente tabla se presentan todas las reacciones adversas que se produjeron en pacientes tratados con rifaximina con una incidencia de  $\geq 5\%$  y con una incidencia superior ( $\geq 1\%$ ) que en los pacientes tratados con placebo en el estudio RFHE3001.

**Tabla 1:** Reacciones adversas que se produjeron en el  $\geq 5\%$  de los pacientes que recibieron rifaximina y con una incidencia superior que el placebo en el estudio RFHE3001.

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Acontecimiento	Placebo N = 159		Rifaximina N = 140	
		n	%	n	%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	6	3,8	11	7,9
Trastornos gastrointestinales	Ascitis	15	9,4	16	11,4
	Náuseas	21	13,2	20	14,3
	Dolor en la zona superior del abdomen	8	5,0	9	6,4
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	13	8,2	21	15,0
	Pirexia	5	3,1	9	6,4
Trastornos muscuoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	11	6,9	13	9,3
	Artralgia	4	2,5	9	6,4
Trastornos del sistema	Mareos	13	8,2	18	12,9

<b>nerviosos</b>					
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Depresión	8	5,0	10	7,1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Disnea	7	4,4	9	6,4
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Prurito	10	6,3	13	9,3
	Erupción	6	3,8	7	5,0

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en el estudio controlado con placebo RFHE3001 y en el estudio a largo plazo RFHE3002 y de la experiencia post-comercialización, ordenadas de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la categoría de frecuencia.

Las categorías de frecuencia se definen mediante la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ); Raras ( $\geq 1/10.000$  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.

**Tabla 2:** Reacciones adversas ordenadas de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la categoría de frecuencia.

<b>Clasificación de órganos del sistemas MedDRA</b>	<b>Frecuente</b>	<b>Poco frecuente</b>	<b>Rara</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Infección por Clostridium, infección del tracto urinario, candidiasis	Neumonía, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, rinitis	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		Anemia		Trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				Reacciones anafilácticas, angiodemas, hipersensibilidad
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Anorexia, hiperpotasemia	Deshidratación	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Depresión	Estado confusional, ansiedad, hipersomnia, insomnio		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareos, cefalea	Alteración del equilibrio, amnesia, convulsiones, trastornos de atención, hipoestesia,		

		alteración de la memoria		
<b>Trastornos vasculares</b>		Acaloramiento	Hipertensión, hipotensión	Presíncope, síncope
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Disnea	Derrame pleural	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor en la zona superior del abdomen, distensión abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, ascitis	Dolor abdominal, hemorragia de varices esofágicas, boca seca, molestias en el estómago	Estreñimiento	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				Anomalías en las pruebas de función hepática
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Erupción, prurito			Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) Dermatitis, eczema
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Espasmos musculares, artralgia	Mialgia	Dolor de espalda	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Disuria, polaquiuria	Proteinuria	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Edema periférico	Edema, pirexia	Astenia	
<b>Exploraciones complementarias</b>				Anomalías de la proporción normalizada internacional
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		Caída	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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

## 4.9. Sobredosis

No se ha notificado ningún caso de sobredosis.

En los ensayos clínicos con pacientes que padecen diarrea del viajero, se han tolerado dosis de hasta 1.800 mg/día sin ningún signo clínico grave. Incluso en pacientes/sujetos con una flora bacteriana normal, la rifaximina en dosis de hasta 2.400 mg/día durante 7 días no causó ningún síntoma clínico importante relacionado con la dosis elevada.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

TIXTELLER contiene rifaximina (4-desoxi-4'-metilpirido (1',2'-1,2) imidazo (5,4-c) rifamicina SV) en su forma polimorfa alfa ( $\alpha$ ).

### 5.1. 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.

#### Efectos farmacodinámicos

##### 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.

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

Los datos experimentales y clínicos indican que el tratamiento con rifaximina de pacientes portadores de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* o *Neisseria meningitidis* no seleccionará 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*.

### Eficacia clínica y seguridad

#### Eficacia clínica

La eficacia y la seguridad de rifaximina 550 mg dos veces al día en pacientes adultos en remisión de EH, se evaluó en un estudio pivotal de fase 3, de 6 meses de duración, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (RFHE3001).

Doscientos noventa y nueve (299) sujetos fueron asignados al azar al tratamiento con rifaximina 550 mg dos veces al día ( $n = 140$ ), o con placebo ( $n = 159$ ) durante 6 meses. En el estudio pivotal, el 91% de los sujetos en ambos grupos recibieron lactulosa simultáneamente. No se inscribió a ningún paciente con una puntuación en la escala MELD de  $> 25$ .

El criterio principal de valoración fue el tiempo hasta la primera recaída del episodio de EH manifiesta, y los pacientes fueron retirados después de una recaída del episodio de EH manifiesta. Un episodio de EH manifiesta se definió como un marcado deterioro de la función neurológica y un aumento de la puntuación Conn hasta un grado  $\geq 2$ . En los pacientes con una puntuación Conn inicial de 0, un episodio de EH manifiesta se definió como un aumento de la puntuación Conn de 1 y un grado de asterixis de 1.

Treinta y uno (31) de 140 sujetos (22 %) del grupo de rifaximina y 73 de 159 sujetos (46 %) del grupo placebo sufrieron una recaída del episodio de EH manifiesta durante el período de 6 meses. La rifaximina redujo el riesgo de recaída del episodio de EH en un 58 % ( $p < 0,0001$ ) y el riesgo de hospitalizaciones relacionadas con la EH en un 50 % ( $p < 0,013$ ) en comparación con el placebo.

La seguridad y tolerabilidad a largo plazo de la rifaximina 550 mg administrada dos veces al día durante al menos 24 meses se evaluó en 322 sujetos en remisión de EH en el estudio RFHE3002. Ciento cincuenta y dos (152) sujetos procedían del estudio RFHE3001 (70 del grupo de rifaximina y 82 del placebo), y 170 sujetos eran nuevos. Al 88 % de los pacientes se les administró lactulosa simultáneamente.

El tratamiento con rifaximina durante períodos de hasta 24 meses (estudio de extensión abierto RFHE3002) no tuvo como resultado ninguna pérdida de efecto respecto a la protección contra recaídas de episodios de EH manifiesta y la reducción de los casos de hospitalización. El análisis del tiempo hasta la primera recaída del episodio de EH manifiesta mostró el mantenimiento a largo plazo de la remisión en ambos grupos de pacientes, los nuevos y los que seguían tomando rifaximina.

La terapia combinada con rifaximina y lactulosa mostró una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad en pacientes con EH en comparación con lactulosa sola en una revisión sistemática y metanálisis de cuatro estudios aleatorizados y tres estudios observacionales en los que participaron 1.822 pacientes (diferencia de riesgo (DR) -0,11, IC 95% -0,19 a -0,03,  $P = 0,009$ ). Análisis de sensibilidad adicionales confirmaron estos resultados. En particular, un análisis agrupado de dos ensayos aleatorizados, incluyendo 320 pacientes tratados durante hasta 10 días y con seguimiento durante la hospitalización, demostró una disminución estadísticamente significativa de la mortalidad (DR -0,22; IC 95% -0,33 a -0,12;  $P < 0,0001$ ).

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

Los estudios farmacocinéticos en ratas, perros y seres humanos demostraron que tras la administración por vía oral, la rifaximina en la forma polimorfa  $\alpha$  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 EH, la administración de rifaximina 550 mg dos veces al día puso de manifiesto una exposición media de la rifaximina aproximadamente 12 veces mayor que la que se observó en voluntarios sanos que siguieron la misma pauta posológica. Se observó un aumento clínicamente irrelevante de la absorción sistémica de la rifaximina cuando se administró en los 30 minutos posteriores a un desayuno rico en grasas.

### Distribución

La rifaximina se une moderadamente a las proteínas plasmáticas humanas. *In vivo*, la tasa media de unión a las proteínas plasmáticas fue del 67,5 % en sujetos sanos y del 62 % en pacientes con insuficiencia hepática cuando se administró rifaximina 550 mg.

### Metabolismo o Biotransformación

Los análisis de los extractos fecales demostraron que la rifaximina se encuentra en forma de molécula intacta, lo que implica que ni se degrada ni se metaboliza durante su paso por el tracto gastrointestinal.

En un estudio en el que se utilizó 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 en el que se utilizó 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 parecieron 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(s)

### **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 mostraron una exposición sistémica mayor que la observada en sujetos sanos. La exposición sistémica de la rifaximina fue, 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. La población estudiada tanto en relación con la reducción de recidivas de episodios de encefalopatía hepática (EH) como en relación con el tratamiento urgente de la EH incluía pacientes  $\geq 18$  de edad.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios 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 de desarrollo embriofetal en ratas, se observó un ligero retraso pasajero en la osificación que no afectó al desarrollo normal de la descendencia en dosis de 300 mg/kg/día (2,7 veces la dosis clínica propuesta para la encefalopatía hepática, ajustada según la superficie corporal). En los conejos, tras la administración por vía oral de rifaximina durante la gestación, se observó un aumento de la incidencia de variaciones óseas (a dosis similares a las propuestas clínicamente para la encefalopatía hepática). Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Carboximetilalmidón sódico tipo A (de patata)  
Diestearato de glicerol  
Sílice coloidal anhidra  
Talco  
Celulosa microcristalina

#### Película protectora (opadry oy-s-34907):

Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Edetato disódico  
Propilenglicol  
Óxido rojo de hierro (E172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres de PVC-PE-PVDC/Aluminio en cajas de 14, 28, 42, 56 o 98 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Alfasigma España, S.L.  
C/ Aribau 195, 4º  
08021 Barcelona. España.

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

77.626

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 13 de Junio 2013

Fecha de la última renovación: 29 de Noviembre 2017

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

15/04/2024