



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN Nº 5 2 1 5**

**BUENOS AIRES, 28 JUL 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011828-08-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma EUROFARMA ARGENTINA S.A. solicita autorización para comercializar la nueva concentración: RIFAXIMINA 400mg, para la especialidad medicinal denominada: COLOXIMINA, certificado Nº 53.803.

Que la presente solicitud se encuentra en los términos legales de la Ley 16.463 y los Decretos Nros 9763/64, Decreto Nº 150/92. En cumplimiento de la Disposición Nº 5136/07.

Que a fojas 1701 y 1789 INAME ha tomado la intervención de su competencia.

Que a fojas 1839 a 1841 Dirección de Evaluación de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones de los Decretos Nros 1.490/92 y 425/10.

U

LA  
CM



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

**DISPOSICIÓN N° 5215**

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma EUROFARMA ARGENTINA S.A., distribuir y comercializar la nueva concentración: RIFAXIMINA 400mg, para la especialidad medicinal denominada COLOXIMINA, certificado N° 53.803; las cual se denominará COLOXIMINA 400mg; según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 2º.- Establécese que el anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al certificado N° 53.803 en los términos de la Disposición ANMAT 6077/97.

ARTICULO 3º.- Acéptense los proyectos rótulos y prospectos obrantes de fojas 1793, 1794, 1795 y de fojas 1796 a 1806, 1807 a 1817, 1818 a 1828.

ARTICULO 4º.- Inscríbese la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

57

RA

CS

AS



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas,**  
**Regulación e Institutos**  
**A.N.M.A.T.**

**DISPOSICIÓN N° 5 2 1 5**

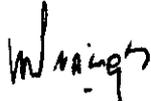
ARTICULO 5º.- Regístrese; Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de Autorización al correspondiente Certificado, efectúe la entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, junto con los proyectos de rótulos y prospectos autorizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N°: 1-0047-0000-011828-08-4

DISPOSICION N°:

m.b.

**5 2 1 5**

  
Dr. OTTO A. ORSINGHER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

R/A





"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5 2 1 5**....., a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.803 la nueva forma farmacéutica solicitada por la firma EUROFARMA ARGENTINA S.A. para la especialidad medicinal denominada COLOXIMINA / RIFAXIMINA otorgada según Disposición N° 2724/07 solicitado por expediente N° 1-0047-0000-001132-07-5.

Nombre Comercial / Genérico: COLOXIMINA 400mg

Forma Farmacéutica: comprimidos recubiertos

Vías de Administración: ORAL

Indicaciones: esta indicada en la diarrea del viajero causada por cepas no invasivas de Escherichia coli, enterocolitis bacteriana resistente al tratamiento sintomático en pacientes de riesgo por patología asociada, inmuno-depresión o edad avanzada. Colitis pseudo membranosa en pacientes resistentes a la vancomicina. Diverticulitis aguda. También esta indicado como profilaxis pre y post operatoria en cirugía del tracto gastrointestinal y como terapia coadyuvante en la hiperamonemia (aumento excesivo de la concentración de amoníaco en sangre) asociada a la encefalopatía hepática.

Handwritten initials: RA, CS, and a signature.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.7.*

Concentración: RIFAXIMINA 400mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico: RIFAXIMINA 400mg.

Excipientes: lactosa monohidrato 100,0mg, celulosa microcristalina PH 101 248,0mg, polisorbato 80 40,0mg, croscarmelosa sódica 40,0mg, dióxido de silicio coloidal 6,0mg, estearato de magnesio 6,0mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (Hypromellose 2910) 19,2mg, Polietilenglicol 6000 3,2mg, dióxido de titanio 12,6mg, talco 6,2mg, laca rojo punzó 4R 4,8mg.

Envase/s: BLISTER de PVC/ALUMINIO.

Presentación: 10, 20, 30, 40, 50, 100, 250, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, siendo los cuatro últimos de Uso Hospitalario Exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 40, 50, 100, 250, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, siendo los cuatro últimos de Uso Hospitalario Exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de Conservación: Conservar en un ambiente fresco, seco y protegido de la luz, preferentemente entre 15° C y 30° C, dentro de su envase original, junto con su prospecto, fuera del alcance de los niños.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador a granel: TAURO S.A. sito en Juan Agustín García N° 5420 – Ciudad de Buenos Aires.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Nombre o razón social del establecimiento Acondicionadores:  
LABORATORIOS ARGENPACK S.A. sito en AZCUÉNAGA N° 3944/54 y  
MONTEAGUDO N° 365/371-VILLA LYNCH-SAN MARTÍN – PROVINCIA DE  
BUENOS AIRES y ARCANO S.A (CORONEL MARTINIANO CHILAVERT N°  
1124 – CIUDAD DE BUENOS AIRES).

Nombre o razón social del establecimiento Acondicionador Secundario:  
EUROFARMA ARGENTINA S.A. sito en SAAVEDRA N° 363 – RAMOS  
MEJIA – PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Proyecto de rótulos y prospectos de fojas 1793, 1794, 1795 y de fojas  
1796 a 1806, 1807 a 1817, 1818 a 1828 a desglosar las fojas  
1793 y de fojas 1796 a 1806, que forman parte de la presente  
disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de  
Autorización N° 53.803.

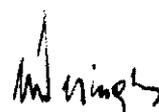
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones  
del REM a EUROFARMA ARGENTINA S.A.. titular del Certificado de  
Autorización N° 53.803, en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....  
días, del mes..... **28 JUL 2011**

Expediente N° 1-0047-0000-011828-08-4

DISPOSICION N°

**5215**

m.b.

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



**PROYECTO DE RÓTULO**

**COLOXIMINA® 400**  
**RIFAXIMINA 400 mg**  
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**X COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de **COLOXIMINA® 400** contiene:

Rifaximina (principio activo)..... 400,0 mg  
Excipientes: Lactosa monohidrato 100,0 mg, Celulosa microcristalina PH 101 248,0 mg, Polisorbato 80 40,0 mg, Croscarmelosa sódica 40,0 mg, Dióxido de silicio coloidal 6,0 mg, Estearato de magnesio 6,0 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (Hypromellose 2910) 19,2 mg, Polietilenglicol 6000 3,2 mg, Dióxido de titanio 12,6 mg, Talco 6,2 mg y Laca rojo punzó 4R 4,8 mg.

**POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:**

Ver prospecto adjunto.

**Conservar en un ambiente fresco, seco y protegido de la luz, preferentemente entre 15°C y 30°C, dentro de su envase original, junto con su prospecto, fuera del alcance de los niños.**

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 53.803

Lote N°:

Vto:

**EUROFARMA ARGENTINA SA**

Saavedra 363/77 (B1704FIC)

RAMOS MEJIA Código postal: B1704FIC

Provincia: Buenos Aires

Teléfono: 4658-5354 Fax: 4658-0871

Directora Técnica: Farm. Paula M. Budnik

**Iguals características tendrán los envases de 10, 20, 30, 40, 50, 100, 250, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos (estos cuatro últimos de uso exclusivamente hospitalario).**

Versión:

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINA MAINARDI  
APODERADA

EUROFARMA ARGENTINA SA  
FARM. PAULA M. BUDNIK  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. 715828

**PROYECTO DE PROSPECTO**

ORIGINAL

5215

**COLOXIMINA®**  
**RIFAXIMINA 200 mg**  
Comprimidos recubiertos

**COLOXIMINA® 400**  
**RIFAXIMINA 400 mg**  
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de **COLOXIMINA®** contiene:

Rifaximina (principio activo)..... 200,0 mg  
Excipientes: Lactosa monohidrato 50,0 mg, Celulosa microcristalina PH 101 124,0 mg, Polisorbato 80 20,0 mg, Croscarmelosa sódica 20,0 mg, Dióxido de silicio coloidal 3,0 mg, Estearato de magnesio 3,0 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (Hypromellose 2910) 9,6 mg, Polietilenglicol 6000 1,6 mg, Dióxido de titanio 6,3 mg, Talco 3,1 mg y Laca rojo punzó 4R 2,4 mg.

Cada comprimido recubierto de **COLOXIMINA® 400** contiene:

Rifaximina (principio activo)..... 400,0 mg  
Excipientes: Lactosa monohidrato 100,0 mg, Celulosa microcristalina PH 101 248,0 mg, Polisorbato 80 40,0 mg, Croscarmelosa sódica 40,0 mg, Dióxido de silicio coloidal 6,0 mg, Estearato de magnesio 6,0 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (Hypromellose 2910) 19,2 mg, Polietilenglicol 6000 3,2 mg, Dióxido de titanio 12,6 mg, Talco 6,2 mg y Laca rojo punzó 4R 4,8 mg.

**ACCIÓN TERAPEUTICA**

Antibiótico.  
Código ATC: AO7 AA 11

**INDICACIONES**

Coloximina® está indicada en la diarrea del viajero causada por cepas no invasivas de Escherichia coli, enterocolitis bacteriana resistente al tratamiento sintomático en pacientes de riesgo por patología asociada, inmuno-depresión o edad avanzada. Colitis pseudo membranosa en pacientes resistentes a la vancomicina. Diverticulitis aguda. También está indicado como profilaxis pre y post operatoria en cirugía del tracto gastrointestinal y como terapia coadyuvante en la hiperamonemia (aumento excesivo de la concentración de amoníaco en sangre) asociada a la encefalopatía hepática.

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINA MAINARDI  
PODERADA

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
FARM. PAULA M. BUDNIK  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N.: 15928

RA  
CS  
D



5219

## **ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**

Rifaximina es un antibiótico bactericida que actúa sobre microorganismos del aparato digestivo, en determinadas infecciones gastrointestinales caracterizadas por su resistencia a otros tratamientos antimicrobianos.

Rifaximina posee un amplio espectro de acción sobre bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, tanto aerobias como anaerobias. Su absorción en el tracto gastrointestinal es prácticamente nula (inferior al 0,4 %), lo que favorece la concentración del fármaco en la luz intestinal y, sobre todo, en las heces en forma activa.

La elevada concentración de la Rifaximina en el tracto gastrointestinal da lugar a una eficaz actividad antibacteriana que erradica las posibles especies patógenas presentes, con lo que se normaliza la función intestinal y se eliminan los síntomas que aparecen cuando ésta se altera. La Rifaximina es un antibiótico ópticamente tolerado, ya que su casi nula absorción a nivel gastrointestinal disminuye el riesgo de aparición de posibles efectos secundarios.

### **Microbiología**

La Rifaximina actúa uniéndose a la subunidad beta de la RNA polimerasa DNA-dependiente bacteriana, lo que resulta en una inhibición de la síntesis de RNA bacteriano. Se ha observado que la *Escherichia coli*, desarrolla resistencia a la Rifaximina *in vitro*. Sin embargo, la significación clínica de esos efectos no ha sido estudiada.

La Rifaximina es un análogo estructural de la Rifampicina. Los microorganismos con altos valores de Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) con la Rifaximina también presentan altos valores de CIM contra la Rifampicina. La resistencia cruzada entre Rifaximina y otras clases de antimicrobianos no ha sido estudiada.

La Rifaximina ha mostrado ser activa frente a los siguientes patógenos en estudios clínicos de diarrea infecciosa: *Escherichia coli* (cepas enterotoxigénica y enteroagregativa).

Los ensayos de Susceptibilidad fueron llevados a cabo de acuerdo con el ensayo de dilución en agar M7 -A6 del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Sin embargo, la correlación entre ensayos de susceptibilidad y resultados clínicos no ha sido determinada.

### **Farmacocinética**

La Rifaximina tiene una absorción prácticamente nula en el tracto gastrointestinal cuando se administra por vía oral, tal y como muestran los estudios farmacocinéticos realizados con el fármaco.

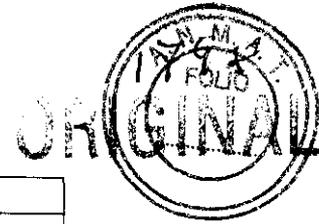
Absorción: La biodisponibilidad oral es menor al 0,4%. Los parámetros farmacocinéticos medios en 14 sujetos sanos después de una dosis única oral de 400 mg dada como 2 \* 200 mg bajo condiciones postprandiales y de ayuno son resumidos en la Tabla 1.

Tabla 1: Efecto de los alimentos en los parámetros farmacocinéticos medios  $\pm$  D.S. de una dosis única de 400 mg de Rifaximina (n= 14).

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINA MAINARDI  
ARODERADA

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
FARM. PAULA M. GUDINER  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N.: 15928

RA  
OS  
b



5 2 1 5

Parámetro	En Ayunas	Posprandial
C <sub>max</sub> (ng / mL)	3,80 ± 1,32	9,63 ± 5,93
T <sub>max</sub> (h)	1,21 ± 0,47	1,90 ± 1,52
Vida media (h)	5,85 ± 4,34	5,95 ± 1,88
AUC (ng · h / mL)	18,35 ± 9,48	34,70 ± 9,23
% excretado en la orina	0,023 ± 0,009	0,0051 ± 0,017

La Rifaximina puede ser administrada con o sin alimentos. La absorción de Rifaximina fue baja tanto en el estado de ayuno como cuando es administrado luego de 30 minutos de un desayuno rico en grasas.

<sup>14</sup>C-Rifaximina fue administrada en una dosis única a 4 varones saludables. La recuperación media global de radiactividad en orina y heces de 3 sujetos durante las 168 horas posteriores a la administración fue de 96,94 ± 5,64 % de la dosis. La radioactividad fue excretada casi completamente en las heces (96,62 ± 5,67 % de la dosis), con solamente una pequeña proporción de la dosis (una media de 0,32 % de la dosis) excretada en orina. El análisis de los extractos fecales indicó que la Rifaximina estaba siendo excretada como droga sin cambios. La cantidad de radiactividad en orina (<0,4% de la dosis) sugiere que la Rifaximina es pobremente absorbida en el tracto gastrointestinal y es casi exclusivamente y completamente excretada en las heces como droga sin cambios. Los parámetros farmacocinéticos medios de la Rifaximina fueron C<sub>max</sub> 4,3 ± 2,8 ng / mL y AUC<sub>t</sub> 16,5 ng\* h / mL con una mediana de la T<sub>max</sub> 1,25 horas.

La absorción sistémica de Rifaximina (200 mg tres veces por día) fue también evaluada en 13 sujetos con shigelosis en los días 1 y 3 de un tratamiento de tres días. Las concentraciones de Rifaximina y exposiciones fueron bajas y variables. No hubo evidencia de acumulación de Rifaximina seguida a la administración repetida por tres días (nueve dosis). Los picos de concentración plasmáticos luego de 3 y 9 dosis consecutivas estuvieron en el rango de 0,81 a 3,4 ng \* h / mL en el día 1 y de 0,68 a 2,26 ng \* h /mL en el día 3. De manera similar los estimados de AUC<sub>0-final</sub> fueron de 6,95 ± 5,15 ng \* h / mL en el día 1 y 7,83 ± 4,94 ng \* h / mL en el día 3. La Rifaximina no es adecuada para el tratamiento de infecciones bacterianas sistémicas debido a que menos del 0,4 % de la droga es absorbido luego de la administración oral. (Ver la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Distribución: Los estudios farmacocinéticos en animales han demostrado que del 80 % al 90 % de la Rifaximina administrada de manera oral se concentra en el intestino con menos del 0,2 % en el hígado y riñón y menos de 0,01 % en otros tejidos. En adultos con diarrea infecciosa tratada con Rifaximina 800 mg por día durante tres días, las concentraciones de Rifaximina en materia fecal estuvieron en promedio en ~8000 µg/g el día posterior a la finalización del tratamiento.

Metabolismo: Los estudios de interacciones in vitro han mostrado que la Rifaximina, en concentraciones que van de 2 a 200 ng / mL, no inhibieron las isoenzimas citocromo P450 hepáticas: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 Y 3A4. En un modelo de inducción de hepatocitos in vitro, se observó que inducía el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), una isoenzima que se conoce es inducida por Rifampicina. Dos estudios clínicos de interacción con otras drogas usando midazolam y un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol y norgestimato demostraron que la Rifaximina no alteraba la farmacocinética de estas drogas (Ver Interacciones Medicamentosas en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Excreción: la Rifaximina es excretada primariamente en las heces. Luego de la administración oral de <sup>14</sup>C- Rifaximina a voluntarios sanos, aproximadamente el 97 % de la dosis fue recuperado en las heces, casi completamente como droga sin cambios, y 0,32% fue recuperado en la orina.

*RA*  
*CS*

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINA MAINARDI  
APODERADA

EUROFARMA ARGENTINA SA  
FARM. PAULA M. BUDNIK  
DIRECTORA TECNICA  
C.N. 1592B



Farmacocinética en Poblaciones especiales:

Geriátrica: La farmacocinética de la Rifaximina en pacientes  $\geq 65$  años de edad no ha sido estudiada.

Pediátrica: La farmacocinética de la Rifaximina no ha sido estudiada en pacientes pediátricos de ninguna edad.

Género: Los efectos del género en la farmacocinética de la Rifaximina no han sido estudiados.

Insuficiencia renal: La Farmacocinética de la Rifaximina en pacientes con función renal deteriorada no ha sido estudiada.

Insuficiencia hepática: Concentraciones pico plasmáticas de Rifaximina de 13,5 ng / mL han sido detectadas en pacientes con encefalopatía hepática a los que se les había administrado 800 mg de Rifaximina tres veces por día durante 7 días. Menos del 0,1 % de la dosis administrada fue recuperada luego de 7 días. Debido a la limitada absorción sistémica de la Rifaximina, ningún ajuste específico de dosis es recomendado para pacientes con insuficiencia hepática.

### Datos preclínicos sobre seguridad

No se han observado reacciones de toxicidad debidas a la Rifaximina tras los estudios toxicológicos realizados en rata, conejo y perro. Los estudios de toxicidad subcrónica (3 meses) en rata y perro, no han evidenciado signos de toxicidad incluso a la dosis más elevada (100 mg/kg), por vía oral. También los estudios de toxicidad crónica (6 meses) en rata y perro han confirmado la óptima tolerabilidad del producto.

### Ensayos clínicos

La eficacia de la Rifaximina (200 mg oralmente tomado tres veces por día durante tres días) fue evaluada en dos estudios, aleatorizados, multi-céntricos, doble ciego, controlados con placebo, en sujetos adultos con diarrea del viajero. Un estudio fue llevado a cabo en instituciones clínicas en México, Guatemala y Kenia (Estudio 1). El otro estudio fue llevado a cabo en México, Guatemala, Perú y la India (Estudio 2). Muestras de materia fecal fueron colectadas antes del tratamiento y uno a tres días después de terminado el tratamiento para identificar los patógenos entéricos. El patógeno predominante en ambos estudios fue la Echerichia coli.

La eficacia clínica de la Rifaximina fue evaluada mediante el tiempo de retorno a la normalidad, materia fecal formada y resolución de los síntomas. El punto final primario de eficacia fue el tiempo hasta la última materia fecal no formada (TUMFNF), que es definido como el tiempo hasta que pasa la última materia fecal no formada, luego de declarada la cura. La Tabla 2 muestra la mediana del TUMFNF y el número de pacientes que alcanzaron la cura clínica dentro de la población que se intentó tratar en el Estudio 1.

La duración de la diarrea fue significativamente más corta en pacientes tratados con Rifaximina que en el grupo placebo. Más pacientes tratados con Rifaximina fueron clasificados como curas clínicas que aquellos del grupo placebo.

Tabla 2: Respuesta clínica en el estudio 1 (población que se intentó tratar)

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINA MAINARDI  
AUTORIZADA

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
FARM. PAULA M. BUDNIK  
DIRECTORA TÉCNICA  
MBA 15928

PTA  
CW  
A

ORIGINAL  
 7/2/15

	Rifaximina (n=125)	Placebo (n=129)	Estimado (intervalo conf.97,5 %)	Valor P
Mediana (horas)	32,5	58,6	1,78 <sup>a</sup> (1,26,250)	0,0002
Cura clínica n (%)	99 (79,2)	78 (60,5)	18,7 <sup>b</sup> (5,3, 32,1)	0,01

5215

a) relación de riesgo

b) diferencia de relaciones

La erradicación microbiológica (definida como la ausencia de un patógeno de base en el cultivo de materia fecal luego de una terapia de 72 horas) rangos para el Estudio 1 son presentados en la Tabla 3 para pacientes con cualquier patógeno de base y para el subgrupo de pacientes con Escherichia coli de base. Escherichia coli fue el único patógeno con suficiente número para permitir comparaciones entre grupos de tratamientos.

Aunque la Rifaximina tuvo actividad microbiológica similar al placebo, demostró una clínicamente significativa reducción de la duración de la diarrea y un rango de cura más alto que el placebo. Consecuentemente, el manejo de los pacientes debe ser basado en la respuesta clínica a la terapia más que en la respuesta microbiológica.

Tabla 3: Rango de Erradicación microbiológica en el estudio 1.

Sujetos con un patógeno de Base.

	Rifaximina	Placebo
Global	48/70 (68,6)	41/61 (67,2)
E.Coli	38/53 (71,7)	40/54 (74,1)

El Estudio 2 provee información adicional para confirmar los resultados presentados en el Estudio 1. Este estudio también proveyó evidencia que los pacientes tratados con Rifaximina con fiebre y/o sangre en la materia fecal de base tuvieron más prolongado TUMFNF. Estos sujetos tuvieron rangos de cura más bajos que aquellos sin fiebre o sangre en la materia fecal de base. Muchos de estos pacientes con fiebre y/o materia fecal (síndrome diarreico tipo disentería) poseían patógenos invasivos, primariamente Campylobacter Jejuni, aislado de la materia fecal de base.

También en este estudio, la mayoría de los pacientes tratados con Rifaximina que tenían Campylobacter jejuni aislado como el único patógenos de base, tuvieron falla en el tratamiento y el rango resultante de cura clínica para esto pacientes fue del 23,5 % (4/17).

Además de no ser diferente al placebo, los rangos de erradicación microbiológica de sujetos con Campylobacter jejuni aislado de base fueron muy inferiores a los de erradicación vistos en Escherichia coli.

En un estudio farmacocinético no relacionado de Fase 1, abierto, de Rifaximina oral 200 mg tomados cada 8 horas por 3 días, 15 sujetos adultos fueron desafiados con Shigella flexneri 2a, de los cuales 13 desarrollaron diarrea o disentería u fueron tratados con Rifaximina. Aunque este ensayo de desafío abierto no fue adecuado para evaluar la efectividad de la Rifaximina en el tratamiento de la shigelosis, las siguientes observaciones fueron notadas. Ocho sujetos recibieron tratamiento de rescate dentro de las 24 horas (2), debido a que desarrollaron disentería severa (5), o debido a la recurrencia de Shigella flexneri en la materia fecal (1).

RA  
 [Handwritten signature]

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
 ANA VALENTINA MAINARDI  
 APODERADA

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
 FARM. PALMAYO GENTILIC  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. 15878



Cinco de los 13 sujetos recibieron ciprofloxacina aunque no tuvieron evidencia de enfermedad severa o recaída.

### **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:**

Coloximina® se administra por vía oral. La posología media recomendada en adultos y niños mayores de 12 años de edad es de 200 mg de Coloximina® cada 6 horas, hasta la remisión de los síntomas. Esta dosis puede ser incrementada en adultos hasta 400 mg de Coloximina® cada 8 horas, en aquellos casos que por su complicación pudieran requerir un incremento de dosis. Estos cambios posológicos en cantidad por dosis y frecuencia de administración se harán según criterio médico tratante. Se aconseja no sobrepasar los 7 días de tratamiento.

#### **Tratamiento antidiarreico:**

200 mg de Coloximina® cada 6 horas (un comprimido de Coloximina® ó medio comprimido de Coloximina® 400 cada 6 horas)

#### **Tratamiento pre y post operatorio:**

400 mg de Coloximina® cada 12 horas (dos comprimidos de Coloximina® ó uno de Coloximina® 400 cada 12 horas).

#### **Tratamiento coadyuvante de la hiperamoniemia:**

400 mg de Coloximina® cada 8 horas (dos comprimidos de Coloximina® ó uno de Coloximina® 400 cada 8 horas).

### **CONTRAINDICACIONES**

Este producto no debería usarse en pacientes con alergia a la Rifaximina, otros agentes antimicrobianos de la familia de la Rifaximina y/o a otro componente de la formulación. También se encuentra contraindicada en casos de obstrucción intestinal, aunque sea parcial, y lesiones ulcerativas intestinales.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Durante el tratamiento prolongado a dosis elevadas, o en casos de lesión intestinal, pudiera producirse una ligera absorción del producto (aunque en general menos del 1%) y al eliminarse dar lugar a una coloración rojiza en la orina, hecho que carece de importancia relevante.

#### **Precauciones Generales**

El uso de antibióticos puede promover el sobrecrecimiento de organismos no susceptibles. En caso que una sobreinfección ocurra durante el tratamiento, se deben tomar medidas apropiadas.

Se encontró que la Rifaximina no es efectiva en pacientes con diarrea complicada con fiebre y/o sangrado en materia fecal, o diarrea debida a patógenos distintos a Escherichia coli.

La Rifaximina no es efectiva frente a casos de diarrea del viajero debido a Campylobacter jejuni. La efectividad de la Rifaximina en la diarrea del viajero causada por Shigella spp. y Salmonella spp no ha sido probada aún. La Rifaximina no debe ser usada en pacientes donde se sospecha que el Campylobacter jejuni, Shigella spp, o Salmonella spp. puedan ser los patógenos causales del cuadro.

Este producto debe ser discontinuado si los síntomas de la diarrea empeoran o persisten más de 24-48 horas o si tienen fiebre y/o sangre en la materia fecal y una terapia antibiótica alternativa debe ser considerada.

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINA MAINARDI  
PODERADA

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
FABIAN PAULLA M. BUDNIK  
DIRECTOR TECNICA  
C.U.N. 13928

RA  
[Handwritten signature]

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos y la severidad puede ser desde leves a amenazar la vida del paciente; consecuentemente es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea subsecuente a la administración de agentes antibióticos.

5215

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir un sobrecrecimiento de Clostridios. Los estudios indican que una toxina producida por el Clostridium difficile es la causante primaria de la "colitis asociada a antibióticos".

Luego que el diagnóstico de colitis pseudomembranosa ha sido establecido, se deben iniciar las medidas terapéuticas. Casos leves de colitis pseudomembranosa responden usualmente a la sola discontinuación de la droga. En casos moderados a severos, se debe considerar el tratamiento con fluidos y electrolitos, suplementación proteica, tratamiento con una droga antibacteriana efectiva contra el Clostridium difficile.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad.

No se llevaron a cabo estudios sobre carcinogenicidad. La Rifaximina no fue genotóxica en los ensayos siguientes: bacteriano de reversión de la mutación, aberraciones cromosómicas, ensayo de micronúcleos en médula ósea de rata y el ensayo de mutación CHO/HGPRT. No se observó efectos en la fertilidad en ratas machos o hembras siguiendo a la administración de Rifaximina en dosis de hasta 300 mg/Kg (aproximadamente 5 veces la dosis clínica, ajustada por área de superficie corporal)

#### **Administración en el embarazo, puerperio y lactancia**

Antes de comenzar el tratamiento, el médico deberá interrogar a la paciente si está embarazada, si puede llegar a estarlo o si está en período de lactancia. Aunque no se ha demostrado su posible acción sobre el feto, y teniendo en cuenta que muchos fármacos se excretan por la leche materna, se recomienda su administración con precaución durante el embarazo, puerperio y la lactancia

#### **Embarazo - Efectos Teratogénicos (Embarazo categoría C)**

La Rifaximina fue teratogénica en ratas a dosis de 150 a 300 mg / kg (aproximadamente 2,5 a 5 veces la dosis clínica, ajustada por área de superficie corporal). Estos efectos incluyen paladar hendido, agnatia, hipoplasia mandibular, hemorragia, ojo parcialmente abierto, microftalmia, braquignatia, osificación incompleta, y vertebras toracolumbares aumentadas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Este producto debe ser usado durante el embarazo sólo si los potenciales beneficios son mayores que los potenciales riesgos para el feto.

#### **Uso durante la lactancia**

No se sabe si la Rifaximina es excretada en la leche humana. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas en los niños lactantes causados por la Rifaximina, se debe tomar una decisión entre discontinuar la lactación o discontinuar la droga, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

#### **Administración en pediatría y en pacientes ancianos**

Aunque la Rifaximina es un antibiótico no absorbible, se recomienda su uso con precaución y bajo control directo del médico en estos casos particulares.

#### **Uso pediátrico.**

RA  
CSA

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINA MAINARDI  
APROBADA

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
FARM. PAULA A. BONIK  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N.: 15828

La seguridad y efectividad de la Rifaximina en pacientes de menos de 12 años de edad no ha sido establecida.

5215

#### Uso geriátrico

Los estudios clínicos de la Rifaximina no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 o más años de edad para determinar si este grupo responde de manera diferente que sujetos más jóvenes.

#### Influencia sobre la capacidad de conducir vehículos motorizados y operar maquinarias

No se detectó ninguna influencia sobre la capacidad de conducir vehículos motorizados y operar maquinarias.

#### Abuso de la droga y dependencia

No fue reportado.

#### Interacciones medicamentosas

Debido también a su prácticamente nula absorción, hace poco probable cualquier tipo de interacción farmacológica a nivel sistémico.

En un modelo de inducción de hepatocitos in vitro, la Rifaximina evidenció inducir el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), una isoenzima que se conoce es inducida por la Rifampicina.

Dos estudios clínicos de interacciones con otras drogas fueron llevados a cabo utilizando midazolam y un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol y norgestimato para evaluar el efecto de la Rifaximina en la farmacocinética de estas drogas.

El ensayo con midazolam fue un ensayo abierto, aleatorio, de interacción entre drogas para evaluar el efecto de 200 mg de Rifaximina administrados oralmente cada 8 horas, por 3 días y cada 8 horas por 7 días, en la farmacocinética de una dosis única de midazolam 2 mg intravenoso o midazolam 6 mg vía oral. No se observaron evidencias significativas en los parámetros de exposición sistémica o eliminación de midazolam (vía intravenosa u oral) o su principal metabolito 1'-hidroximidazolam, entre midazolam solo o conjuntamente con Rifaximina. De esta manera se demostró que la Rifaximina no afectaba significativamente la farmacocinética de midazolam tanto de manera presistémica como sistémica.

El ensayo con el anticonceptivo oral utilizó un diseño abierto, cruzado en 28 mujeres saludables para determinar si 200 mg de Rifaximina vía oral administrada cada 8 horas por tres días alteraba la farmacocinética de una dosis única de un anticonceptivo oral conteniendo 0,07 mg de etinilestradiol y 0,50 mg de norgestimato. Los resultados mostraron que la farmacocinética de dosis únicas de etinilestradiol y norgestimato no fue alterada por la Rifaximina.

Consecuentemente, la Rifaximina no mostró afectar significativamente la actividad de CYP3A4 intestinal u hepática, y no se esperan interacciones clínicas con drogas metabolizadas por las isoenzimas de citacromo P450 humanas.

#### REACCIONES ADVERSAS

Raramente se han descrito, en algún caso aislado, reacciones alérgicas por hipersensibilidad individual a la Rifaximina y que se manifiestan como reacción cutánea en forma de picazón y enrojecimiento de la piel. En algún caso se ha descrito también la aparición de náuseas después de la administración del fármaco y que desaparecen espontáneamente sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

DA  
CJA

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINA MAINARDI  
APODERADA

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
FARM. PAULA M. BUDNIA  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N.: 15928



ORIGINAL

5215

La seguridad de la Rifaximina, vía oral, 200 mg tomados tres veces por día, fue evaluada en 320 pacientes en dos ensayos clínicos con controlados con placebo, con 90 % de los pacientes recibiendo al menos tres días de tratamiento con Rifaximina. Todos los efectos adversos que ocurrieron con una frecuencia  $\geq 2\%$ , en los dos ensayos controlados con placebo se muestran en la Tabla 4 (Estos incluyen efectos adversos que pueden ser atribuibles a la enfermedad de base).

Tabla 4: Totalidad de los efectos adversos con una incidencia  $\geq 2\%$ , entre pacientes que recibieron Rifaximina, vía oral 600 mg / día, en estudios controlados con placebo.

Efecto adverso	Rifaximina ( n=320)	Placebo (n= 228)
Flatulencia	36 (11,3%)	45 (19,7 %)
Dolor de cabeza	31 (9,7%)	21 (9,2 %)
Dolor abdominal	23 (7,2 %)	23 (10,1 %)
Tenesmo rectal	23 (7,2 %)	20 (8,8 %)
Urgencia defecatoria	19 (5,9%)	21 (9,2%)
Nausea	17 (5,3%)	19 (8,3%)
Constipación	12 (3,8%)	8 (3,5%)
Fiebre	10 (3,1 %)	10 (4,4 %)
Vómitos	7 (2,2%)	4 (1,8%)

Los siguientes efectos adversos, presentados por sistema, han sido reportados en  $< 2\%$  de los paciente tomando Rifaximina, vía oral, en los dos ensayos controlados con placebo donde 200 mg fueron tomados tres veces por día. Los siguientes incluyen efectos adversos independientemente de la relación causal con la exposición a la droga.

Sangre y desordenes del sistema linfático: linfocitosis, monocitosis y neutropenia.

Oído y alteraciones laberínticas: dolos de oído, cinetosis y tinnitus.

Desórdenes gastrointestinales: distensión abdominal, diarrea, sequedad de garganta, anomalidades fecales, desórdenes gingivales, hernia inguinal, sequedad labial y molestias estomacales.

Desordenes generales y condiciones del sitio de administración: dolor de pecho, fatiga, malestar, dolor y debilidad.

Infecciones e infestaciones: disenteria, infecciones del tracto respiratorio e infecciones del tracto respiratorio superior.

Daño y envenenamiento: quemaduras de sol.

Misceláneos: aumento de la aspartato aminotransferasa, sangre en materia fecal, sangre en orina y disminución de peso.

Alteraciones metabólicas y nutricionales: anorexia y deshidratación.

Alteraciones musculoesqueléticas, del tejido conectivo y óseo: artralgia, espasmos musculares, mialgia y dolor cervical.

Desórdenes del sistema nervioso central: pesadillas, mareos, migraña, síncope, pérdida del gusto.

Alteraciones psiquiátricas: insomnio.

Alteraciones renales y urinarias: coluria, disuria, hematuria, poliuria, proteinuria y polaquiuria.

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINA MAINARDI  
ALDERADA

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
FARM. PAULINA SUZUKI  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.L.: 15938

DA  
CS  
B



ORIGINAL

5215

Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastinales: disnea, irritación nasal, nasofaringitis, faringitis, dolos laringofaríngeo, rinitis y rinorrea.

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo: piel fría y húmeda, rash y aumento de la sudoración.

Desórdenes vasculares: sofocos.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No hay disponible información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación con Rifaximina. En estudios clínicos a dosis mayores a las recomendadas (>600 mg / día, los efectos adversos fueron similares a los de la dos recomendada (200 mg tomados tres veces al día) y al placebo. Los estudios experimentales no han evidenciado la aparición de efectos de intoxicación hasta dosis superiores a 1600 mg/día.

En el caso de sobredosis, discontinuar este producto, hacer tratamiento sintomático, e instituir tratamiento de soporte si es requerido.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

#### **Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación:**

Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: Vómito provocado o lavado gástrico, carbón activado, purgante salino (45 a 60 min luego del C.A.), hemodiálisis. Antídotos específicos, si existen.

### **EXPERIENCIA POST MARKETING:**

Los siguientes eventos: reacciones de hipersensibilidad incluyendo dermatitis alérgica, rash, edema angioneurótico urticaria y prurito, han sido identificaciones durante el uso post aprobación de Rifaximina. Debido a que esos efectos son reportados de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

### **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en un ambiente fresco, seco y protegido de la luz, preferentemente entre 15°C y 30°C, dentro de su envase original, junto con su prospecto, fuera del alcance de los niños.

**“ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.”**

**“ESTE MEDICAMENTO COMO CUALQUIER OTRO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

AA  
CS

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINA MAINARDI  
AUTORIZADA

EUROFARMA ARGENTINA SA  
FARM. PAUL M. BLONIK  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. 15926



**PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 100, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos (estos cuatro últimos de uso exclusivamente hospitalario).

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 53.803

**EUROFARMA ARGENTINA SA**

Saavedra 363/77 (B1704FIC)

RAMOS MEJIA Código postal: B1704FIC

Provincia: Buenos Aires

Teléfono: 4658-5354 Fax: 4658-0871

Directora Técnica: Farm. Paula M. Budnik

Versión:

*PA*  
*PA*

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINA MAINARDI  
APODERADA

EUROFARMA ARGENTINA SA  
FARM. PAULA M. BUDNIK  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 15928