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

DISPOSICIÓN Nº 3055

BUENOS AIRES, 21 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000973-13-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NORMIX / RIFAXIMIN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg, aprobada por Certificado Nº 48.402.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 99 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada NORMIX / RIFAXIMIN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg, aprobada por Certificado Nº 48.402 y Disposición Nº 7257/99, propiedad de la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 81 a 98.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7257/99 los prospectos autorizados por las fojas 81 a 86, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.402 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-000973-13-1

DISPOSICIÓN Nº 3055

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

js

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....3055..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 48.402 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NORMIX / RIFAXIMIN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7257/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000924-98-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7257/99.-	Prospectos de fs. 81 a 98, corresponde desglosar de fs. 81 a 86.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., Titular del Certificado de

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

Autorización Nº 48.402 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....21 MAY 2013.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-000973-13-1

DISPOSICIÓN Nº 3055

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

js

ORIGINAL

BIOTOSCANA ARGENTINA

3055

A.N.M.A.T. FOLIO 81 MESA DE ENTRADA

PROYECTO DE PROSPECTO

NORMIX

RIFAXIMIN

Comprimidos recubiertos

Granulado para suspensión oral

Venta bajo receta archivada

Industria Italiana

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:

-Principio activo: Rifaximina 200 mg.

-Excipientes: glicolato sódico de almidón, diestearato de glicerol, sílice coloidal anhidro, celulosa microcristalina, hipromelosa, dióxido de titanio E171, edetato disódico, propilenglicol, óxido de hierro rojo E172.

Gránulos para suspensión oral:

-100 ml de la suspensión reconstituida contienen: Principio activo: Rifaximina 2 g.

-Excipientes: celulosa microcristalina, croscaramelosa sódica, pectina, caolín, sacarina sódica, benzoato sódico, sacarosa, sabor a cereza.

ACCION TERAPEUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: antidiarreico, antiinflamatorios y antiinfecciosos intestinales, antibióticos.

Clasificación ATC: A07AA11

INDICACIONES:

- Infecciones intestinales agudas y crónicas causadas por bacterias Gram-positivas y Gram-negativas; síndrome diarreico.
- Diarrea causada por un desequilibrio en la flora microbiana intestinal (diarrea estival, diarrea del viajero, enterocolitis).
- Profilaxis pre y posoperatoria de complicaciones infecciosas en cirugías de la región gastroentérica.
- Coadyuvante en el tratamiento de la hiperamoniemia.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

El producto NORMIX contiene Rifaximina [4-desoxi-4'metilpiridina (1',2'-1,2) imidazol (5,4-c) rifamicina SV], en la forma polimórfica alfa (α).

Propiedades farmacodinámicas:

Las investigaciones llevadas a cabo sobre la actividad antibacteriana de Rifaximina han demostrado que este antibiótico, un derivado de la rifamicina, posee un amplio espectro de actividad y muestra una acción bactericida contra la mayoría de las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas tanto aeróbicas como anaeróbicas.

La característica de la Rifaximina en su forma polimórfica alfa (α) es su absorción insignificante por el tracto gastrointestinal; por lo tanto, es un agente con actividad local que posee una acción antimicrobiana eficiente tanto en condiciones patológicas como clínicas donde es útil disminuir la carga bacteriana intestinal endógena.

BIOTOSCANA FARMA
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA
M.N.: 15259

A.N.M.A.T. FOJA 92 MESA DE ENTRADAS

Uso pediátrico:
No se ha establecido la eficacia, posología y seguridad de la rifaximina en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad.
La revisión bibliográfica identificó 9 estudios de eficacia en la población pediátrica que incluyeron 371 niños, 233 de los cuales recibieron rifaximina. La mayoría de los niños enrolados tenían más de 2 años de edad. La característica que estuvo presente en todos los estudios fue la diarrea de origen bacteriano (comprobados antes, durante o después del tratamiento).
Los datos (los estudios per se y un metanálisis) muestran que existe una tendencia positiva para demostrar la eficacia de la rifaximina en una patología especial (diarreas agudas (principalmente las recurrentes o recidivantes) cuya causa conocida o sospechada es la infección por bacterias no invasivas y sensibles a la rifaximina como la Escherichia coli).
La dosificación más utilizada en niños de 2 - 12 años en estos estudios limitados con pocos pacientes estuvo en el rango de los 20-30 mg/kg/d en 2 a 4 administraciones.

Propiedades farmacocinéticas:
Los estudios farmacocinéticos en ratas, perros y seres humanos demostraron que, cuando se administra por vía oral, la Rifaximina prácticamente no es absorbida (menos del 1%).
Los estudios farmacocinéticos comparativos han demostrado que otras formas polimórficas de la Rifaximina se absorben en un grado considerablemente mayor que la forma polimórfica α.
La farmacocinética de Rifaximina 400 mg luego de una única administración oral en adultos en ayunas se caracteriza por valores medios de Cmax menores a 5 ng/ml y por ABC menores a 15 ng•h/ml.
Los valores exactos de los parámetros farmacocinéticos fueron posibles debido al uso de un método de análisis altamente sensible para cuantificar la rifaximina plasmática con un límite inferior de cuantificación de 0,5 ng/ml.
La recuperación urinaria de Rifaximina en seres humanos luego de la administración oral no supera el 0,4% de la dosis administrada.

Datos preclínicos de seguridad:
Las pruebas farmacotoxicológicas llevadas a cabo en varias especies animales (ratas, conejos, perros) no han demostrado fenómenos atribuibles a toxicidad del producto.
En ensayos de toxicidad con dosis repetidas en ratas (6 meses) y perros (9 meses), las dosis orales máximas evaluadas de Rifaximina (ratas: 300 mg/kg; perros: 1.000 mg/kg) no modificaron los parámetros funcionales más importantes, confirmando la excelente tolerabilidad del producto.
Los estudios reproductivos, teratológicos y de desarrollo neonatal descartaron cualquier modificación o alteración en el equilibrio de la unidad "materno-fetal" atribuible al tratamiento.
La Rifaximina no es mutagénica.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION:
Tratamiento antidiarreico - Dosificación recomendada:
- Adultos y niños mayores de 12 años: un comprimido de 200 mg ó 10 ml de suspensión oral (equivalente a 200 mg de Rifaximina) cada 6 horas.
Tratamiento pre y posoperatorio - Dosificación recomendada:
- Adultos y niños mayores de 12 años: dos comprimidos de 200 mg ó 20 ml de suspensión oral (equivalente a 400 mg de Rifaximina) cada 12 horas;
Tratamiento coadyuvante de la hiperamoniemia - Dosificación recomendada:
- Adultos y niños mayores de 12 años: dos comprimidos de 200 mg ó 20 ml de suspensión oral (equivalente a 400 mg de Rifaximina) cada 8 horas;

ESTAS DOSIS PUEDEN MODIFICARSE EN CANTIDAD Y FRECUENCIA SEGÚN RECOMENDACIÓN MÉDICA.

BIOTOSCANA PARMA
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA APODERADA
M.N.: 15259

A.N.M.A.T.
FOLIO 83
MESA DE ENTRADAS

A menos que se indique lo contrario, el tratamiento no debe superar los 7 días.

Población pediátrica:
La eficacia y seguridad de Rifamixina en niños menores de 12 años de edad no se ha establecido.
En la sección *Propiedades Farmacodinámicas* se describen los datos disponibles en la actualidad, pero no pueden realizarse recomendaciones sobre la posología.

Administración de los gránulos para suspensión oral:
El envase de gránulos para suspensión oral incluye una cuchara dosificadora (5 ml de suspensión contienen 100 mg de sustancia activa).
Reconstitución de la suspensión:
Agregar agua a los gránulos contenidos en el frasco hasta la marca y agitar bien.
Agregar agua nuevamente hasta que el nivel de la suspensión alcance la señal indicada.
Agitar bien antes de usar.
Una vez reconstituida según lo descripto, la suspensión es estable durante 7 días a temperatura ambiente.

CONTRAINDICACIONES:
Casos de hipersensibilidad a la sustancia activa, a las rifamicinas o a cualquiera de los excipientes.
Casos de obstrucción intestinal, aún cuando las lesiones ulcerosas del intestino sean parciales o severas.
No debe administrarse Rifaximina en pacientes con diarrea complicada con fiebre o sangre en la materia fecal.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO:
Durante el tratamiento prolongado con dosis elevadas o cuando existen lesiones de la mucosa intestinal, una pequeña parte del producto puede absorberse (menos del 1%), causando una coloración rojiza-rosada de la orina al ser eliminado; esto se debe exclusivamente a la sustancia activa que, al igual que la mayoría de los antibióticos del mismo grupo (rifamicinas), es de color rojizo-naranjado.
En caso de desarrollarse microorganismos que no son susceptibles al antibiótico, el tratamiento debe interrumpirse y debe instaurarse la terapia apropiada.

Con el uso de prácticamente todos los agentes antibacterianos, incluyendo Rifaximina, se ha informado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD). No puede descartarse la asociación potencial del tratamiento con Rifaximina con la DACD o colitis pseudomembranosa (CPM).
Información importante sobre algunos excipientes:
NORMIX 2 g/100 ml gránulos para suspensión oral contiene **sacarosa**: no debe administrarse a pacientes afectados por intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:
Menos del 1% de la dosis administrada de Rifaximina se absorbe en el tracto gastrointestinal; por lo tanto, el antibiótico no ocasiona problemas relacionados con las interacciones farmacológicas a nivel sistémico.
Los estudios clínicos de interacción farmacocinética realizados sobre Rifaximina y fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450 demostraron que la Rifaximina no afectó significativamente la farmacocinética del midazolam o de los anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y norgestimato. Por lo tanto, no se esperan interacciones clínicas con los fármacos metabolizados por estas isoenzimas.
Sin embargo, los cambios en la flora intestinal durante el tratamiento con antibióticos pueden tener efectos sobre la circulación enterohepática de los estrógenos con una posible disminución

BIOTOSCANA FARMA
MONICA MARIA [illegible]
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. [illegible]

de las concentraciones plasmáticas de estrógenos que podría afectar la anticoncepción. Se recomienda usar anticonceptivos adicionales, sobre todo si el contenido de estrógenos es menor de 50 mcg.
Los pacientes deben tomar Rifaximina al menos 2 horas después de la administración de carbón.

Fertilidad, embarazo y lactancia:
Fertilidad:
Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la fertilidad (véase *Datos Preclínicos de Seguridad*).
Debido a los efectos sobre la flora intestinal, la efectividad de los anticonceptivos orales estrogénicos podría disminuir tras la administración de Rifaximina. Sin embargo, tales interacciones no se han reportado con frecuencia. Sin embargo, se recomienda tomar precauciones anticonceptivas adicionales, sobre todo si el contenido de estrógenos es menor de 50 mcg (véase *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).
Embarazo:
No existen datos sobre el uso de Rifaximina en embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a toxicidad reproductiva (véase *Datos Preclínicos de Seguridad*).
Como medida precautoria, no se recomienda el uso de Rifaximina durante el embarazo.
Lactancia:
Se desconoce si Rifaximina o sus metabolitos se excretan en la leche materna.
No pueden descartarse riesgos para el lactante.
Debe tomarse una decisión sobre si discontinuar la lactancia o suspender o abstenerse de recibir una terapia con Rifaximina teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios de la terapia para la mujer.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias:
En ensayos clínicos controlados con placebo se han reportado mareos y somnolencia, pero la Rifaximina tiene una influencia insignificante sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS:
Las reacciones adversas consideradas al menos como "posiblemente" relacionadas con Rifaximina se han clasificado por sistema orgánico y por convención de frecuencias:
Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100 < 1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1000 ≤ 1/100)
Raros (≥ 1/10000 ≤ 1/1000)
Muy raros (≤ 1/10000)
Desconocidos (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles).

Ensayos clínicos:
Durante ensayos clínicos controlados doble ciego o estudios de farmacología clínica, los efectos de Rifaximina se compararon con placebo y otros antibióticos; por lo tanto, se dispone de datos de seguridad cuantitativos.
Nota: La mayoría de las reacciones adversas enumeradas (especialmente para los trastornos gastrointestinales) también pueden atribuirse a las enfermedades subyacentes bajo tratamiento y, durante los ensayos clínicos, se han reportado con la misma frecuencia que en los pacientes tratados con placebo.-
Infecciones e infestaciones:
Poco frecuentes: Candidiasis, herpes simple, rinofaringitis, faringitis, infección de la vía aérea superior

BIOTOSCANA FARMA
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA APODERADA
M.N.: 15259

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:
Poco frecuentes: Linfocitosis, monocitosis, neutropenia
Trastornos metabólicos y de la nutrición:
Poco frecuentes: Anorexia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos:
Poco frecuentes: Insomnio, sueños anormales, ánimo depresivo, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: Mareos, cefalea
Poco frecuentes: Pérdida del gusto, migraña, hipoestesia, parestesia, cefalea sinusal, somnolencia
Trastornos oculares:
Poco frecuentes: Diplopía
Trastornos del oído y laberinto:
Poco frecuentes: Vértigo, dolor de oídos
Trastornos cardiacos:
Poco frecuentes: Palpitaciones
Trastornos vasculares:
Poco frecuentes: Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Poco frecuentes: Disnea, congestión nasal, garganta seca, dolor faringolaríngeo, tos, rinorrea
Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: Constipación, dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, tenesmo rectal, urgencia defecatoria, vómitos.
Poco frecuentes: Ascitis, dispepsia, trastornos de la motilidad gastrointestinal, dolor abdominal superior, hematoquezia, heces mucosas, heces duras, labios secos.
Trastornos hepatobiliares:
Poco frecuentes: Aumento de aspartato aminotransferasa
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
Poco frecuentes: Erupción, erupción macular, sudoración fría
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo:
Poco frecuentes: Dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia, debilidad muscular, dolor cervical
Trastornos renales y urinarios:
Poco frecuentes: Glucosuria, polaquiuria, poliuria, proteinuria
Trastornos del sistema reproductor y mamario:
Poco frecuentes: Polimenorrea
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:
Frecuentes: Pirexia
Poco frecuentes: Fatiga, astenia, escalofríos, dolor, dolor torácico, molestias torácicas, edema periférico, enfermedad similar a la influenza, hiperhidrosis
Investigaciones
Poco frecuentes: Aumento de la presión arterial, sangre en orina
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimientos:
Poco frecuentes: Quemadura solar
Experiencia poscomercialización:
Luego del lanzamiento comercial del producto se han reportado muy rara vez las siguientes reacciones adversas, cuya frecuencia se desconoce: ardor esofágico, edema facial, edema laríngeo, presíncope, síncope, respuestas anafilácticas (incluyendo insuficiencia cardiocirculatoria anafiláctica), hipersensibilidad, agitación, edema angioneurótico, púrpura, prurito generalizado, prurito genital, eritema, eritema palmar, dermatitis exfoliativa, dermatitis alérgica, exantema, erupción eritematosa, erupción morbiliforme, urticaria localizada o generalizada, infecciones por clostridios (*C. difficile*).
Trombocitopenia, alteraciones del INR (Relación normalizada Internacional), alteraciones en los análisis de la función hepática.

BIOTOSCANA FARMA
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA
M.N.. 15259

BIOTOSCANA
ARGENTINA

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 86

SOBREDOSIFICACION:
No se ha reportado ningún caso de sobredosis con Rifaximina.
En los ensayos clínicos con pacientes que sufrían diarrea del viajero se toleraron dosis de hasta 1.800 mg/día sin ningún signo clínico severo. Incluso en los pacientes/sujetos con una flora bacteriana normal, la Rifaximina en dosis de hasta 2.200 mg/día durante 7 días no ocasionó ningún síntoma clínico relevante relacionado con la elevada dosificación. En caso de sobredosis accidental, se recomienda el tratamiento sintomático y medidas de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
-Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACION:
Comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 12 y 24 comprimidos recubiertos.
Gránulos para suspensión oral: Frasco de vidrio oscuro de 60, 120, 150 y 200 ml, herméticamente sellado con tapa de aluminio: contiene gránulos para suspensión oral; cada 100 ml de suspensión oral contiene 40,63 gr de gránulos. Con el frasco se incluye una cuchara dosificadora.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:
La suspensión preparada mediante el agregado de agua a los gránulos para suspensión oral es estable durante 7 días a temperatura ambiente.
Almacenar entre 0 y 25°C, al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado n°: 48402

Elaborador y titular de la autorización de comercialización:
ALFA WASSERMAN SpA
Domicilio Legal: Via Ragazzi del '99, 5 - 40133 – BOLONIA

Importado y distribuido por:
Biotoscana Farma S.A.
Av. Arturo Illía 668, Villa Sarmiento, Morón, Prov. de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Farm. Mónica María Bustos. MN 15259

BIOTOSCANA FARMA
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA APODERADA
M.N. 15259