

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Los siguientes aspectos destacados no contienen toda la información necesaria para usar XIFAXAN de manera segura y eficaz. Consulte la información completa de prescripción sobre XIFAXAN.

Comprimidos XIFAXAN® (rifaximina) para uso oral  
Aprobación inicial en EE. UU.: 2004

A fin de reducir el desarrollo de bacterias farmacorresistentes y mantener la eficacia de XIFAXAN y otros fármacos antibacterianos, XIFAXAN se debe usar únicamente para tratar o prevenir infecciones para las que haya pruebas o una fuerte sospecha de que son bacterianas.

### INDICACIONES Y USO

XIFAXAN es un antibacteriano de rifamicina indicado para:

- El tratamiento de la diarrea del viajero (DV) causada por cepas no invasivas de *Escherichia coli* en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años de edad (1.1)
- La reducción del riesgo de recurrencia de la encefalopatía hepática (EH) manifiesta en adultos (1.2)
- El tratamiento del síndrome del intestino irritable con diarrea (SII-D) en adultos (1.3)

### Limitaciones de uso

- DV: No debe usarse en pacientes con diarrea complicada con fiebre o sangre en las heces o diarrea debida a patógenos diferentes a *Escherichia coli* (1.1, 5.1)

### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Afección	Esquema posológico recomendado
DV (2.1)	Un comprimido de 200 mg 3 veces al día durante 3 días
EH (2.2)	Un comprimido de 550 mg 2 veces al día
SII-D (2.3)	Un comprimido de 550 mg 3 veces al día durante 14 días. En caso de recurrencia, se puede repetir el tratamiento hasta 2 veces con el mismo esquema.

- XIFAXAN se puede tomar con o sin alimentos (2.4)

### FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos de 200 mg y 550 mg (3)

### CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de hipersensibilidad a la rifaximina, a fármacos antimicrobianos de rifamicina o a cualquiera de los componentes de XIFAXAN (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Diarrea del viajero no causada por *E. coli*: XIFAXAN no fue eficaz en casos de diarrea complicada con fiebre o sangre en las heces y/o de diarrea debida a patógenos diferentes a *E. coli*. Si los síntomas de la diarrea empeoran o persisten por más de 24 a 48 horas, suspenda XIFAXAN y considere antibióticos alternativos (5.1)
- Diarrea asociada a *Clostridium difficile*: Realice una evaluación si la diarrea se produce después del tratamiento o no mejora o empeora durante el tratamiento (5.2)
- Disfunción hepática: Se debe administrar con precaución en pacientes que tengan disfunción hepática grave (estadio C según Child-Pugh) (5.4, 8.7)
- Inhibidores de la glicoproteína-p (P-gp) concomitantes (p. ej., ciclosporina): Se debe proceder con precaución cuando se requiera el uso concomitante de XIFAXAN y de un inhibidor de la glicoproteína-p (5.5, 7.1)

### REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas más frecuentes:

- DV (≥2%): Dolor de cabeza (6.1)
- EH (≥10%): Edema periférico, náuseas, mareo, fatiga y ascitis (6.1)
- SII-D (≥2%): Aumento de ALT, náuseas (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Salix Pharmaceuticals llamando al 1-800-321-4576 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Warfarina: Controle el coeficiente internacional normalizado (INR) y el tiempo de protrombina. Puede ser necesario un ajuste en la dosis de warfarina para mantener los valores ideales del INR. (7.2)

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo: Puede causar daño fetal (8.1)

Consulte la sección 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES.

Revisado: 10/2020

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDOS\*

### 1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Diarrea del viajero
- 1.2 Encefalopatía hepática
- 1.3 Síndrome del intestino irritable con diarrea

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Posología para la diarrea del viajero
- 2.2 Posología para la encefalopatía hepática
- 2.3 Posología para el síndrome del intestino irritable con diarrea
- 2.4 Administración

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Diarrea del viajero no causada por *Escherichia coli*
- 5.2 Diarrea asociada a *Clostridium difficile*
- 5.3 Desarrollo de bacterias farmacorresistentes
- 5.4 Disfunción hepática grave (estadio C de Child-Pugh)
- 5.5 Uso concomitante de inhibidores de la glicoproteína-p

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posventa

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Inhibidores de la glicoproteína-p
- 7.2 Warfarina
- 7.3 Sustratos de la CYP3A4

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Disfunción renal
- 8.7 Disfunción hepática

### 10 SOBREDOSIS

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.3 Farmacocinética
- 12.4 Microbiología

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogenia, mutagenia, afectación de la fertilidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Diarrea del viajero
- 14.2 Encefalopatía hepática
- 14.3 Síndrome del intestino irritable con diarrea

### 16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

\* No se enumeran las secciones o subsecciones que se han omitido de la información completa de prescripción.

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

### 1 INDICACIONES Y USO

A fin de reducir el desarrollo de bacterias farmacorresistentes y mantener la eficacia de XIFAXAN y otros fármacos antibacterianos, el uso terapéutico de XIFAXAN en infecciones debe reservarse exclusivamente para tratar o prevenir infecciones para las que haya pruebas o una fuerte sospecha de ser causadas por bacterias susceptibles. Cuando se disponga de cultivos y de información sobre susceptibilidad, estos deben ser considerados al seleccionar o modificar el tratamiento antibacteriano. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad podrán contribuir a la selección empírica del tratamiento.

#### 1.1 Diarrea del viajero

XIFAXAN está indicado para el tratamiento de la diarrea del viajero (DV) causada por cepas no invasivas de *Escherichia coli* en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años de edad.

#### Limitaciones de uso

XIFAXAN no debe usarse en pacientes con diarrea complicada con fiebre o sangre en las heces, o con diarrea debida a patógenos diferentes de *Escherichia coli* [consulte Advertencias y precauciones (5.1), Farmacología clínica (12.4), Estudios clínicos (14.1)].

#### 1.2 Encefalopatía hepática

XIFAXAN está indicado para la reducción del riesgo de recurrencia de la encefalopatía hepática (EH) manifiesta en adultos.

En los ensayos de XIFAXAN sobre la EH, el 91 % de los pacientes estaban recibiendo lactulosa de manera concomitante. No se pudieron determinar las diferencias en el efecto del tratamiento en los pacientes que no recibían lactulosa de manera concomitante.

XIFAXAN no se ha estudiado en pacientes con puntuaciones >25 en el MELD (Modelo para la enfermedad hepática terminal), y solo el 8.6 % de los pacientes del ensayo controlado tenían puntuaciones superiores a 19 en el MELD. En pacientes con disfunción hepática más grave se produce una mayor exposición sistémica [consulte Advertencias y precauciones (5.4), Uso en poblaciones específicas (8.7), Farmacología clínica (12.3)].

#### 1.3 Síndrome del intestino irritable con diarrea

XIFAXAN está indicado para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con diarrea (SII-D) en adultos.

## 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Posología para la diarrea del viajero

La dosis recomendada de XIFAXAN es un comprimido de 200 mg por vía oral tres veces al día durante 3 días.

### 2.2 Posología para la encefalopatía hepática

La dosis recomendada de XIFAXAN es un comprimido de 550 mg por vía oral dos veces al día.

### 2.3 Posología para el síndrome del intestino irritable con diarrea

La dosis recomendada de XIFAXAN es un comprimido de 550 mg por vía oral tres veces al día durante 14 días. En caso de recurrencia de los síntomas, se puede repetir el tratamiento hasta 2 veces con el mismo esquema posológico.

### 2.4 Administración

XIFAXAN se puede tomar con o sin alimentos [consulte Farmacología clínica (12.3)].

## 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

XIFAXAN es un comprimido biconvexo de color rosa y está disponible en las siguientes concentraciones:

- 200 mg: un comprimido redondo grabado con "Sx" en un lado y liso del otro.
- 550 mg: un comprimido oval grabado con "rxf" en un lado y liso del otro.

## 4 CONTRAINDICACIONES

XIFAXAN está contraindicado en pacientes que tengan hipersensibilidad a la rifaximina, a cualquiera de los fármacos antimicrobianos de rifamicina o a cualquiera de los componentes de XIFAXAN. Entre las reacciones de hipersensibilidad han figurado dermatitis exfoliativa, edema angioneurótico y anafilaxia [consulte Reacciones adversas (6.2)].

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Diarrea del viajero no causada por *Escherichia coli*

XIFAXAN no fue eficaz en pacientes con diarrea complicada con fiebre o sangre en las heces, y/o con diarrea debida a patógenos diferentes de *Escherichia coli*.

Si los síntomas de la diarrea empeoran o persisten por más de 24 a 48 horas, se debe suspender XIFAXAN y considerar un tratamiento antibiótico alternativo.

XIFAXAN no es eficaz en casos de diarrea del viajero debida a *Campylobacter jejuni*. No se ha comprobado la eficacia de XIFAXAN en la diarrea del viajero causada por *Shigella* spp. y *Salmonella* spp. XIFAXAN no se debe usar en pacientes en quienes se pueda sospechar que los patógenos causales sean *Campylobacter jejuni*, *Shigella* spp. o *Salmonella* spp. [consulte Indicaciones y usos (1.1)].

### 5.2 Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se ha notificado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los fármacos antibacterianos, incluido XIFAXAN, y su intensidad puede variar entre diarrea leve hasta colitis mortal. El tratamiento con fármacos antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que puede ocasionar 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 hipertoxinas aumentan la morbimortalidad ya que estas infecciones pueden ser refractarias al tratamiento antimicrobiano y podrían requerir la colectomía. Se debe considerar DACD en todos los pacientes que presenten diarrea tras el tratamiento antibiótico. Se requiere realizar una minuciosa anamnesis ya que se ha comunicado DACD más de dos meses después de la administración de fármacos antibacterianos.

Si se sospecha o confirma la DACD, puede que haya que suspender los tratamientos antibióticos en curso no dirigidos a combatir *C. difficile*. Se deberá instituir un manejo adecuado con fluidos y electrolitos, una suplementación proteica, un tratamiento antibiótico de *C. difficile* y una evaluación quirúrgica, según las indicaciones clínicas.

### 5.3 Desarrollo de bacterias farmacoresistentes

En ausencia de certeza o de una sólida sospecha de infección bacteriana o de una indicación profiláctica, recetar XIFAXAN para la diarrea del viajero probablemente no beneficiará al paciente y en cambio aumentará el riesgo de desarrollo de bacterias farmacoresistentes.

### 5.4 Disfunción hepática grave (estadio C de Child-Pugh)

En pacientes con disfunción hepática grave se produce una mayor exposición sistémica. Los ensayos clínicos se limitaron a pacientes con puntuaciones <25 en el MELD. Por tanto, se debe proceder con precaución al administrar XIFAXAN a pacientes con disfunción hepática grave (estadio C de Child-Pugh) [consulte Uso en poblaciones específicas (8.7), Estudios clínicos (14.2)].

### 5.5 Uso concomitante de inhibidores de la glicoproteína-p

La administración concomitante de XIFAXAN con fármacos inhibidores de la glicoproteína-p puede aumentar de manera considerable la exposición sistémica a la rifaximina. Se debe proceder con precaución cuando se requiera el uso concomitante de XIFAXAN y de un inhibidor de la glicoproteína-p, como la ciclosporina. En pacientes con disfunción hepática, el potencial efecto aditivo del metabolismo reducido y el uso concomitante de inhibidores de la glicoproteína-p podría aumentar aún más la exposición sistémica a la rifaximina [consulte Interacciones farmacológicas (7.1), Farmacología clínica (12.3)].

## 6 REACCIONES ADVERSAS

En el prospecto se describen las siguientes reacciones adversas de importancia clínica:

- Diarrea asociada a *Clostridium difficile* [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones sumamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse de manera directa con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

### Diarrea del viajero

La seguridad de XIFAXAN 200 mg tomado tres veces al día en pacientes con diarrea del viajero se evaluó en 320 pacientes en dos ensayos clínicos controlados con placebo, en los que el 95 % de los pacientes recibieron tratamiento con XIFAXAN durante tres o cuatro días. La población estudiada tenía una media de edad de 31.3 (18-79) años; aproximadamente el 3 % tenía ≥65 años, el 53 % eran hombres, el 84 % eran blancos y el 11 % eran hispanos.

El 0.4 % de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la suspensión fueron pérdida del sentido del gusto, disentería, disminución del peso, anorexia, náuseas e irritación del conducto nasal.

En los dos ensayos de DV controlados con placebo, la reacción adversa que se presentó con una frecuencia ≥2 % en los pacientes tratados con XIFAXAN (n = 320) y a una tasa mayor que con el placebo (n = 228) fue:

- dolor de cabeza (10 % XIFAXAN, 9 % placebo)

### Encefalopatía hepática

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a XIFAXAN en 348 pacientes, incluidos 265 expuestos durante 6 meses y 202 expuestos durante más de un año (la exposición media fue de 364 días). Se evaluó la seguridad de XIFAXAN 550 mg tomado dos veces al día para reducir el riesgo de recurrencia de la encefalopatía hepática manifiesta en pacientes adultos en un ensayo clínico controlado con placebo de 6 meses (n = 140) y en un estudio de seguimiento a largo plazo (n = 280). La población estudiada tenía una media de edad de 56 (rango: 21 a 82) años; aproximadamente el 20 % de los pacientes tenía ≥65 años, el 61 % eran hombres, el 86 % eran blancos y el 4 % eran negros. El 91 % de los pacientes del ensayo estaban tomando lactulosa de manera concomitante. En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en el ensayo de 6 meses, con una incidencia ≥5 % y con una incidencia superior en los sujetos tratados con XIFAXAN que en el grupo de placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas\* más frecuentes en el ensayo de EH

Término preferido del MedDRA	Número (%) de pacientes	
	Comprimidos XIFAXAN 550 mg DOS VECES AL DÍA n=140	Placebo n=159
Edema periférico	21 (15 %)	13 (8 %)
Náuseas	20 (14 %)	21 (13 %)
Mareos	18 (13 %)	13 (8 %)
Fatiga	17 (12 %)	18 (11 %)
Ascitis	16 (11 %)	15 (9 %)
Espasmos musculares	13 (9 %)	11 (7 %)
Prurito	13 (9 %)	10 (6 %)
Dolor abdominal	12 (9 %)	13 (8 %)
Anemia	11 (8 %)	6 (4 %)
Depresión	10 (7 %)	8 (5 %)
Rinofaringitis	10 (7 %)	10 (6 %)
Dolor en la zona superior del abdomen	9 (6 %)	8 (5 %)
Artralgia	9 (6 %)	4 (3 %)
Disnea	9 (6 %)	7 (4 %)
Pirexia	9 (6 %)	5 (3 %)
Sarpullido	7 (5 %)	6 (4 %)

\* Notificadas en ≥5 % de los pacientes que recibían XIFAXAN y con una mayor incidencia que con el placebo

### Síndrome del intestino irritable con diarrea

La seguridad de XIFAXAN para el tratamiento de SII-D se evaluó en 3 estudios controlados con placebo en los que 952 pacientes fueron aleatorizados para recibir XIFAXAN 550 mg tres veces al día durante 14 días. En los 3 estudios, el 96 % de los pacientes recibieron lo menos 14 días de tratamiento con XIFAXAN. En los ensayos 1 y 2, 624 pacientes recibieron un solo tratamiento de 14 días. En el ensayo 3 se evaluó la seguridad de XIFAXAN en 328 pacientes que recibieron 1 tratamiento sin enmascaramiento y 2 tratamientos repetidos con doble enmascaramiento de 14 días, cada uno durante un período de hasta 46 semanas. La población combinada estudiada tenía una media de edad de 47 (rango: 18 a 88) años; aproximadamente el 11 % de los pacientes tenía ≥65 años, el 72 % eran mujeres, el 88 % eran blancos, el 9 % eran negros y el 12 % eran hispanos.

En los ensayos 1 y 2 sobre el SII-D, la reacción adversa que se presentó con una frecuencia ≥2 % en los pacientes tratados con XIFAXAN y a una tasa mayor que con el placebo fue:

- náuseas (3 % XIFAXAN, 2 % placebo)

En el ensayo 3 sobre el SII-D, durante la fase de tratamiento de doble enmascaramiento, las reacciones adversas que se presentaron con una frecuencia ≥2 % en los pacientes tratados con XIFAXAN (n = 328) y a una tasa mayor que con el placebo (n = 308) fueron:

- Aumento de ALT (XIFAXAN 2 %, placebo 1 %)
- náusea (XIFAXAN 2 %, placebo 1 %).

### Reacciones adversas menos frecuentes

Las siguientes reacciones adversas, presentadas por sistema corporal, se notificaron en menos del 2 % de los pacientes de los ensayos clínicos de DV y SII-D y en menos del 5 % de los pacientes de los ensayos clínicos de EH:

*Trastornos hepatobiliares:* Clostridium colitis

*Investigaciones:* Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre

*Trastornos del aparato musculoesquelético y del tejido conjuntivo:* Mialgia

## 6.2 Experiencia posventa

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de XIFAXAN. Dado que estas reacciones son comunicadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible calcular su frecuencia. Se eligieron estas reacciones para su inclusión ya fuera debido a su gravedad, la frecuencia de notificación o una conexión causal con XIFAXAN.

### Infecciones e infestaciones

Se han notificado casos de colitis asociada a *C. difficile* [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

### Reacciones de hipersensibilidad

Se informaron casos de dermatitis exfoliativa, sarpullido, edema angioneurótico (hinchazón de la cara y de la lengua, y dificultad para tragar), urticaria, sofoco, prurito y anafilaxia. Estos eventos ocurrieron tan pronto como dentro del plazo de 15 minutos de la administración del fármaco.

### Trastornos del aparato musculoesquelético y del tejido conjuntivo

Se informaron casos de rabdomiólisis en pacientes con cirrosis, con o sin uso concomitante de estatinas.

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Inhibidores de la glicoproteína-P

La administración concomitante de ciclosporina, un inhibidor de la glicoproteína-P y los OATP, aumentó significativamente la exposición sistémica a la rifaximina. En pacientes con disfunción hepática, un posible efecto aditivo del metabolismo reducido y del uso concomitante de inhibidores de la P-gp podría aumentar aún más la exposición sistémica a la rifaximina. Se debe proceder con precaución cuando se requiera el uso concomitante de XIFAXAN y de un inhibidor de la glicoproteína-p, como la ciclosporina [consulte Advertencias y precauciones (5.5), Farmacología clínica (12.3)].

### 7.2 Warfarina

Se han informado cambios en el INR después de la comercialización en pacientes que reciben rifaximina y warfarina concomitantemente. Monitoree el INR y el tiempo de protrombina. Puede ser necesario un ajuste en la dosis de warfarina para mantener los valores ideales del INR. Consulte la información completa de prescripción sobre warfarina.

### 7.3 Sustratos de la CYP3A4

Un estudio *in vitro* sugirió que la rifaximina induce la CYP3A4 [consulte Farmacología clínica (12.3)]. Sin embargo, en pacientes con función hepática normal, no se prevé que XIFAXAN induzca la CYP3A4 dentro del esquema posológico recomendado. Se desconoce si la rifaximina puede tener un efecto significativo en la farmacocinética de sustratos de la CYP3A4 concomitantes en pacientes con funcionamiento hepático reducido y con concentraciones de rifaximina elevadas.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de riesgos

No hay datos disponibles sobre el uso de XIFAXAN durante el embarazo que permitan informar de riesgos asociados al fármaco. En estudios de reproducción en animales se observaron efectos teratógenos en ratas y conejas preñadas, tras la administración durante la organogénesis de dosis de rifaximina aproximadamente entre 0.9 y 5 veces y entre 0.7 y 33 veces, respectivamente, mayores que las dosis humanas recomendadas de 600 mg a 1,650 mg por día. En conejos, se observaron malformaciones oculares, orales y maxilofaciales, cardíacas y de la columna lumbar. En las dosis que causaron una reducción del aumento de peso corporal materno, se observaron malformaciones oculares tanto en ratas como en conejos [consulte Datos]. En la población general estadounidense, el riesgo basal estimado de defectos congénitos graves y de aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es de 2 a 4 % y 15 a 20 %, respectivamente. Debe advertirse a las mujeres embarazadas del peligro al que podría exponerse el feto.

#### Datos

##### Datos en animales

La rifaximina tuvo acción teratógena en ratas en dosis de 150 a 300 mg/kg (aproximadamente 2.5 a 5 veces la dosis recomendada para la DV [600 mg por día], y aproximadamente 1.3 a 2.6 veces la dosis recomendada para la EH [1,100 mg por día], y aproximadamente 0.9 a 1.8 veces la dosis recomendada para el SII-D [1,650 mg por día], ajustadas según la superficie corporal). La rifaximina tuvo acción teratógena en conejos en dosis de 62.5 a 1,000 mg/kg (aproximadamente 2 a 33 veces la dosis recomendada para la DV [600 mg por día], y aproximadamente 1.1 a 18 veces la dosis recomendada para la EH [1,100 mg por día], y aproximadamente 0.7 a 12 veces la dosis recomendada para el SII-D [1,650 mg por día], ajustadas según la superficie corporal). Entre dichos efectos figuraron fisura palatina, agnathia, mandíbula acortada, hemorragia, ojo semiabierto, ojos pequeños, braquiagnathia, osificación incompleta, y aumento de las vértebras toracolumbares.

En un estudio del desarrollo pre y posnatal en ratas no se observaron indicios de efectos adversos con dosis orales de rifaximina hasta 300 mg/kg por día (aproximadamente 5 veces la dosis recomendada para la DV [600 mg por día], y aproximadamente 2.6 veces la dosis recomendada para la EH [1,100 mg por día], y aproximadamente 1.8 veces la dosis recomendada para el SII-D [1,650 mg por día], ajustadas según la superficie corporal).

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de riesgos

No se dispone de información sobre la presencia de rifaximina en la leche materna, ni tampoco sobre los efectos de la rifaximina en un bebé lactante o en la producción de leche. Se deberán tomar en cuenta el desarrollo y los beneficios de la lactancia para la salud, junto con la necesidad clínica de XIFAXAN para la madre y toda posibilidad de efectos adversos del XIFAXAN o del trastorno materno subyacente sobre el bebé lactante.

### 8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del uso de XIFAXAN en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad con DV o en pacientes menores de 18 años de edad para la EH y SII-D.

### 8.5 Uso geriátrico

Del total de pacientes en el estudio clínico de XIFAXAN para la EH, el 19 % eran mayores de 65 años y el 2 % eran mayores de 75 años. En los estudios clínicos del SII-D, el 11 % de los pacientes eran mayores de 65 años y el 2 % eran mayores de 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre estos sujetos frente a los sujetos más jóvenes para cualquiera de las indicaciones. Los estudios clínicos con XIFAXAN para la DV no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años como para poder determinar si la respuesta de estos difiere de la presentada por los sujetos más jóvenes. En otras experiencias clínicas no se han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes ancianos frente a los más jóvenes; sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que algunas personas de edad más avanzada presenten una mayor sensibilidad.

### 8.6 Disfunción renal

No se ha estudiado la farmacocinética de la rifaximina en pacientes con disfunción renal.

### 8.7 Disfunción hepática

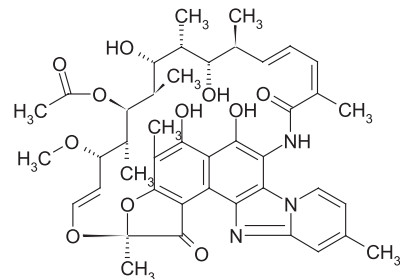
Tras la administración de XIFAXAN 550 mg dos veces diarias a pacientes con antecedentes de encefalopatía hepática, la exposición sistémica (es decir, el ABC<sub>0</sub>) de la rifaximina fue aproximadamente 10, 14 y 21 veces mayor en los pacientes que tenían disfunción hepática leve (estadio A de Child-Pugh), moderada (estadio B de Child-Pugh) y grave (estadio C de Child-Pugh), respectivamente, en comparación con los voluntarios sanos. No se recomienda ajustar la dosis, dado que se supone que la rifaximina actúa a nivel local. Sin embargo, se debe proceder con precaución cuando se administre XIFAXAN a pacientes con disfunción hepática grave [consulte Advertencias y precauciones (5.4), Farmacología clínica (12.3), Estudios clínicos (14.2)].

## 10 SOBREDOSIS

No se dispone de información específica para el tratamiento de la sobredosis de XIFAXAN. En estudios clínicos con dosis superiores a la dosis recomendada (mayor que 600 mg por día para la DV, mayor que 1,100 mg por día para la EH o mayor que 1,650 mg por día para el SII-D), las reacciones adversas fueron similares en sujetos que recibieron dosis superiores a la dosis recomendada y al placebo. En caso de sobredosis, suspenda el XIFAXAN, trate sintomáticamente e instituya las medidas de apoyo que se requieran.

## 11 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de XIFAXAN contienen rifaximina, un antibiótico no aminoglucósido, semisintético y no sistémico derivado de la rifamicina SV. La rifaximina es un análogo estructural de la rifampicina. El nombre químico de la rifaximina es (2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26S,27S,28E)-5,6,21,23,25-pentahidroxi-27-metoxi-2,4,11,16,20,22,24,26-octametil-2,7-(epoxipentadeca-[1,11,13]trienimino)benzofuro[4,5-e]pirido[1,2-a]-benzimidazol-1,15(2H)-diona,25-acetato. La fórmula empírica es C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> y su peso molecular es 785.9. La estructura química se representa a continuación:



Los comprimidos de XIFAXAN para administración oral están recubiertos con una película y contienen 200 mg o 550 mg de rifaximina.

#### Excipientes:

Cada comprimido de 200 mg contiene dióxido de silicio coloidal, edetato disódico, palmitoestearato de glicerol, hipromelosa, celulosa microcristalina, propilenglicol, óxido de hierro rojo, glicolato sódico de almidón, talco y dióxido de titanio.

Cada comprimido de 550 mg contiene dióxido de silicio coloidal, palmitoestearato de glicerol, celulosa microcristalina, polietilenglicol/macrogol, alcohol polivinílico, óxido de hierro rojo, glicolato sódico de almidón, talco y dióxido de titanio.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

La rifaximina es un fármaco antibacteriano [consulte Farmacología clínica (12.4)].

### 12.3 Farmacocinética

#### Absorción

En sujetos sanos, la media del tiempo en alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de rifaximina fue alrededor de una hora, y la media de C<sub>max</sub> osciló entre 2.4 y 4 ng/ml tras una sola dosis y múltiples dosis de XIFAXAN 550 mg.

#### Diarrea del viajero

Se evaluó la absorción sistémica de XIFAXAN (200 mg tres veces diarias) en 13 sujetos provocados con shigelosis 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 indicios de la acumulación de rifaximina luego de la administración repetida durante 3 días (9 dosis). Las concentraciones plasmáticas máximas de rifaximina después de 3 y 9 dosis consecutivas oscilaron entre 0.81 y 3.4 ng/ml el día 1, y 0.68 a 2.26 ng/ml el día 3. De la misma manera,

los estimados del  $ABC_{0-12h}$  fueron  $6.95 \pm 5.15 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$  el día 1 y  $7.83 \pm 4.94 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$  el día 3. XIFAXAN no es adecuado para tratar infecciones bacterianas sistémicas debido a la limitada exposición sistémica tras la administración oral [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

#### Encefalopatía hepática

La media de la exposición a la rifaximina ( $ABC_{\infty}$ ) en pacientes con antecedentes de EH fue aproximadamente 12 veces mayor que la observada en sujetos sanos. Entre los pacientes con antecedentes de EH, la media del  $ABC$  de quienes tenían disfunción hepática de estadio C de Child-Pugh fue 2 veces mayor que la de aquellos con disfunción hepática de estadio A de Child-Pugh [consulte Advertencias y precauciones (5.4) y Uso en poblaciones específicas (8.7)].

#### Síndrome del intestino irritable con diarrea

En pacientes con síndrome del intestino irritable con diarrea (SII-D) tratados con XIFAXAN 550 mg tres veces al día durante 14 días, la mediana del  $T_{\text{máx}}$  fue de 1 hora y las medias de la  $C_{\text{máx}}$  y del  $ABC$  fueron generalmente similares a las de los sujetos sanos. Luego de múltiples dosis, el  $ABC_{0-12h}$  fue 1.65 veces mayor que el del día 1 en los pacientes con SII-D (tabla 2).

**Tabla 2. Media ( $\pm$  DE) de los parámetros farmacocinéticos de la rifaximina tras la administración de XIFAXAN 550 mg tres veces al día en pacientes con SII-D y sujetos sanos**

	Sujetos sanos		Pacientes con SII-D	
	Dosis única (día 1) n=12	Dosis múltiples (día 14) n=14	Dosis única (día 1) n=24	Dosis múltiples (día 14) n=24
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	4.04 (1.51)	2.39 (1.28)	3.49 (1.36)	4.22 (2.66)
$T_{\text{máx}}$ (h) <sup>a</sup>	0.75 (0.5-2.1)	1.00 (0.5-2.0)	0.78 (0-2)	1.00 (0.5-2)
$ABC_{0-12h}$ (ng·h/ml)	10.4 (3.47)	9.30 (2.7)	9.69 (4.16)	16.0 (9.59)
Semivida (h)	1.83 (1.38)	5.63 (5.27)	3.14 (1.71)	6.08 (1.68)

<sup>a</sup> Mediana (rango)

#### Efecto de los alimentos en sujetos sanos

Una comida con alto contenido de grasa consumida 30 minutos antes de la administración de XIFAXAN en sujetos sanos retrasó la media del tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima, de 0.75 a 1.5 horas, y duplicó la exposición sistémica ( $ABC$ ) de la rifaximina, pero no tuvo un efecto significativo en la  $C_{\text{máx}}$ .

#### Farmacocinética lineal

Tras la administración oral de XIFAXAN 200 mg, 400 mg, o 600 mg, la exposición sistémica de la rifaximina aumentó en relación con la dosis, aproximadamente al doble tanto en el caso del  $ABC_{\text{last}}$  como del  $C_{\text{máx}}$ , de 200 mg a 400 mg, pero con un aumento menor a la proporción de la dosis de 1.3 veces tanto para el  $ABC_{\text{last}}$  como para el  $C_{\text{máx}}$ , en una posología de 400 mg a 600 mg.

#### Distribución

La rifaximina se une en medida moderada a proteínas plasmáticas humanas. *In vivo*, la media del índice de unión a proteínas fue 67.5 % en sujetos sanos y 62 % en pacientes con disfunción hepática cuando se administró XIFAXAN.

#### Eliminación

La media de la semivida de la rifaximina en sujetos sanos en estado de equilibrio fue de 5.6 horas, y de 6 horas en pacientes con SII-D.

#### Metabolismo

En un estudio *in vitro*, la rifaximina fue metabolizada principalmente por CYP3A4. La rifaximina representó el 18 % de la radiactividad en plasma, lo que sugiere que la rifaximina absorbida se metaboliza de forma extensa.

#### Excreción

En un estudio de equilibrio de masas, luego de la administración de 400 mg de <sup>14</sup>C-rifaximina por vía oral a voluntarios sanos, del 96.94 % de la recuperación total, el 96.62 % de la radiactividad administrada se recuperó en las heces mayormente como fármaco inalterado, mientras que el 0.32 % se recuperó en la orina mayormente como metabolitos, con 0.03 % como fármaco inalterado.

En un estudio aparte se detectó rifaximina en la bilis tras una colecistectomía de pacientes con mucosa gastrointestinal intacta, lo que sugiere la excreción biliar de la rifaximina.

#### Poblaciones específicas

##### Disfunción hepática

La exposición sistémica de la rifaximina en pacientes con disfunción hepática fue considerablemente elevada, en comparación con sujetos sanos.

Se evaluó la farmacocinética de la rifaximina en pacientes con antecedentes de EH, tras la administración de XIFAXAN 550 mg dos veces al día. Los parámetros farmacocinéticos estuvieron asociados a una alta variabilidad, y la media de la exposición a la rifaximina ( $ABC_{\infty}$ ) en pacientes con antecedentes de EH fue superior a la de los sujetos sanos. La media de  $ABC_{\infty}$  en pacientes con disfunción hepática de estadios A, B y C de Child-Pugh fue 10, 14 y 21 veces mayor, respectivamente, que la de los sujetos sanos (tabla 3).

**Tabla 3. Media ( $\pm$  DE) de los parámetros farmacocinéticos de la rifaximina en estado de equilibrio en pacientes con antecedentes de encefalopatía hepática, por clasificación Child-Pugh<sup>1</sup>**

	Sujetos sanos (n=14)	Clasificación Child-Pugh		
		A (n = 18)	B (n = 15)	C (n = 6)
$ABC_{0-12h}$ (ng·h/ml)	12.3 $\pm$ 4.8	118 $\pm$ 67.8	169 $\pm$ 55.7	257 $\pm$ 100.2
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	3.4 $\pm$ 1.6	19.5 $\pm$ 11.4	25.4 $\pm$ 11.9	39.7 $\pm$ 13.4
$T_{\text{máx}}$ <sup>2</sup> (h)	0.8 (0.5, 4.0)	1 (0.9, 10)	1 (1.0, 4.2)	1 (0, 2)

<sup>1</sup> Estudio de comparación cruzada con parámetros farmacocinéticos en sujetos sanos

<sup>2</sup> Mediana (rango)

#### Disfunción renal

No se ha estudiado la farmacocinética de la rifaximina en pacientes con disfunción renal.

#### Estudios de interacciones farmacológicas

Un estudio *in vitro* sugiere que la rifaximina es un sustrato de la CYP3A4.

*In vitro*, la rifaximina es un sustrato de glicoproteína-P, OATP1A2, OATP1B1 y OATP1B3. La rifaximina no es un sustrato de OATP2B1.

#### Ciclosporina

*In vitro*, el índice del flujo de salida de la rifaximina se redujo en más del 50 % en presencia del verapamilo, inhibidor de la glicoproteína-P. En un estudio clínico de interacciones farmacológicas, la media de  $C_{\text{máx}}$  para la rifaximina aumentó 83 veces, de 0.48 a 40.0 ng/ml; la media del  $ABC_{\infty}$  aumentó 124 veces, de 2.54 a 314 ng·h/ml tras la coadministración de una dosis única de XIFAXAN 550 mg con una dosis única de 600 mg de ciclosporina, un inhibidor de la glicoproteína-P [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)].

La ciclosporina es también un inhibidor del OATP y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), y es un inhibidor débil de la CYP3A4. Se desconoce la contribución relativa de la inhibición por ciclosporina de cada transportador al aumento en la exposición a la rifaximina.

#### Efecto de la rifaximina sobre otros fármacos

En estudios de interacciones farmacológicas *in vitro*, los valores de  $Cl_{50}$  para la rifaximina fueron  $>50 \mu\text{M}$  ( $\sim 60 \text{ mcg}$ ) para las isoformas del CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. El valor de  $Cl_{50}$  *in vitro* de la rifaximina para la CYP3A4 fue  $25 \mu\text{M}$ . A partir de estudios *in vitro*, no se prevén interacciones farmacológicas clínicamente importantes por la inhibición de 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 por parte de la rifaximina.

En un estudio *in vitro* se observó el efecto inhibitorio de la rifaximina sobre el transporte de la glicoproteína-P. No se evaluó *in vivo* el efecto de la rifaximina sobre el transportador gp-P.

En estudios *in vitro*, la rifaximina en  $3 \mu\text{M}$  inhibió la captación del glucurónido de estradiol vía OATP1B1 en 64 % y vía OATP1B3 en 70 %, mientras que la captación del sulfato de estrona, vía OATP1A2, se inhibió en un 40 %. Se desconoce el potencial inhibitorio de la rifaximina sobre estos transportadores en las concentraciones clínicamente pertinentes.

#### Midazolam

En un estudio *in vitro*, se demostró que la rifaximina induce la CYP3A4 a la concentración de 0.2  $\mu\text{M}$ . No se observó una inducción significativa de la enzima CYP3A4 usando midazolam como sustrato cuando se administró rifaximina tres veces al día durante 7 días a dosis de 200 mg y 550 mg en dos estudios clínicos de interacciones farmacológicas en sujetos sanos.

Se evaluó el efecto de XIFAXAN 200 mg, administrado por vía oral cada 8 horas durante 3 días y durante 7 días, en la farmacocinética de una dosis única de ya sea 2 mg de midazolam intravenoso o 6 mg de midazolam oral en sujetos sanos. No se observaron diferencias significativas en la exposición sistémica o eliminación del midazolam por vía intravenosa u oral, o de su metabolito principal, 1'-hidroximidazolam, entre midazolam solo o junto con XIFAXAN. Por lo tanto, XIFAXAN no demostró tener un efecto significativo en la actividad intestinal o hepática de la CYP3A4 para el esquema posológico de 200 mg tres veces al día.

Cuando se administró una dosis única de 2 mg de midazolam por vía oral luego de la administración de XIFAXAN 550 mg tres veces al día durante 7 y 14 días a sujetos sanos, la media del  $ABC$  de midazolam fue 3.8 % y 8.8 % menor, respectivamente, que cuando se administró midazolam por sí solo. La media del  $C_{\text{máx}}$  de midazolam fue un 4 % a 5 % menor cuando se administró XIFAXAN durante 7-14 días antes de la administración de midazolam. No se considera que este grado de interacción tenga importancia clínica.

#### Anticonceptivos orales con etinilestradiol y norgestimato

El estudio de anticonceptivos orales utilizó un diseño cruzado sin enmascaramiento en 28 mujeres sanas para determinar si XIFAXAN 200 mg administrado por vía oral tres veces al día durante 3 días (el esquema posológico para la diarrea del viajero) alteraba la farmacocinética de una dosis única de un anticonceptivo oral con 0.07 mg de etinilestradiol y 0.5 mg de norgestimato. Los resultados demostraron que XIFAXAN no alteró la farmacocinética de las dosis únicas de etinilestradiol y norgestimato.

Se realizó un estudio sin enmascaramiento de anticonceptivos orales en 39 mujeres sanas para determinar si XIFAXAN 550 mg administrado por vía oral tres veces al día durante 7 días alteraba la farmacocinética de una dosis única de un anticonceptivo oral que contenía 0.025 mg de etinilestradiol (EE) y 0.25 mg de norgestimato (NGM). Las medias de los valores de la  $C_{\text{máx}}$  del EE y del NGM fueron menores en un 25 % y 13 %, después de la administración de XIFAXAN durante 7 días, que cuando se administró el anticonceptivo oral solo. Las medias de los valores del  $ABC$  de los metabolitos activos del NGM fueron menores en un 7 % hasta aproximadamente 11 %, mientras que la presencia de la rifaximina no alteró el  $ABC$  del EE. Se desconoce la importancia clínica de las reducciones de la  $C_{\text{máx}}$  y del  $ABC$  en presencia de la rifaximina.

## 12.4 Microbiología

### Mecanismo de acción

La rifaximina es un derivado semisintético de la rifampicina. Actúa mediante su unión a la subunidad beta de la ARN polimerasa bacteriana dependiente del ADN, lo que ocasiona la inhibición de uno de los pasos de la transcripción. Esto provoca inhibición de la síntesis proteica bacteriana, con resultante inhibición de la proliferación de bacterias.

### Resistencia

La resistencia a la rifaximina es causada principalmente por mutaciones en el gen *rpoB*. Esto cambia el sitio de unión de la ARN polimerasa dependiente del ADN y disminuye la afinidad de la unión a la rifaximina, lo que reduce la eficacia. No se ha observado resistencia cruzada entre la rifaximina y otras clases de antimicrobianos.

### Actividad antibacteriana

Se ha demostrado que la rifaximina es activa frente a aislamientos de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas [consulte Indicaciones y usos (1.1)]:

Bacterias aerobias

Bacterias gramnegativas

*Escherichia coli* (cepas enterotoxigénicas y enteroagregativas)

### Pruebas de susceptibilidad

Para obtener información específica sobre criterios de interpretación de las pruebas y sobre los métodos de prueba asociados y los estándares de control de calidad que la FDA reconoce para este fármaco, consulte: <https://www.fda.gov/STIC>.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogenia, mutagenia, afectación de la fertilidad

Se observó un aumento significativo de los schwannomas malignos en el corazón de ratas macho CrI:CD (SD) que recibieron rifaximina por sonda orogástrica durante dos años a dosis de 150 a 250 mg/kg por día (dosis equivalentes a 2.4 a 4 veces la dosis recomendada de 200 mg tres veces diarias para la DV, y equivalentes a 1.3 a 2.2 veces la dosis recomendada de 550 mg dos veces diarias para la EH, a partir de comparaciones de la superficie corporal). No se observó un aumento de tumores en ratones Tg.rasH2 que recibieron dosis orales de rifaximina durante 26 semanas a 150 a 2000 mg/kg por día (dosis equivalentes a 1.2 a 16 veces las dosis diarias recomendadas para la DV y equivalentes a 0.7 a 9 veces las dosis diarias recomendadas para la EH, a partir de comparaciones del área de superficie corporal).

La rifaximina no fue genotóxica en el ensayo de mutación inversa bacteriana, el ensayo de aberración cromosómica, el ensayo de micronúcleos de médula ósea de rata, el ensayo de síntesis no programada del ADN en hepatocitos de rata, ni en el ensayo de mutación de CHO/HGPRT. No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en ratas machos o hembras tras la administración de la rifaximina en dosis de hasta 300 mg/kg (aproximadamente 5 veces la dosis clínica de 600 mg por día para la DV, y aproximadamente 2.6 veces la dosis clínica de 1,100 mg por día para la EH, ajustadas según la superficie corporal).

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Diarrea del viajero

Se evaluó la eficacia de XIFAXAN administrado como 200 mg por vía oral tres veces al día durante 3 días en 2 estudios aleatorizados, multicéntricos, con doble enmascaramiento y controlados con placebo en sujetos adultos con diarrea del viajero. Un estudio se llevó a cabo en centros clínicos en México, Guatemala y Kenia (estudio 1). El otro estudio se llevó a cabo en México, Guatemala, Perú y la India (estudio 2). Se recolectaron muestras de heces antes del tratamiento y de 1 a 3 días después del final del tratamiento para identificar patógenos entéricos. El patógeno predominante en ambos estudios fue *Escherichia coli*.

La eficacia clínica de XIFAXAN fue evaluada según el tiempo del retorno a las heces normales y formadas, y a la resolución de los síntomas. El criterio principal de valoración de la eficacia fue el tiempo hasta la última deposición no formada (TUDNF), que se definió como el tiempo hasta las últimas heces no formadas obradas, tras lo cual se declaró la curación clínica. La tabla 4 muestra la mediana del TUDNF y el número de pacientes que alcanzaron la curación clínica para la población de análisis con intención de tratar (IDT) del estudio 1. La duración de la diarrea fue significativamente menor en los pacientes tratados con XIFAXAN que en el grupo placebo. Más pacientes tratados con XIFAXAN fueron clasificados como curaciones clínicas que en el grupo placebo.

Tabla 4. Respuesta clínica en el estudio 1 (población IDT)

	XIFAXAN (n=125)	Placebo (n=129)	Estimativo (IC del 97.5 %)
Mediana del TUDNF (horas)	32.5	58.6	<sup>2a</sup> (1.26, 2.50)
Curación clínica, n (%)	99 (79)	78 (60)	<sup>19 b</sup> (5.3, 32.1)

<sup>a</sup> Cociente de riesgos instantáneos (valor  $p < 0.001$ )

<sup>b</sup> Diferencia en las tasas (valor  $p < 0.01$ )

En la tabla 5 se presentan las tasas de erradicación microbiológica (definida como la ausencia de un patógeno inicial en el cultivo de las heces a las 72 horas del tratamiento) para el estudio 1, para los pacientes con cualquier patógeno al inicio y para el subgrupo de pacientes con *Escherichia coli* al inicio. La *Escherichia coli* fue el único patógeno en número suficiente como para permitir comparaciones entre los grupos de tratamiento.

A pesar de que XIFAXAN presentó una actividad microbiológica similar a la del placebo, demostró una reducción clínicamente significativa de la duración de la diarrea y una tasa de curación clínica superior al placebo. Por lo tanto, el manejo de los pacientes debe realizarse según la respuesta clínica al tratamiento más que según la respuesta microbiológica.

Tabla 5. Tasas de erradicación microbiológica en sujetos con un patógeno inicial en el estudio 1.

	XIFAXAN	Placebo
General	48/70 (69)	41/61 (67)
<i>E. coli</i>	38/53 (72)	40/54 (74)

Los resultados del estudio 2 apoyaron los resultados presentados del estudio 1. Además, este estudio aporta pruebas de un TUDNF prolongado para los sujetos tratados con XIFAXAN que tenían fiebre y/o sangre en las heces al inicio. Estos sujetos presentaron tasas de curación clínica inferiores a las de quienes no habían tenido fiebre o sangre en las heces al inicio. Muchos de los pacientes con fiebre y/o sangre en las heces (síndromes diarreicos tipo disentería) tenían patógenos invasivos, principalmente *Campylobacter jejuni*, aislado en las heces al inicio.

También en este estudio, la mayoría de los sujetos tratados con XIFAXAN que tenían *Campylobacter jejuni* aislado como único patógeno al inicio no respondieron al tratamiento, y la tasa de curación clínica resultante para estos pacientes fue de 23.5 % (4/17). Además de no ser diferentes del placebo, las tasas de erradicación microbiológica de los sujetos con *Campylobacter jejuni* aislado al inicio fueron mucho menores que las tasas de erradicación observadas para *Escherichia coli*.

En un estudio farmacocinético no relacionado sin enmascaramiento de XIFAXAN 200 mg tomado por vía oral cada 8 horas durante 3 días, 15 sujetos adultos fueron provocados con *Shigella flexneri* 2a; de estos, 13 presentaron diarrea o disentería y recibieron tratamiento con XIFAXAN. Si bien este ensayo de provocación sin enmascaramiento no fue adecuado para evaluar la eficacia de XIFAXAN en el tratamiento de la shigelosis, se hicieron las siguientes observaciones: ocho sujetos recibieron tratamiento de rescate con ciprofloxacina, ya fuera por falta de respuesta al tratamiento con XIFAXAN dentro del plazo de 24 horas (2), o bien porque presentaron disentería grave (5), o por la recurrencia de *Shigella flexneri* 2a en las heces (1); 5 de los 13 sujetos recibieron ciprofloxacina a pesar de la ausencia de indicios de enfermedad grave o de una recaída.

### 14.2 Encefalopatía hepática

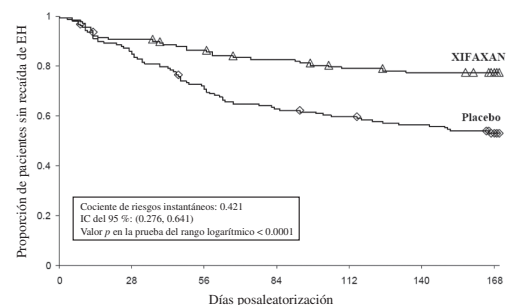
Se evaluó la eficacia de XIFAXAN 550 mg por vía oral dos veces al día en un ensayo multicéntrico, con doble enmascaramiento, aleatorizado, controlado con placebo y de 6 meses de duración en sujetos adultos de Estados Unidos, Canadá y Rusia, a quienes se les definió como estar en estado de remisión (puntuación Conn de 0 o 1) de la encefalopatía hepática (EH). Los sujetos aptos habían tenido  $\geq 2$  episodios de EH asociada a hepatopatía crónica en los 6 meses anteriores.

En este estudio se aleatorizó a un total de 299 sujetos a recibir XIFAXAN (n = 140) o placebo (n = 159). Los pacientes tenían una media de edad de 56 años (rango: 21-82 años); el 81 % tenía <65 años de edad, el 61 % eran hombres y el 86 % eran blancos. Al inicio, el 67 % de los pacientes tenía una puntuación Conn de 0, y el 68 % tenía asterixis de grado 0. Los pacientes tenían puntuaciones en el MELD de  $\leq 10$  (27 %) o de 11 a 18 (64 %) al inicio. No se inscribió a pacientes que tuvieran una puntuación  $> 25$  en el MELD. El 9 % de los pacientes estaba en el estadio C de Child-Pugh. El 91 % de los pacientes de cada grupo de tratamiento del estudio usó lactulosa de manera concomitante. Según el protocolo del estudio, se retiró a los pacientes después de presentar una recaída de EH. Entre otras razones del retiro anticipado del estudio figuraron: reacciones adversas (XIFAXAN 6 %; placebo 4 %), solicitud de retiro por parte del paciente (XIFAXAN 4 %; placebo 6 %) y otras (XIFAXAN 7 %; placebo 5 %).

El criterio principal de valoración fue el tiempo hasta el primer episodio de recaída de EH manifiesta. Se definió como episodio de recaída de EH manifiesta a un marcado deterioro del funcionamiento neurológico y un aumento a grado  $\geq 2$  de la puntuación de Conn. En pacientes que tenían una puntuación inicial de Conn de 0, se definió como episodio de recaída de EH manifiesta al aumento de 1 en la puntuación de Conn y de 1 en el grado de asterixis.

Durante el período de tratamiento de 6 meses, 31 de 140 sujetos (22 %) del grupo de XIFAXAN y 73 de 159 sujetos (46 %) del grupo de placebo presentaron episodios de recaída de EH manifiesta. La comparación entre las curvas sin eventos de Kaplan-Meier (estimaciones) demostró que XIFAXAN redujo significativamente el riesgo de recaída de EH en un 58 % durante el período de tratamiento de 6 meses. En la figura 1 siguiente se presenta la curva sin eventos de Kaplan-Meier para todos los sujetos (n = 299) del estudio.

Figura 1: Curvas sin eventos de Kaplan-Meier<sup>1</sup> en el estudio de EH (tiempo hasta el primer episodio de recaída de EH con hasta 6 meses de tratamiento, día 170) (población de IDT)



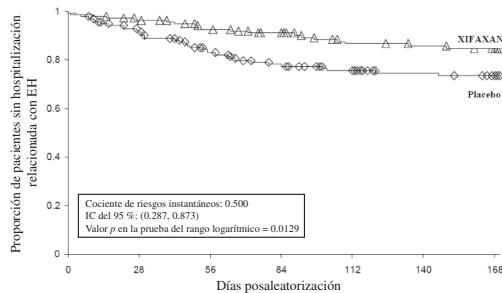
Nota: Los rombos abiertos y los triángulos abiertos representan sujetos censurados.

<sup>1</sup> "Sin eventos" se refiere a la ausencia de recaída de EH.

Cuando se evaluaron los resultados a partir de las siguientes características demográficas e iniciales, el efecto del tratamiento con XIFAXAN 550 mg para reducir el riesgo de recaída de EH manifiesta concordó en cuanto a: sexo, puntuación inicial de Conn, duración de la remisión actual y diabetes. No fue posible evaluar las diferencias en los efectos del tratamiento en las siguientes subpoblaciones debido a los pequeños tamaños de muestra: raza no blanca (n = 42), puntuación MELD inicial >19 (n = 26), estadio C de Child-Pugh (n = 31), y sin uso concomitante de lactulosa (n = 26).

Se notificaron hospitalizaciones relacionadas con EH (hospitalizaciones directamente resultantes de, o complicadas por, la EH) para 19 de 140 sujetos (14 %) y 36 de 159 sujetos (23 %) en los grupos de XIFAXAN (rifaximina) y placebo, respectivamente. La comparación entre las curvas sin eventos de Kaplan-Meier (estimaciones) demostró que XIFAXAN redujo significativamente el riesgo de hospitalizaciones relacionadas con EH en un 50 % durante el período de tratamiento de 6 meses. En la figura 2 se muestra la comparación de las curvas sin eventos de Kaplan-Meier (estimaciones).

**Figura 2: Curvas sin eventos de Kaplan-Meier<sup>1</sup> en el estudio pivotal de EH (tiempo hasta la primera hospitalización relacionada con EH en el estudio de EH con hasta 6 meses de tratamiento, día 170) (población de IDT)**



Nota: Los rombos abiertos y los triángulos abiertos representan sujetos censurados.

<sup>1</sup> "Sin eventos" se refiere a la ausencia de hospitalización relacionada con la EH

### 14.3 Síndrome del intestino irritable con diarrea

Se estableció la eficacia de XIFAXAN para el tratamiento del SII-D en 3 estudios aleatorizados, multicéntricos, con doble enmascaramiento y controlados con placebo en pacientes adultos.

#### Diseño de los ensayos 1 y 2

Los dos primeros ensayos, 1 y 2, tuvieron un diseño idéntico. En estos ensayos, se aleatorizó a un total de 1,258 pacientes que cumplieran los criterios de Roma II para el SII<sup>a</sup> a recibir XIFAXAN 550 mg tres veces al día (n = 624) o placebo (n = 634) durante 14 días, seguido por un período sin tratamiento de 10 semanas. Los criterios de Roma II categorizan adicionalmente a los pacientes con SII en 3 subtipos: SII con diarrea predominante (SII-D), SII con estreñimiento predominante (SII-C) o SII alternante (hábitos intestinales entre diarrea y estreñimiento). En los ensayos 1 y 2 se incluyó a pacientes con ambos, SII-D y SII alternante. XIFAXAN está recomendado para pacientes con SII-D.

**\*Criterios de Roma II: Al menos 12 semanas (que no tienen que ser consecutivas) en los 12 meses anteriores, de dolor o malestar abdominal que tiene dos de las siguientes tres características:** 1. Se alivia al defecar; y/o 2. El inicio se asocia a un cambio en la frecuencia de la defecación; y/o 3. El inicio se asocia a un cambio en la forma (aspecto) de las heces.

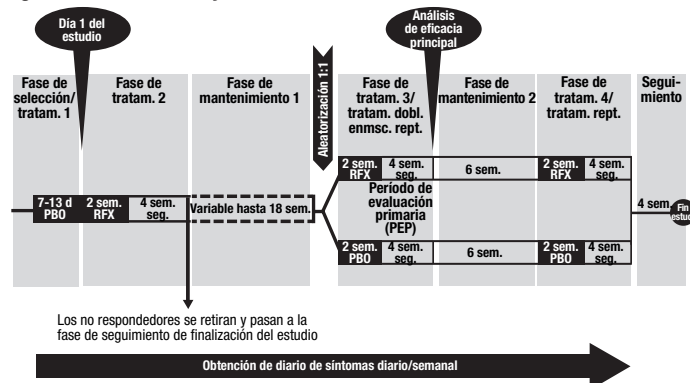
**Síntomas que acumulativamente respaldan el diagnóstico de síndrome del intestino irritable:**

– Frecuencia defecatoria anormal (para propósitos de investigación, "anormal" puede definirse como más de 3 defecaciones al día y menos de 3 defecaciones por semana); forma anormal de las heces (con bultos/duras o flojas/acuosas); paso anormal de las heces (con esfuerzo, o con apuro, sensación de evacuación incompleta); paso de mucosidad; sensación de distensión o hinchazón abdominal.

#### Diseño del ensayo 3

En el ensayo 3 se evaluó la repetición del tratamiento en adultos con SII-D que cumplieran los criterios de Roma III<sup>\*\*</sup> durante un tiempo máximo de 46 semanas. Se inscribió a un total de 2,579 para recibir XIFAXAN durante 14 días, sin enmascaramiento. De los 2,438 pacientes evaluables, 1,074 (44 %) respondieron al tratamiento inicial y fueron evaluados a lo largo de 22 semanas para valorar la respuesta continuada o la recurrencia de los síntomas del SII. Un total de 636 pacientes tuvieron recurrencia de los síntomas y fueron aleatorizados a la fase de doble enmascaramiento del estudio. Se asignó a estos pacientes a recibir XIFAXAN 550 mg tres veces al día (n = 328) o placebo (n = 308) en dos tratamientos adicionales de 14 días repetidos, separados por 10 semanas. Consulte la figura 3.

**Figura 3: Diseño del ensayo 3**



La población con SII-D de los tres estudios tenía una media de edad de 47 (rango: 18 a 88) años; aproximadamente el 11 % de los pacientes tenían ≥65 años, el 72 % eran mujeres y el 88 % eran blancos.

**\*\*Criterios de Roma III: Malestar (sensación de incomodidad que no se describe como dolor) o dolor abdominal recurrente durante al menos 3 días/meses en los últimos 3 meses, asociado a dos o más de lo siguiente:** 1. Mejora con la defecación; 2. El inicio se asocia a un cambio en la frecuencia de la defecación; 3. El inicio se asocia a un cambio en la forma (aspecto) de las heces.

#### Resultados de los ensayos 1 y 2

En los ensayos 1 y 2 participaron 1,258 pacientes con SII-D (309 XIFAXAN, 314 placebo); (315 XIFAXAN, 320 placebo). El criterio principal de valoración en ambos ensayos fue la proporción de pacientes que logró un alivio adecuado de los signos y síntomas del SII durante al menos 2 de 4 semanas durante el mes siguiente a los 14 días de tratamiento. Se definió alivio adecuado como una respuesta de "sí" a la siguiente pregunta de la Evaluación Global del Sujeto (EGS): "Con respecto a sus síntomas del SII: si comparamos con la manera en la que usted se sentía al comenzar a tomar el medicamento en estudio, ¿ha tenido un alivio adecuado de sus síntomas del SII en los últimos 7 días? [Sí/No]."

Más pacientes que recibieron XIFAXAN lograron alivio adecuado de los síntomas del SII que los que recibieron placebo durante el mes siguiente a las 2 semanas de tratamiento (resultados de la EGS semanal sobre el SII: 41 % frente a 31 %, p = 0.0125; 41 % frente a 32 %, p = 0.0263 (consulte la tabla 6).

**Tabla 6. Alivio adecuado de los síntomas del SII durante el mes siguiente a dos semanas de tratamiento**

Criterio de valoración	Ensayo 1		
	XIFAXAN n=309 n (%)	Placebo n=314 n (%)	Diferencia entre los tratamientos (IC del 95 % <sup>a</sup> )
Alivio adecuado de los síntomas del SII <sup>b</sup>	126 (41)	98 (31)	10% (2.1%, 17.1%)
Criterio de valoración	Ensayo 2		
	XIFAXAN n=315 n (%)	Placebo n=320 n (%)	Diferencia entre los tratamientos (IC del 95 % <sup>a</sup> )
Alivio adecuado de los síntomas del SII <sup>b</sup>	128 (41)	103 (32)	8% (1.0%, 15.9%)

<sup>a</sup> Intervalo de confianza

<sup>b</sup> El valor p para el criterio principal de valoración del ensayo 1 y del ensayo 2 fue <0.05.

Los ensayos examinaron un criterio de valoración compuesto que definió a los respondedores según mediciones del dolor abdominal relacionado con el SII y la consistencia de las heces. Se consideró que los pacientes eran respondedores mensuales al cumplir ambos de los siguientes criterios:

- presentaron una reducción ≥30 % respecto del inicio en dolor abdominal por ≥2 semanas durante el mes siguiente a las 2 semanas de tratamiento
- tuvieron una puntuación media semanal de consistencia de heces <4 (heces sueltas) por ≥2 semanas durante el mes siguiente a 2 semanas de tratamiento

Más pacientes que recibieron XIFAXAN se consideraron respondedores mensuales para el dolor abdominal y la consistencia de las heces en los ensayos 1 y 2 (consulte la tabla 7).

**Tabla 7. Tasas de eficacia de respondedores en los ensayos 1 y 2 durante el mes siguiente a dos semanas de tratamiento**

Criterio de valoración	Ensayo 1		
	XIFAXAN n=309 n (%)	Placebo n=314 n (%)	Diferencia entre los tratamientos (IC del 95 % <sup>a</sup> )
Respondedores para el dolor abdominal y la consistencia de las heces <sup>b</sup>	144 (47)	121 (39)	8% (0.3%, 15.9%)
Respondedores para el dolor abdominal	159 (51)	132 (42)	9% (1.8%, 17.5%)
Respondedores para la consistencia de las heces	244 (79)	212 (68)	11% (4.4%, 18.2%)
Criterio de valoración	Ensayo 2		
	XIFAXAN n=315 n (%)	Placebo n=320 n (%)	Diferencia entre los tratamientos (IC del 95 % <sup>a</sup> )
Respondedores para el dolor abdominal y la consistencia de las heces <sup>b</sup>	147 (47)	116 (36)	11% (2.7%, 18.0%)
Respondedores para el dolor abdominal	165 (52)	138 (43)	9% (1.5%, 17.0%)
Respondedores para la consistencia de las heces	233 (74)	206 (64)	10% (2.3%, 16.7%)

<sup>a</sup> Intervalo de confianza

<sup>b</sup> El valor *p* para el criterio de valoración compuesto para el ensayo 1 y 2 fue <0.05 y <0.01, respectivamente.

### Resultados del ensayo 3

En TARGET 3, 2,579 pacientes fueron asignados a recibir un tratamiento inicial de 14 días sin enmascaramiento de XIFAXAN seguido de 4 semanas de seguimiento sin tratamiento. Al término del período de seguimiento, se evaluó la respuesta al tratamiento de los pacientes. Se consideró que los pacientes eran respondedores al cumplir ambos de los siguientes criterios:

- Mejoría  $\geq 30$  % respecto del inicio en la puntuación promedio semanal del dolor abdominal a partir de la pregunta diaria: “Con respecto a sus síntomas de dolor abdominal específicos del SII: en una escala de 0 a 10, ¿cuál fue su peor dolor abdominal relacionado con el SII en las últimas 24 horas? ‘Cero’ significa ningún dolor; ‘Diez’ significa el peor dolor posible imaginable”.
- Al menos una reducción del 50 % en el número de días de una semana con consistencia diaria de tipo 6 o 7 de las heces según la escala de heces Bristol, en comparación con el inicio, en donde 6 = fragmentos blandos y esponjosos con bordes irregulares y consistencia pastosa; 7 = heces acuosas, sin pedazos sólidos; totalmente líquidas.

A continuación se hizo un seguimiento de los respondedores para evaluar la recurrencia de sus síntomas de dolor abdominal relacionados con el SII o heces de consistencia pastosa/acuosa por hasta 20 semanas sin tratamiento.

A los pacientes que presentaron recurrencia de sus síntomas de dolor abdominal o consistencia de heces pastosa/acuosa durante 3 semanas de un período continuo de 4 semanas, se les aleatorizó a la fase de repetición de tratamiento de doble enmascaramiento, controlada con placebo. De los 1,074 pacientes que respondieron a XIFAXAN sin enmascaramiento, 382 presentaron un período de inactividad o disminución sintomática que no requirió repetir el tratamiento en el momento de la suspensión; esto incluyó a pacientes que completaron las 22 semanas después del tratamiento inicial con XIFAXAN. Consulte la figura 3.

En general, 1,257 de 2,579 pacientes (49 %) no fueron respondedores en la fase de tratamiento sin enmascaramiento, y fueron retirados del estudio en seguimiento del protocolo del estudio. Entre otras razones de la suspensión figuraron: solicitud de retiro por parte del paciente (5 %), paciente perdido de vista durante el seguimiento (4 %), reacción adversa (3 %) y otras (0.8 %).

De 2,438 pacientes evaluables, 1,074 (44 %) respondieron al tratamiento inicial, con mejora en el dolor abdominal y la consistencia de las heces. Las tasas de respuesta para cada síntoma del SII durante la fase sin enmascaramiento del ensayo 3 es similar a las tasas observadas en los ensayos 1 y 2 (consulte la tabla 7). Subsiguientemente, un total de 636 pacientes presentaron recurrencia de los signos y síntomas y fueron aleatorizados a la fase de repetición del tratamiento. La mediana del tiempo hasta la recurrencia para los pacientes que presentaron respuesta inicial durante la fase sin enmascaramiento con XIFAXAN fue de 10 semanas (rango: 6 a 24 semanas).

Los grupos de tratamiento con XIFAXAN (rifaximina) y placebo presentaron similares puntuaciones de síntomas del SII iniciales en el momento de la recurrencia y aleatorización a la fase de doble enmascaramiento, pero las puntuaciones de los síntomas fueron menos graves que al ingreso al estudio en la fase sin enmascaramiento.

Se consideró que los pacientes tenían signos y síntomas recurrentes según los siguientes criterios: una recurrencia del dolor abdominal o falta de consistencia de las heces al menos por 3 semanas durante un período de seguimiento de 4 semanas. El criterio principal de valoración en la fase de la prueba con doble enmascaramiento y controlada con placebo fue la proporción de pacientes que fueron respondedores para repetir el tratamiento, tanto con respecto al dolor abdominal relacionado con el SII como con la consistencia de las heces según lo definido con anterioridad durante las 4 semanas posteriores al primer tratamiento repetido con XIFAXAN. El análisis primario se realizó mediante el método de análisis de peor caso, en el que los pacientes con <4 días de anotaciones en un diario en una semana específica se consideran como no respondedores para esa semana.

Más pacientes que recibieron XIFAXAN fueron respondedores mensuales para el dolor abdominal y la consistencia de las heces en el análisis primario del ensayo 3 (consulte la tabla 8).

**Tabla 8. Tasas de eficacia de respondedores en el ensayo 3 en una determinada semana por al menos 2 semanas durante las semanas 3 a 6 de la fase del primer tratamiento repetido con doble enmascaramiento**

	Placebo (n=308) n (%)	XIFAXAN (n=328) n (%)	Diferencia entre los tratamientos (IC del 95 % <sup>a</sup> )
<b>Respuesta combinada<sup>b</sup>: Respuesta para dolor abdominal y consistencia de las heces<sup>c</sup></b>	97 (31)	125 (38)	7% (0.9%, 16.9%)
<b>Respuesta para el dolor abdominal (<math>\geq 30</math> % de reducción del dolor abdominal)</b>	130 (42)	166 (51)	9% (1.6%, 17.0%)
<b>Respuesta para la consistencia de las heces (<math>\geq 50</math> % de reducción respecto del inicio en días/semana con heces flojas o acuosas)</b>	154 (50)	170 (52)	2% (-4.7%, 11.0%)

<sup>a</sup> Los intervalos de confianza se obtuvieron a partir de la prueba de CMH, ajustada según el centro médico y el tiempo hasta la recurrencia de los pacientes durante la fase de mantenimiento.

<sup>b</sup> Criterio principal de valoración

<sup>c</sup> Se consideró que los sujetos eran respondedores con respecto al dolor abdominal relacionado con el SII y la consistencia de las heces si habían presentado respuesta tanto para el dolor abdominal relacionado con el SII como para la consistencia semanal de las heces en una determinada semana por al menos 2 semanas durante las semanas 3 a 6 en la fase del primer tratamiento repetido con doble enmascaramiento. Se definieron como respondedores semanales en cuanto al dolor abdominal relacionado con el SII a quienes presentaron una mejoría a partir del 30 % con respecto al inicio en la puntuación promedio semanal del dolor abdominal. Se definieron como respondedores semanales en cuanto a consistencia de las heces a quienes presentaron una reducción a partir del 50 % en el número de días con una consistencia de tipo 6 o 7 de las heces respecto del inicio. El valor *p* para este criterio de valoración compuesto fue <0.05.

Treinta y seis de 308 (11.7 %) de los pacientes con placebo y 56 de 328 (17.1 %) de los pacientes tratados con XIFAXAN respondieron al primer tratamiento repetido y no presentaron recurrencia de signos y síntomas a lo largo del período de seguimiento sin tratamiento (10 semanas después del primer tratamiento repetido). La diferencia en la tasa de respuesta fue del 5.4 % con un Intervalo de confianza del 95 % (1.2 % a 11.6 %).

## 16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

El comprimido de 200 mg es un comprimido biconvexo redondo de color rosa, grabado con “Sx” en un lado y liso del otro. Está disponible en la siguiente presentación:

- NDC (Código Nacional de Fármacos) 65649-301-03, frascos de 30 comprimidos

El comprimido de 550 mg es un comprimido biconvexo ovalado de color rosa, grabado con “rfx” en un lado y liso del otro. Está disponible en las siguientes presentaciones:

- NDC (Código Nacional de Fármacos) 65649-303-02, frascos de 60 comprimidos
- NDC (Código Nacional de Fármacos) 65649-303-03, caja de 60 comprimidos, dosis unitaria

### Conservación

Conserve XIFAXAN en comprimidos entre 20° y 25 °C (68° a 77 °F); se permiten oscilaciones de 15° a 30 °C (59° a 86 °F) [consulte USP Temperatura ambiente controlada].

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

### Diarrea persistente

Para los pacientes en tratamiento para la diarrea del viajero, suspenda XIFAXAN si la diarrea persiste por más de 24-48 horas o si empeora. Advierta a los pacientes que deben buscar atención médica en caso de fiebre y/o sangre en las heces [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

### Diarrea asociada a *Clostridium difficile*:

Se ha notificado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DADC) con el uso de casi todos los fármacos antibacterianos, incluido XIFAXAN, y su intensidad puede variar entre diarrea leve hasta colitis mortal. El tratamiento con antibióticos altera la flora normal del colon, lo que puede ocasionar la proliferación de *C. difficile*. Los pacientes pueden presentar heces acuosas y sanguinolentas (con o sin cólicos estomacales y fiebre) incluso hasta dos o más meses después de haber tomado la última dosis del antibiótico. En caso de que se presente diarrea después del tratamiento, o si esta no mejora o empeora durante el tratamiento, advierta a los pacientes que deben comunicarse con un médico lo más pronto posible [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

### Administración con alimentos

Informe a los pacientes de que XIFAXAN se puede tomar con o sin alimentos.

### Resistencia antibacteriana

Advierta a los pacientes que los fármacos antibacterianos, incluido XIFAXAN, deben usarse únicamente para tratar infecciones bacterianas. Estos fármacos no tratan infecciones virales (p. ej., el resfriado común). Cuando se receta XIFAXAN para tratar una infección bacteriana, se debe informar a los pacientes que, si bien es frecuente sentirse mejor en la primera etapa del tratamiento, se debe tomar el medicamento exactamente tal como se haya indicado. El hecho de omitir dosis o de no completar todo el tratamiento podría (1) disminuir la eficacia del tratamiento inmediato, y (2) aumentar la probabilidad de que las bacterias se vuelvan resistentes y no puedan ser tratables por XIFAXAN u otros fármacos antibacterianos en el futuro [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

### Distribuido por:

Salix Pharmaceuticals, una división de  
Bausch Health US, LLC  
Bridgewater, NJ 08807 USA

Rifaximin for Travelers' Diarrhea, Hepatic encephalopathy and IBS están protegidos por los números de patentes de EE. UU. 7,045,620; 7,612,199; 7,902,206; 7,906,542; 8,158,781; 8,158,644; 8,193,196; 8,518,949; 8,741,904; 8,835,452; 8,853,231; 9,271,968 y 10,703,763. Rifaximin for Travelers' Diarrhea también está protegido por la patente de EE. UU. 7,928,115. Rifaximin for Hepatic encephalopathy también está protegido por los números de patentes de EE. UU. 8,642,573; 8,829,017; 8,946,252; 8,969,398; 9,421,195; 9,629,828; 10,314,828; 10,335,397 y 10,709,694. Rifaximin for IBS también está protegido por los números de patentes de EE. UU. 6,861,053; 7,452,857; 7,605,240; 7,718,608; 7,915,275; 7,935,799; 8,309,569; 10,456,384 y 10,765,667.

Los productos XIFAXAN 200 mg y 550 mg y la marca comercial XIFAXAN están bajo licencia de Alfasigma S.p.A. para Salix Pharmaceuticals o sus filiales.

Todos los demás nombres de productos/marcas son marcas comerciales de los respectivos propietarios.

© 2020 Salix Pharmaceuticals, Inc. o sus filiales

Sitio web: www.Salix.com

9693701\_20003070