

Xifaxan®
rifaximina
Comprimido 550 mg

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimidos revestidos
Embalagem com 28 e 56 comprimidos

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de Xifaxan® contém:

rifaximina 550 mg
excipiente q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: amido glicolato de sódio, diestearato de glicerila, dióxido de silício, talco, celulose microcristalina, hipromelose, dióxido de titânio, edetato dissódico, propilenoglicol e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Xifaxan® é indicado para o tratamento e redução de episódios de encefalopatia hepática (EH) em pacientes adultos. No estudo clínico que avaliou o uso de Xifaxan® para EH, 91% dos pacientes estavam usando lactulose concomitantemente. Diferenças no efeito do tratamento daqueles pacientes que não usaram lactulose concomitantemente não foram avaliadas. Xifaxan® não foi estudado em doentes com MELD (Modelo para Doença Hepática Terminal) pontuações > 25, e apenas 8,6% dos pacientes no ensaio clínico controlado tiveram escores MELD acima de 19. Há aumento da exposição sistêmica à rifaximina em pacientes com disfunção hepática.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança de rifaximina 550mg duas vezes ao dia em pacientes adultos em remissão da encefalopatia hepática (EH) foi avaliada no estudo RFHE3001, um estudo pivotal de fase III, randomizado, duplo cego, controlado por placebo com duração de 6 meses.

Duzentos e noventa e nove (299) indivíduos foram randomizados entre tratamento com rifaximina 550mg duas vezes ao dia (n=140) e placebo (n=159) por 6 meses. Mais de 90% dos indivíduos em ambos os grupos receberam lactulose

concomitantemente. Nenhum paciente com pontuação MELD > 25 foi incluído no estudo.

Como objetivo primário do estudo foi estabelecido o tempo decorrido até o primeiro episódio de manifestação da encefalopatia hepática, sendo os pacientes retirados do estudo após a confirmação deste episódio. Trinta e um dos 140 indivíduos do grupo rifaximina (22%) e 73 dos 159 indivíduos do grupo placebo (46%) apresentaram episódios de manifestação de EH durante o período de 6 meses. Rifaximina reduziu o risco de ocorrência de encefalopatia hepática em 58% ($p < 0,0001$) e o risco de hospitalização relacionada à ocorrência de EH em 50% ($p < 0,013$), comparado ao placebo. A segurança e tolerabilidade do uso prolongado de rifaximina 550mg duas vezes ao dia administrada por pelo menos 24 meses foi avaliada em 322 indivíduos em remissão de EH no estudo RFHE3002. Cento e cinquenta e dois indivíduos são oriundos do estudo RFHE3001 (70 do grupo rifaximina e 82 do grupo placebo) e 170 indivíduos novos. Oitenta e oito por cento (88%) dos pacientes utilizaram concomitantemente lactulose.

O tratamento com rifaximina por um período superior a 24 meses (vinculado ao estudo RFHE3002) não resultou em nenhuma perda de efetividade relacionada à proteção da ocorrência do aparecimento de episódios de encefalopatia hepática ou na redução do número de hospitalizações. A análise da ocorrência do primeiro episódio de manifestação da EH mostrou manutenção prolongada da remissão em ambos os grupos de pacientes, os novos e os que continuaram o tratamento com rifaximina.

Referências:

- RFHE3001. BASS NM et al. Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. N Engl J Med 2010; 362:1071-81

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: intestinal, anti-infeccioso - antibióticos - Código ATC: A07AA11

Mecanismo de ação: A rifaximina é uma droga antibacteriana da classe da rifamicina, que se liga irreversivelmente a subunidade beta da enzima bacteriana RNA polimerase DNA- dependente e, por consequência, inibe a síntese de RNA bacteriano.

A rifaximina tem um largo espectro antimicrobiano contra a maioria das bactérias Gram- positivas e negativas, aeróbicas e anaeróbicas, incluindo espécies produtoras de amônia. A rifaximina pode inibir a divisão de bactérias desaminadoras de ureia, reduzindo assim a produção de amônia e outros compostos que se acreditam serem importantes na patologia da encefalopatia hepática.

Mecanismo de resistência: O desenvolvimento de resistência à rifaximina deve-se principalmente a uma alteração cromossômica reversível no gene *rpoB*, que codifica a RNA polimerase bacteriana. Estudos clínicos que investigaram alterações na sensibilidade da flora intestinal dos pacientes afetados por diarreia do viajante, falharam em detectar o surgimento de organismos Gram-positivos (*enterococci*, por exemplo) e Gram-negativas (*E. coli*) resistentes ao fármaco no decurso de três dias de tratamento com rifaximina.

O desenvolvimento de resistência na flora bacteriana intestinal normal foi investigado com a administração de repetidas altas doses de rifaximina em voluntários saudáveis e pacientes com doença inflamatória intestinal. Foram desenvolvidas cepas com resistência a rifaximina, mas essas eram instáveis e não colonizaram o trato gastrointestinal ou substituíram as cepas sensíveis à rifaximina. Quando o tratamento foi interrompido as cepas resistentes desapareceram rapidamente.

Os dados experimentais e clínicos sugerem que o tratamento com rifaximina em pacientes portadores de espécies de *Mycobacterium tuberculosis* ou *Neisseria meningitidis* não serão resistentes à rifaximina.

Suscetibilidade: A rifaximina é um agente antibacteriano não absorvível. Testes de suscetibilidade *in vitro* não puderam ser utilizados para estabelecer de forma segura a susceptibilidade ou resistência das bactérias à rifaximina. Atualmente existem dados insuficientes disponíveis para apoiar o estabelecimento de um ponto de interrupção clínica para testes de sensibilidade.

Rifaximina tem sido avaliada *in vitro* em diferentes agentes patogênicos, incluindo bactérias produtoras de amônia como *Escherichia Coli* spp, *Clostridium* spp, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp. Devido à absorção muito baixa da rifaximina no trato gastrointestinal, essa não é clinicamente eficaz contra agentes patogênicos invasivos, embora estas bactérias sejam susceptíveis *in vitro*.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: Os estudos de farmacocinética em ratos, cães e humanos demonstraram que após a administração oral a rifaximina, na forma polimérica α , é fracamente absorvida (menos de 1%). Após administração repetida de doses terapêuticas de rifaximina em voluntários sadios e pacientes com mucosa intestinal danificada (doença inflamatória intestinal), os níveis plasmáticos da rifaximina são desprezíveis (menos de 10 ng/mL). Nos pacientes com EH, a administração de rifaximina 550mg duas vezes ao dia demonstrou uma exposição média 12 vezes maior que a observada em voluntários saudáveis seguindo o mesmo regime de administração. Um aumento clinicamente irrelevante da absorção sistêmica da rifaximina foi observado quando administrada em até 30 minutos após a ingestão de um café da manhã rico em gordura.

Distribuição: Rifaximina se liga moderadamente às proteínas plasmáticas humanas. *In vivo*, a proporção de ligação proteica média foi de 67.5% em indivíduos

saudáveis e 62% em pacientes com insuficiência hepática, quando rifaximina 550 mg foi administrada

Biotransformação: Análise dos extratos fecais demonstrou que a rifaximina é encontrada como molécula intacta, o que implica que não é nem degradada nem metabolizada durante a sua passagem através do trato gastrointestinal.

Em um estudo utilizando a rifaximina radiomarcada, a recuperação urinária de rifaximina foi de 0,025% da dose administrada, enquanto <0,01% da dose foi recuperada como 25- desacetil rifaximina, o único metabolito da rifaximina identificado em humanos. Eliminação

Um estudo com rifaximina marcada radioativamente sugere que 14C-rifaximina é quase exclusiva e completamente excretada nas fezes (96,9% da dose administrada). A recuperação urinária de 14C-rifaximina não excede 0,4% da dose administrada

Linearidade / Não-linearidade: A taxa e extensão da exposição sistêmica de seres humanos à rifaximina caracterizou sua cinética como não linear (dose dependente), que é consistente com a possibilidade de taxa limitada de absorção de rifaximina.

Populações Especiais

Insuficiência renal: Nenhum dado clínico está disponível quanto ao uso de rifaximina em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática: Dados clínicos disponíveis quanto a pacientes com insuficiência hepática mostram uma exposição sistêmica maior do que a observada em voluntários sadios. A exposição sistêmica a rifaximina foi em torno de 10 vezes maior em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A), 13 vezes maior quando moderada (Child-Pugh B) e 20 vezes maior quando grave (Child-Pugh C), comparada a voluntários sadios. O aumento de rifaximina na exposição sistêmica em pacientes com insuficiência hepática deve ser interpretada levando-se em consideração a ação gastrointestinal local da rifaximina e sua baixa biodisponibilidade sistêmica, assim como os dados disponíveis de segurança em indivíduos com cirrose.

Portanto nenhum ajuste da dose é recomendado, pois a rifaximina age localmente.

População Pediátrica:

A farmacocinética da rifaximina não foi estudada em pacientes pediátricos. Os estudos de redução na recorrência de encefalopatia hepática (EH) e no tratamento agudo de EH incluíram pacientes com idade ≤ 18 anos.

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a rifaximina, derivados da rifamicina ou a qualquer um dos excipientes presentes na formulação.

Em casos de obstrução intestinal.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A diarreia associada a *Clostridium difficile* (DACD) tem sido relatada com o uso de aproximadamente todos os agentes antibacterianos, incluindo a rifaximina. A relação potencial do tratamento de rifaximina com DACD e colite pseudomembranosa (CPM) não pode ser descartada.

Devido à falta de dados e ao potencial para alteração grave da flora intestinal com consequências desconhecidas, a administração concomitante de rifaximina com outras rifamicinas não é recomendada.

Os pacientes devem ser informados de que apesar da absorção insignificante da droga (menos de 1%), assim como todos os derivados de rifamicinas, a rifaximina pode causar uma coloração avermelhada da urina.

Insuficiência hepática: use com precaução em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C). O uso do medicamento em pacientes com pontuação MELD (Modelo para estágio final da doença hepática) ≥ 25 não foi avaliado.

Deve-se ter atenção na administração concomitante de rifaximina com inibidores da glicoproteína-P (gpP) como a ciclosporina.

Diminuições e elevações na razão normalizada internacional (INR) (em alguns casos com eventos hemorrágicos) foram relatados em pacientes mantidos com varfarina e rifaximina co-prescritos. Se a co-administração for necessária, a INR deve ser cuidadosamente monitorizada, com a adição ou interrupção do tratamento com rifaximina. Ajustes na dose dos anticoagulantes orais podem ser necessários para manter o nível de anticoagulação desejado.

Gravidez e Lactação

Gravidez – Categoria C

Não há dados ou há dados limitados sobre o uso de rifaximina em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram efeitos transitórios na calcificação e variação esquelética do feto.

Como precaução, o uso de rifaximina durante a gestação não é recomendado.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

É desconhecido se a rifaximina e/ou seus metabólitos são excretados no leite humano. O risco do aleitamento materno não pode ser descartado.

A decisão da descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstinência do tratamento com rifaximina deve ser feita levando-se em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Teratogenicidade, mutagenicidade e reprodução

Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos com relação à fertilidade do macho ou da fêmea.

Dados de segurança pré-clínicos não revelam especial risco para humanos baseados nos estudos convencionais de segurança farmacológica, repetição de dose tóxica, genotoxicidade e potencial carcinogênico.

Em um estudo de desenvolvimento embriofetal em ratos, um ligeiro e transitório atraso na calcificação, que não afetou o desenvolvimento normal da prole, foi observado com 300mg/Kg/dia (2.7 vezes a dose clínica proposta para encefalopatia hepática, ajustada para o tamanho da área corpórea). Em coelhos, após a administração oral de rifaximina durante a gestação, um aumento da incidência de variações esqueléticas foi observado (em dose similar a proposta clinicamente para a encefalopatia hepática). A relevância clínica desses achados é desconhecida.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Embora a rifaximina tenha uma influência insignificante na capacidade de conduzir veículos e operar máquinas, tonturas foram relatadas em ensaios clínicos controlados. Pacientes que sentirem tontura não devem conduzir veículos e operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração de rifaximina em indivíduos que estão utilizando outro agente antibacteriano da classe da rifamicina para tratamento de uma infecção bacteriana sistêmica não foi estudada.

Estudos *in vitro* mostram que a rifaximina não levou a inibição das enzimas que metabolizam drogas do citocromo P-450 (CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4). Em estudos de indução *in vitro* a rifaximina não induziu o CYP1A2 e o CYP2B6 mas induziu fracamente o CYP3A4.

Em indivíduos saudáveis, estudos clínicos de interação medicamentosa demonstraram que a rifaximina não afetou significativamente a farmacocinética dos substratos do CYP3A4, contudo, em indivíduos com insuficiência hepática não pode ser descartado que a rifaximina pode diminuir a exposição dos substratos do CYP3A4 concomitantemente administrados (exemplos: varfarina, antiepiléticos,

antiarrítmicos, contraceptivos orais) devido à maior exposição sistêmica em comparação a indivíduos saudáveis.

Diminuições e elevações na razão normalizada internacional (INR) têm sido relatados em pacientes mantidos com varfarina e rifaximina co-prescritos. A INR deve ser cuidadosamente monitorizada, com a adição ou interrupção do tratamento com rifaximina. Ajustes na dose dos anticoagulantes orais podem ser necessários.

Estudo *in vitro* sugere que a rifaximina é um substrato moderado da glicoproteína-P (gpP) e é metabolizado pelo CYP3A4. Não é conhecido se o uso concomitante de drogas que inibem o CYP3A4 pode aumentar a exposição sistêmica da rifaximina.

Em indivíduos saudáveis, a coadministração de uma dose única de ciclosporina (600mg), um potente inibidor da glicoproteína-P, com uma dose única de rifaximina (550mg) resultou em um aumento médio de 84 vezes no $C_{\text{máx}}$ e 124 vezes no AUC_{∞} da rifaximina. A significância clínica desse aumento na exposição sistêmica é desconhecida.

O potencial para interação droga a droga à nível de sistema de transporte tem sido estudado *in vitro* e esses estudos sugerem que a interação clínica entre rifaximina e outros compostos que sofrem eliminação via gpP e outras proteínas de transporte (MRP2, MRP4, BCRP e BSEP) é improvável.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Mantenha Xifaxan® em temperatura ambiente (15–30°C).

Os comprimidos revestidos também devem ser mantidos ao abrigo da umidade. Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas do produto

Xifaxan® 550mg: comprimido revestido rosa, oval, biconvexo, com RX gravado de um lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose recomendada: 1 comprimido revestido de Xifaxan® 550 mg, via oral, duas vezes por dia por até 6 meses. No tratamento por mais de 6 meses deve ser levada em consideração a relação risco benefício para cada paciente, incluindo aqueles com progressão da disfunção hepática.

Xifaxan® pode ser administrado com ou sem alimentos.

Posologia

População pediátrica: A segurança e eficácia de Xifaxan® na população pediátrica não foi estabelecida.

Idosos: Não é necessário qualquer ajuste da dose considerando que os dados de segurança e eficácia de Xifaxan® não demonstraram diferenças entre pacientes idosos e adultos.

Insuficiência hepática: Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência renal: Embora o ajuste da dose não seja prevista, deve-se ter precaução na administração de Xifaxan® em pacientes com insuficiência renal.

Modo de administração

Por via oral com um copo de água.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS

A segurança da rifaximina em pacientes em remissão da encefalopatia hepática (EH) foi avaliada em dois estudos: RFHE3001 (estudo de fase III) randomizado, duplo cego, controlado por placebo e RFHE3002 um estudo aberto de longo prazo.

O estudo RFHE3001 comparou 140 pacientes tratados com rifaximina (dose de 550mg duas vezes ao dia por 6 meses) com 159 pacientes tratados com placebo, enquanto o estudo RFHE3002 contou com 322 pacientes, sendo 152 oriundos do estudo RFHE3001, tratados com rifaximina 550mg duas vezes ao dia por 12 meses (66% dos pacientes) e por 24 meses (39% dos pacientes), para uma média de exposição ao tratamento de 512,5 dias.

Adicionalmente, em três estudos de suporte, 152 pacientes com EH foram tratados com diferentes doses de rifaximina, variando entre 600mg a 2400mg ao dia por até 14 dias. Todas as reações adversas ocorridas no estudo RFHE3001 em pacientes tratados com rifaximina com incidência $\geq 5\%$ e com incidência superior ao placebo ($\geq 1\%$) estão reportadas na tabela abaixo.

Tabela 1. Reações adversas apresentadas em $\geq 5\%$ dos pacientes recebendo rifaximina e com incidência superior ao placebo, em RFHE3001.

Sistema de Classificação de Órgãos MedDRA	Evento	Placebo N=159 (n) %		Rifaximina N=140 (n) %	
Sangue e Sistema linfático	Anemia	6	3,8	11	7,9
Desordens gastrointestinais	Ascite	15	9,4	16	11,4
	Náusea	21	13,2	20	14,3
	Dor abdominal	8	5,0	9	6,4
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema periférico	13	8,2	21	15,0
	Pirexia	5	3,1	9	6,4
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares	11	6,9	13	9,3
	Artralgia	4	2,5	9	6,4
Desordens no sistema nervoso	Tontura	13	8,2	18	12,9
Desordens psiquiátricas	Depressão	8	5,0	10	7,1
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	7	4,4	9	6,4
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Prurido	10	6,3	13	9,3
	Rash	6	3,8	7	5,0

A tabela 2 inclui reações adversas observadas no estudo RFHE3001 (controlado por placebo), estudo RFHE3002 (longo período) e relatos de pós-comercialização, listados segundo o sistema de classificação de órgãos MedDRA e categoria de frequência.

As categorias de frequência são definidas utilizando a seguinte convenção:

Frequência das Reações Adversas	Parâmetros
$\geq 1/10$ (> 10%)	muito comum
$\geq 1/100$ e < 1/10 (> 1% e < 10%)	comum
$\geq 1/1.000$ e < 1/100 (> 0,1% e < 1%)	incomum

$\geq 1/10.000$ e < 1.000 ($> 0,01\%$ e $< 0,1\%$)	rara
$< 1/10.000$ ($< 0,01\%$)	muito rara

Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As reações adversas de frequência desconhecida não puderam ser estimadas com os dados disponíveis.

Tabela 2. Reações adversas listadas pelo Sistema de Classificação de Órgãos MedDRA e categoria de frequência.

Sistema de Classificação de Órgãos MedDRA	Frequência			
	Comum	Incomum	Rara	Desconhecida
Infecções e infestações		Infecção clostridial, infecção do trato urinário, candidíase	Pneumonia, celulite, infecções do trato respiratório superior, rinite	
Sangue e sistema linfático		Anemia		Trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunitário				Reações anafiláticas, angioedema, hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia, hipercalemia	Desidratação	
Perturbações de ordem psiquiátrica	Depressão	Estado de confusão, ansiedade, hipersonia, insônia		
Doenças do sistema nervoso	Tontura, dor de cabeça	Distúrbios de equilíbrio, amnésia, convulsão, distúrbios de atenção, hipoestesia, diminuição da		

		memória		
Distúrbios vasculares		Fogacho	Hipertensão, hipotensão	Pré-síncope, síncope
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Derrame pleural	Doença de obstrução pulmonar crônica	
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal superior, distensão abdominal, diarreia, náuseas, ascite, vômito	Dor abdominal, hemorragia por varizes esofágicas, boca seca, desconforto no estômago	Constipação	
Afecções hepatobiliares				Prova da função hepática anormal
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupções cutâneas, prurido			Dermatite, eczema
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares, artralgia	Mialgia	Dor nas costas	
Doenças renais e urinárias		Disúria, polaciúria	Proteinúria	
Investigações				Relação internacional normalizada (INR) anormal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema periférico	Edema, pirexia	Astenia	
Lesões e intoxicações complicações		Quedas	Contusões, dor relacionada à intervenção	

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.

Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

SUPERDOSE

Nenhum caso de superdose foi reportado.

Em estudos clínicos com pacientes que sofrem de diarreia do viajante, doses de até 1800 mg/dia foram toleradas sem nenhum sinal clínico grave. Mesmo em indivíduos com flora bacteriana normal a administração de rifaximina em doses de até 2400 mg/dia durante 7 dias não resultou em qualquer sintoma clínico relevante relacionado com a dosagem elevada.

Em caso de superdose acidental, o tratamento sintomático e cuidados de suporte são sugeridos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0974.0276

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Junior - CRF-SP nº 5143

Fabricado por:

Alfasigma S.p.A. Alanno, Itália

Importado por:

BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda.

Av. Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra – SP

CEP 06767-220

CNPJ 49.475.833/0001-06

SAC 0800 724 6522