

COLOXIMINA®
RIFAXIMINA 200MG / 400MG / 550MG

Comprimidos Recubiertos
Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

Este medicamento contiene LACTOSA
Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, p. ej. galactosemia, insuficiencia de lactasa de Lapp o de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido de Coloximina® 200 mg contiene:

Cada comprimido recubierto contiene: Rifaximina 200,00 mg. Excipientes: Cellactose 80 189,750 mg, Estearato de magnesio 7,250 mg, Talco 3,100 mg, Dióxido de titanio 6,300 mg, Croscarmelosa sódica 20,000 mg, Punzo 4R laca alumínica al 20-30% 2,400 mg, Polietilenglicol 6000 1,600 mg, Anhidro silícico 3,000 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E15 9,600 mg.

Cada comprimido de Coloximina® 400 mg contiene:

Cada comprimido recubierto contiene: Rifaximina 400,00 mg. Excipientes: Cellactose 80 379,500 mg, Estearato de magnesio 14,500 mg, Talco 6,200 mg, Dióxido de titanio 12,600 mg, Croscarmelosa sódica 40,000 mg, Punzo 4R laca alumínica al 20-30% 4,800 mg, Polietilenglicol 6000 3,200 mg, Anhidro silícico 6,000 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E15 19,200 mg.

Cada comprimido de Coloximina® 550 mg contiene:

Cada comprimido recubierto contiene: Rifaximina 550,00 mg, Excipientes: Celulosa Lactosa (25:75) 521,813 mg, Estearato de magnesio 19,937 mg, Talco 8,525 mg, Dióxido de titanio 17,325 mg, Croscarmelosa sódica 55,00 mg, Laca rojo punzo 4R 6,600 mg, Polietilenglicol 6000 4,400 mg, Dióxido de silicio coloidal 8,25 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E15 26,400 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico. Código ATC: A07AA11

INDICACIONES

Indicación Coloximina® 200 mg y 400 mg:

- En la diarrea del viajero causada por cepas no invasivas de *Escherichia coli*.
- En enterocolitis bacteriana resistente al tratamiento sintomático en pacientes de riesgo por patología asociada, inmunodepresión o edad avanzada.
- En colitis pseudomembranosa en pacientes resistentes a la vancomicina.
- En diverticulitis aguda.
- Como profilaxis pre y post operatoria en cirugía del tracto gastrointestinal.
- Como terapia coadyuvante en la hiperamonemia (aumento excesivo de la concentración de amoníaco en sangre) asociada a la encefalopatía hepática.

Indicación Coloximina® 550 mg:

- Reducción del riesgo de recurrencia de Encefalopatía Hepática (EH) en pacientes de 18 años o más.

En los ensayos de rifaximina para el tratamiento de encefalopatía hepática, el 91% de los pacientes se encontraba tomando lactulosa concomitantemente. No se pudo evaluar la

diferencia en el efecto del tratamiento de los pacientes que no se encontraban utilizando lactulosa concomitantemente.

- Tratamiento del Síndrome del Intestino Irritable con diarrea (SII-D) en adultos.

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET – Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir rifaximina para las indicaciones mencionadas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción: La rifaximina es un derivado semisintético de la rifampicina y actúa uniéndose a la subunidad beta de la ARN polimerasa dependiente de ADN bacteriana bloqueando uno de los pasos en la transcripción. Esto resulta en la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas y, por consiguiente, inhibe el crecimiento de bacterias.

Resistencia a las drogas y resistencia cruzada: La resistencia a la rifaximina es causada principalmente por mutaciones en el gen *rpoB*. Esto cambia el sitio de unión en la ARN polimerasa dependiente de ADN y disminuye la afinidad de unión a la rifaximina, reduciendo así la eficacia. No se ha observado resistencia cruzada entre rifaximina y otras clases de antimicrobianos.

Actividad antibacterial: Se ha demostrado que la rifaximina es activa contra los siguientes patógenos tanto in vitro como en estudios clínicos de diarrea infecciosa, como se describe en la sección de indicaciones en relación a la *Escherichia coli* (cepas enterotoxigénicas y enteroagregativas).

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET – Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir rifaximina para las indicaciones mencionadas.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: En sujetos sanos, el tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de rifaximina fue de aproximadamente una hora y la $C_{máx}$ media varió de 2,4 a 4 ng/ml después de una dosis única y dosis múltiples de rifaximina 550 mg.

Diarrea del viajero: La absorción sistémica de rifaximina (200 mg tres veces al día) se evaluó en 13 sujetos sometidos a shigelosis en los días 1 y 3 de un curso de tratamiento de tres días. Las concentraciones plasmáticas de rifaximina y las exposiciones fueron bajas y variables. No hubo evidencia de acumulación de rifaximina después de la administración repetida durante 3 días (9 dosis). Las concentraciones máximas de rifaximina en plasma después de 3 y 9 dosis consecutivas variaron de 0,81 a 3,4 ng/mL en el Día 1 y de 0,68 a 2,26 ng/mL en el Día 3. De manera similar, las últimas estimaciones de AUC_{0-last} fueron 6.95 ± 5.15 ng h/mL en el Día 1 y 7.83 ± 4.94 ng•h/mL en el Día 3. Rifaximina no es adecuado para tratar infecciones bacterianas sistémicas debido a la exposición sistémica limitada después de la administración oral [consulte Advertencias y precauciones].

Encefalopatía hepática (EH): La exposición media a la rifaximina (AUC_T) en pacientes con antecedentes de EH fue aproximadamente 12 veces mayor que la observada en sujetos sanos. Entre los pacientes con antecedentes de EH, el AUC medio en pacientes con insuficiencia

hepática Clase C de Child-Pugh fue 2 veces mayor que en pacientes con insuficiencia hepática Clase A de Child-Pugh [consulte Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones específicas].

Síndrome del intestino irritable con diarrea: En pacientes con síndrome de intestino irritable con diarrea (SII-D) tratados con rifaximina 550 mg tres veces al día durante 14 días, la $T_{m\acute{a}x}$ media fue de 1 hora y la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC promedio fueron generalmente comparables con los de los sujetos sanos. Después de las dosis múltiples, el AUC_{τ} fue 1,65 veces más alto que el del Día 1 en pacientes con SII-D (Tabla 1).

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos medios (\pm SD) de rifaximina después de Coloximina 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	Múltiple dosis (Día 14) n=14	Dosis única (Día 1) n=24	Múltiple dosis (Día 14) n=24
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL)	4.04 (1.51)	2.39 (1.28)	3.49 (1.36)	4.22 (2.66)
$T_{m\acute{a}x}$ (h) ^a	0.75 (0.5-2.1)	1.00 (0.5-2.0)	0.78 (0-2)	1.00 (0.5-2)
AUC_{τ} (ng•h/mL)	10.4 (3.47)	9.30 (2.7)	9.69 (4.16)	16.0 (9.59)
Vida media (h)	1.83 (1.38)	5.63 (5.27)	3.14 (1.71)	6.08 (1.68)

^a Mediana (rango)

Efecto de los alimentos en sujetos sanos: Una comida rica en grasas consumida 30 minutos antes de la administración de rifaximina en sujetos sanos retrasó el tiempo medio para alcanzar la concentración plasmática máxima de 0,75 a 1,5 horas y aumentó la exposición sistémica (AUC) de rifaximina en 2 veces, pero no afectó significativamente a la $C_{m\acute{a}x}$.

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

Eliminación: La vida media de rifaximina en sujetos sanos en estado estable 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 el CYP3A4. La rifaximina representó el 18% de la radioactividad en el plasma, lo que sugiere que la rifaximina absorbida sufre un metabolismo extenso.

Excreción: En un estudio de balance de masa, después de la administración de 400 mg de ¹⁴C-rifaximina por vía oral a voluntarios sanos, del 96,94% de recuperación total, el 96,62% de la radioactividad administrada se recuperó en las heces principalmente como fármaco sin cambios, el 0,32% se recuperó en la orina principalmente como metabolitos y 0,03% como fármaco sin cambios.

La excreción biliar de rifaximina fue sugerida por un estudio separado en el cual se detectó rifaximina en la bilis después de la colecistectomía en pacientes con mucosa gastrointestinal intacta.

Poblaciones específicas

Deterioro hepático: La exposición sistémica de rifaximina fue notablemente elevada en pacientes con insuficiencia hepática en comparación con sujetos sanos.

La farmacocinética de rifaximina en pacientes con antecedentes de EH se evaluó después de la administración de rifaximina 550 mg dos veces al día. Los parámetros farmacocinéticos se asociaron con una alta variabilidad y la exposición media a la rifaximina (AUC_{τ}) en pacientes con antecedentes de EH fue mayor en comparación con los de sujetos sanos. El AUC_{τ} promedio en pacientes con insuficiencia hepática de Child-Pugh Clase A, B y C fue 10-, 14- y 21 veces más alto, respectivamente, en comparación con el de los sujetos sanos (Tabla 2).

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos medios (\pm SD) de rifaximina en estado estacionario en pacientes con antecedentes de encefalopatía hepática por clase de Child-Pugh¹

	Sujetos sanos (n=14)	Child-Pugh Class		
		A (n=18)	B (n=15)	C (n=6)
AUC_{τ} (ng•h/mL)	12.3 \pm 4.8	118 \pm 67.8	169 \pm 55.7	257 \pm 100.2
C_{\max} (ng/mL)	3.4 \pm 1.6	19.5 \pm 11.4	25.4 \pm 11.9	39.7 \pm 13.4
T_{\max}^2 (h)	0.8 (0.5, 4.0)	1 (0.9, 10)	1 (1.0, 4.2)	1 (0, 2)

¹ Comparación de estudios cruzados con parámetros farmacocinéticos en sujetos sanos

² Mediana (rango)

Insuficiencia renal: No se ha estudiado la farmacocinética de rifaximina en pacientes con insuficiencia renal.

Estudios de interacción de drogas

Efecto de otros fármacos sobre la rifaximina: Un estudio in vitro sugiere que la rifaximina es un sustrato de CYP3A4. La rifaximina in vitro es un sustrato de la P-glicoproteína, OATP1A2, OATP1B1 y OATP1B3. La rifaximina no es un sustrato de OATP2B1.

Ciclosporina: In vitro, en presencia de inhibidor de la glicoproteína P, verapamilo, la proporción de eflujo de rifaximina se redujo en más del 50%. En un estudio clínico de interacción farmacológica, la C_{\max} media para rifaximina aumentó 83 veces, de 0,48 a 40,0 ng / ml; el AUC_{∞} medio aumentó 124 veces, de 2.54 a 314 ng•h/ml después de la administración conjunta de una dosis única de rifaximina 550 mg con una dosis única de 600 mg de ciclosporina, un inhibidor de la glicoproteína P [consulte Interacciones con otros medicamentos].

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

Efecto de la rifaximina sobre otros fármacos: En estudios de interacción farmacológica in vitro, los valores de IC_{50} para rifaximina fueron > 50 micromolar (~ 60 mcg) para las isoformas 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 y 2E1 de CYP. El valor de IC_{50} in vitro de rifaximina para CYP3A4 fue de 25 micromolar. Sobre la base de estudios in vitro, no se espera una interacción farmacológica clínicamente significativa mediante la inhibición de 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 por la rifaximina.

El efecto inhibitorio de la rifaximina sobre el transporte de glicoproteína P se observó en un estudio in vitro. El efecto de la rifaximina sobre el transportador de P-gp no se evaluó in vivo.

En estudios in vitro, la rifaximina a 3 micromolar inhibió la captación de estradiol glucurónido a través de OATP1B1 en un 64% y a través de OATP1B3 en 70%, mientras que la captación de sulfato de estrona a través de OATP1A2 se inhibió en un 40%. Se desconoce el potencial inhibitorio de la rifaximina en estos transportadores en las concentraciones clínicamente relevantes.

Midazolam: En un estudio in vitro, se demostró que la rifaximina induce el CYP3A4 a una concentración de 0,2 micromolar. No se observó una inducción significativa de la enzima CYP3A4 utilizando 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 interacción farmacológica en sujetos sanos.

El efecto de rifaximina 200 mg administrado por vía oral cada 8 horas durante 3 días y durante 7 días sobre la farmacocinética de una dosis única de 2 mg de midazolam intravenoso o 6 mg de midazolam oral se evaluó en sujetos sanos. No se observó una diferencia significativa en la exposición o eliminación sistémica de midazolam por vía intravenosa u oral o su metabolito principal, 1'-hidroximidazolam, entre midazolam solo o junto con rifaximina. Por lo tanto, no se demostró que rifaximina afecte significativamente la actividad intestinal o hepática del CYP3A4 para el régimen de dosificación de 200 mg tres veces al día.

Cuando se administró por vía oral una dosis única de 2 mg de midazolam después de la administración de rifaximina 550 mg tres veces al día durante 7 días y 14 días a sujetos sanos, el AUC medio de midazolam fue 3.8% y 8.8% más bajo, respectivamente, que cuando se administró midazolam solo. La $C_{m\acute{a}x}$ media de midazolam fue inferior en un 4 a 5% cuando se administró rifaximina durante 7-14 días antes de la administración de midazolam. Este grado de interacción no se considera clínicamente significativo.

Anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y norgestimato: El estudio de anticonceptivos orales utilizó un diseño abierto y cruzado en 28 mujeres sanas para determinar si rifaximina 200 mg administrado por vía oral tres veces al día durante 3 días (el régimen de dosificación para la diarrea del viajero) alteró la farmacocinética de una dosis única de anticonceptivo oral que contiene 0,07 mg de etinilestradiol y 0,5 mg de norgestimato. Los resultados mostraron que la farmacocinética de dosis únicas de etinilestradiol y norgestimato no fueron alteradas por la rifaximina.

Se realizó un estudio abierto de anticonceptivos orales en 39 mujeres sanas para determinar si rifaximina 550 mg administrado oralmente tres veces al día durante 7 días alteró 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). La $C_{m\acute{a}x}$ media de EE y NGM fue inferior en un 25% y en un 13%, después del régimen de rifaximina de 7 días que cuando se administró el anticonceptivo oral solo. Los valores medios de AUC de los metabolitos activos de NGM fueron inferiores en un 7% a aproximadamente un 11%, mientras que el AUC de EE no se alteró en presencia de rifaximina. Se desconoce la relevancia clínica de las reducciones de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC en presencia de rifaximina.

POSOLOGIA

Coloximina 200 mg y 400 mg:

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

Un comprimido de Coloximina 200 mg cada 6 horas o (medio comprimido de Coloximina 400 cada 6 horas).

Tratamiento pre y post operatorio

Dos comprimidos de Coloximina 200 mg cada 12 horas o (un comprimido de Coloximina 400 mg de cada 12 horas).

Tratamiento coadyuvante de la hiperamonemia

Dos comprimidos de Coloximina 200 mg cada 8 horas o (un comprimido de Coloximina 400 mg de cada 8 horas)

Coloximina 550 mg:

Tratamiento para la encefalopatía hepática

Dosis recomendada: 550 mg dos veces al día. El beneficio clínico se determinó a partir de un estudio clínico controlado en el que se trató a los sujetos durante 6 meses. El tratamiento más allá de los 6 meses debe tener en cuenta el equilibrio individual entre los beneficios y los riesgos, incluyendo aquellos asociados a la progresión de la disfunción hepática.

Tratamiento para el Síndrome del Intestino Irritable con Diarrea

La dosis recomendada de Coloximina es una tableta de 550 mg tomada por vía oral tres veces al día durante 14 días. Los pacientes que experimentan una recurrencia de los síntomas pueden volver a tratarse hasta dos veces con el mismo régimen de dosificación.

Coloximina se administra por vía oral con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Coloximina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la rifaximina, a cualquiera de los agentes antimicrobianos de rifampicina o a cualquiera de los componentes de Coloximina. Las reacciones de hipersensibilidad han incluido dermatitis exfoliativa, edema angioneurótico y anafilaxia [consulte Reacciones adversas].

También se encuentra contraindicada en casos de obstrucción intestinal, aunque sea parcial, y lesiones ulcerativas intestinales.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Diarrea de los viajeros no causada por Escherichia coli

No se encontró que Coloximina sea efectivo en pacientes con diarrea complicada por fiebre y/o sangre en las heces o diarrea debida a patógenos distintos de Escherichia coli.

Suspenda Coloximina si los síntomas de la diarrea empeoran o persisten más de 24 a 48 horas y se debe considerar un tratamiento antibiótico alternativo.

Rifaximina no es eficaz en casos de diarrea del viajero debido a Campylobacter jejuni. La eficacia de rifaximina en la diarrea del viajero causada por Shigella spp. y Salmonella spp. No se ha comprobado. Rifaximina no debe utilizarse en pacientes en los que Campylobacter jejuni, Shigella spp. O Salmonella spp. pueden sospecharse como patógenos causales [ver Indicaciones].

Diarrea asociada a Clostridium difficile

Se ha reportado diarrea asociada a Clostridium difficile (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo rifaximina, y puede variar en severidad desde diarrea leve hasta colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que puede llevar a un crecimiento excesivo de C. difficile.

Desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos

La prescripción de rifaximina para la diarrea del viajero en ausencia de una infección bacteriana probada o muy sospechosa o una indicación profiláctica es poco probable que beneficie al paciente y aumenta el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

Insuficiencia hepática severa (clase C de Child-Pugh)

Existe una mayor exposición sistémica en pacientes con insuficiencia hepática grave. Los ensayos clínicos se limitaron a pacientes con puntuaciones MELD <25. Por lo tanto, se debe tener

precaución al administrar rifaximina a pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh) [consulte Uso en poblaciones específicas].

Uso concomitante con inhibidores de la glicoproteína P

La administración concomitante de fármacos que son inhibidores de la P-glicoproteína (P-gp) con rifaximina puede aumentar sustancialmente la exposición sistémica a la rifaximina. Se debe tener precaución cuando se necesita el uso concomitante de rifaximina y un inhibidor de la P-gp, como la ciclosporina. En pacientes con insuficiencia hepática, un efecto aditivo potencial del metabolismo reducido y los inhibidores concomitantes de la P-gp puede aumentar aún más la exposición sistémica a la rifaximina [consulte la sección de Interacciones y Farmacocinética].

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de rifaximina en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados con los medicamentos. Se observaron efectos teratogénicos en estudios de reproducción en animales luego de la administración de rifaximina a ratas y conejos embarazadas durante la organogénesis en dosis de aproximadamente 0.9 a 5 veces y de 0.7 a 33 veces, respectivamente, de las dosis recomendadas en humanos de 600 mg a 1650 mg por día. En conejos, se observaron malformaciones oculares, orales y maxilofaciales, cardíacas y lumbares. Se observaron malformaciones oculares tanto en ratas como en conejos a dosis que causaron una reducción del aumento del peso corporal materno.

Lactancia

No hay información sobre la presencia de rifaximina en la leche humana, los efectos de la rifaximina en el lactante amamantado o los efectos de la rifaximina en la producción de leche.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de rifaximina no se ha establecido en pacientes pediátricos menores de 12 años con diarrea del viajero o en pacientes menores de 18 años para EH y SII-D.

Uso geriátrico

Del total de pacientes en el estudio clínico de rifaximina para EH, el 19% de los pacientes tenía 65 años o más, mientras que el 2% tenía 75 años o más. En los estudios clínicos de SII-D, el 11% de los pacientes tenía 65 años o más, mientras que el 2% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes para ninguna de las indicaciones. Los estudios clínicos con rifaximina para diarrea del viajero no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Después de la administración de rifaximina 550 mg dos veces al día a pacientes con antecedentes de encefalopatía hepática, la exposición sistémica (es decir, el AUC_t) de rifaximina fue aproximadamente 10-, 14- y 21- veces mayor en aquellos pacientes con leve (Clase Child-Pugh A), insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh) y severa (Clase C de Child-Pugh), respectivamente, en comparación con la de voluntarios sanos. No se recomienda un ajuste de dosis porque presumiblemente la rifaximina actúa localmente. Sin embargo, se debe

tener precaución cuando se administra rifaximina a pacientes con insuficiencia hepática grave [consulte Advertencias y precauciones, Farmacocinética].

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET – Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir rifaximina para las indicaciones mencionadas.

INTERACCION CON OTRAS DROGAS

Inhibidores de la glicoproteína P

La administración concomitante de ciclosporina, un inhibidor de P-gp y OATP aumentó significativamente la exposición sistémica de rifaximina. En pacientes con insuficiencia hepática, un efecto aditivo potencial del metabolismo reducido y los inhibidores concomitantes de la P-gp puede aumentar aún más la exposición sistémica a la rifaximina. Se debe tener precaución cuando sea necesario el uso concomitante de rifaximina y un inhibidor de la P-gp, como la ciclosporina [consulte Advertencias y precauciones, Farmacocinética].

Warfarina

Se han informado cambios en el INR después de la comercialización en pacientes que recibieron rifaximina y warfarina de forma concomitante. Monitor de INR y tiempo de protrombina. Puede ser necesario ajustar la dosis de warfarina para mantener el rango INR objetivo. Consulte la información de prescripción de warfarina.

Sustratos CYP3A4

Un estudio in vitro ha sugerido que la rifaximina induce el CYP3A4 [consulte Farmacocinética]. Sin embargo, en pacientes con función hepática normal, no se espera que rifaximina en el régimen de dosificación recomendado induzca CYP3A4. Se desconoce si la rifaximina puede tener un efecto significativo en la farmacocinética de sustratos concomitantes de CYP3A4 en pacientes con función hepática reducida que tienen concentraciones elevadas de rifaximina.

REACCIONES ADVERSAS

En la Tabla 3 y 4 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y de la experiencia post-comercialización, ordenadas de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la categoría de frecuencia.

Las categorías de frecuencia se definen mediante la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3. Reacciones adversas ordenadas de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la categoría de frecuencia para Coloximina® 200 mg y 400 mg:

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Frecuencia no conocida
--	------------------	-----------------------	-------------	-------------------------------

Infecciones e infestaciones	-	Candidiasis, herpes simple, nasofaringitis, faringitis, infección de las vías respiratorias superiores		Infección por Clostridium
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	-	Linfocitosis, monocitosis, neutropenia		Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	-			Reacciones anafilácticas, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	-	Disminución del apetito, deshidratación		
Trastornos psiquiátricos	-	Insomnio, sueños anormales, depresión, nerviosismo		
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Hipoestesia, migraña, parestesia, cefalea sinusal, somnolencia		Presíncope
Trastornos oculares	-	Diplopía		
Trastornos del oído y del laberinto		Dolor de oído, vértigo		
Trastornos cardíacos		Palpitaciones		
Trastornos vasculares		Sofocos, aumento de la presión sanguínea		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	-	Tos, disnea, congestión nasal, sequedad de garganta, dolor orofaríngeo, rinorrea		
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, tenesmo rectal, urgencia de evacuación, vómitos	Ascitis, dispepsia, desórdenes de la motilidad gastrointestinal, dolor abdominal superior, hematoquecia, heces mucosas, heces duras, sequedad labial, trastornos del gusto		
Trastornos Hepatobiliares	-	Incremento del aspartato aminotransferasa		Anomalías en las pruebas de función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	-	Erupciones, sarpullidos y exantemas, quemaduras solares		Angioedema, dermatitis, dermatitis

				exfoliativa, eczema, eritemas, prurito, púrpura, urticarias
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	Dolor dorsal, debilidad muscular, mialgia, espasmos musculares, dolor de cuello		
Trastornos renales y urinarios	-	Glicosuria, poliuria, polaquiuria, proteinuria, sangre en orina		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Polimenorrea		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Astenia, escalofríos, sudor frío, dolor y malestar, edema periférico, hiperhidrosis, sintomatología similar a la de una gripe		
Exploraciones complementarias	-			Relación Normalizada Internacional anormal

Tabla 4: Reacciones adversas ordenadas de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la categoría de frecuencia para Coloximina® 550 mg:

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	-	Infección por Clostridium, infección del tracto urinario, candidiasis	Neumonía, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, rinitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	-	Anemia	-	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas, angioedemas, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	-	Anorexia, hiperpotasemia	Deshidratación	-
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Estado confusional, ansiedad,	-	-

		hipersomnias, insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Alteración del equilibrio, amnesia, convulsiones, trastornos de atención, hipoestesia, alteración de la memoria	-	-
Trastornos vasculares	-	Acaloramiento	Hipertensión, hipotensión	Presíncope, síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Derrame pleural	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	-
Trastornos gastrointestinales	Dolor en la zona superior del abdomen, distensión abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, ascitis	Dolor abdominal, hemorragia de varices esofágicas, boca seca, molestias en el estómago	Estreñimiento	-
Trastornos Hepatobiliares	-	-	-	Anomalías en las pruebas de función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, prurito	-	-	Dermatitis, eczema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares, artralgia	Mialgia	Dolor de espalda	-
Trastornos renales y urinarios	-	Disuria, polaquiuria	Proteinuria	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Edema, pirexia	Astenia	-
Exploraciones complementarias	-	-	-	Anomalías de la proporción normalizada internacional

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	-	Caída	Contusiones, dolor asociado a procedimiento terapéutico	-
---	---	-------	---	---

SOBREDOSIFICACION

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con rifaximina. En los ensayos clínicos a dosis superiores a la recomendada (más de 600 mg por día para diarrea del viajero, más de 1100 mg por día para la EH o más de 1650 mg por día para el SII-D), las reacciones adversas fueron similares en los sujetos que recibieron dosis más altas que la dosis recomendada y placebo. En el caso de una sobredosis, suspenda rifaximina, trate de forma sintomática e instituya medidas de apoyo según sea necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez Tel. (011) 4962- 6666/2247 Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas Tel. (011) 4654-6648 /4658-7777 / 0800-333-0160

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C), protegido de la luz y de la humedad; dentro de su envase original, junto con su prospecto.

PRESENTACIONES

Para 200 mg: Envases conteniendo 10 y 20 comprimidos recubiertos

Para 400 mg: Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos recubiertos

Para 550 mg: Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos recubiertos

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°53.803.

Dirección técnica: Farm. Sergio Berrueta.

Elaborado por **EUROFARMA ARGENTINA S.A.** Avda. Gral. San Martín 4550, La Tablada.

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel/fax: (54-11) 4003-6400.

Fecha de última revisión: enero de 2020

Disposición ANMAT N° DI-2020-34-APN-ANMAT#MS

Rev. FDA 12/2017 (Xif) / Rev. CIMA 10/2018 (Spi) / Rev. CIMA 03/2018 (Tix)