

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Los siguientes aspectos destacados no contienen toda la información necesaria para usar XIFAXAN de manera segura y eficaz. Consulte la información completa de prescripción sobre XIFAXAN.

Comprimidos XIFAXAN® (rifaximina) para uso oral

Aprobación inicial en EE. UU.: 2004

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

INDICACIONES Y USOS

XIFAXAN es un antibacteriano de rifamicina indicado para:

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

Limitaciones de uso

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

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

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

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

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos de 200 mg y 550 mg (3)

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDOS*

1 INDICACIONES Y USO
1.1 Diarrea del viajero
1.2 Encefalopatía hepática
1.3 Síndrome del intestino irritable con diarrea
2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
2.1 Posología para la diarrea del viajero
2.2 Posología para la encefalopatía hepática
2.3 Posología para el síndrome del intestino irritable con diarrea
2.4 Administración
3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Diarrea del viajero no causada por <i>Escherichia coli</i>
5.2 Diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i>
5.3 Desarrollo de bacterias farmacorresistentes
5.4 Disfunción hepática grave (estadio C de Child-Pugh)
5.5 Uso concomitante de inhibidores de la glicoproteína-p
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en ensayos clínicos
6.2 Experiencia posventa
7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
7.1 Inhibidores de la glicoproteína-p
7.2 Warfarina
7.3 Sustitutos de la CYP3A4

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

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

1.1 Diarrea del viajero

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

Limitaciones de uso

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

1.2 Encefalopatía hepática

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

En el ensayo controlado con placebo de XIFAXAN para la EH, el 91 % de los pacientes estaban recibiendo lactulosa de manera simultánea. No se pudieron determinar las diferencias en el efecto del tratamiento en los pacientes que no recibían lactulosa de manera concomitante.

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

1.3 Síndrome del intestino irritable con diarrea

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

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología para la diarrea del viajero

El esquema posológico recomendado es 200 mg de XIFAXAN por vía oral tres veces al día durante 3 días.

2.2 Posología para la encefalopatía hepática

El esquema posológico recomendado es de 550 mg de XIFAXAN por vía oral dos veces al día.

2.3 Posología para el síndrome del intestino irritable con diarrea

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

2.4 Administración

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

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

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

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

4 CONTRAINDICACIONES

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

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Diarrea del viajero no causada por *Escherichia coli*

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

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

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

5.2 Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se ha notificado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DAD) con el uso de casi todos los fármacos antibacterianos, incluido XIFAXAN, y su intensidad puede variar entre diarrea leve hasta colitis mortal. El tratamiento con fármacos antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que puede ocasionar la proliferación de *C. difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DAD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipoxantina aumentan la morbilidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias al tratamiento antimicrobiano y podrían requerir una colectomía. Se debe considerar DAD en todos los pacientes que presenten diarrea tras el tratamiento antibiótico. Se requiere realizar una minuciosa anamnesis ya que se ha comunicado DAD de más de 3 meses después de la administración de fármacos antibacterianos.

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

5.3 Desarrollo de bacterias farmacorresistentes

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

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

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

5.5 Uso concomitante de inhibidores de la glicoproteína-p

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas más frecuentes:

- DV (>2 %): Dolor de cabeza (6.1).
- EH (>10 %): Edema periférico, náuseas, estreñimiento, mareos, fatiga, infección urinaria, insomnio, anemia, prurito y ascitis (6.1).
- SII-D (>2 %): Aumento de ALT, náuseas (6.1).

Para notificar SUSPESCHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Salix Pharmaceuticals llamando al 1-800-321-4576 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo: Puede causar daño fetal (8.1)

Consulte la sección 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES.

Síndrome del intestino irritable con diarrea

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

- náuseas (3 % XIFAXAN, 2 % placebo)

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

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

REACCIONES ADVERSAS MENOS FRECUENTES

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

Trastornos hepáticos: *Clostridium colitis*

Investigaciones: Aumento de la creatina fosfocinasa en sangre

Trastornos del aparato musculoesquelético y del tejido conjuntivo: Mialgia

</

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

Anticonceptivos orales con etinilestradiol y norgestimato

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

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

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

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

Resistencia

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

Actividad antibacteriana

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

Bacterias aerobias

Bacterias gramnegativas

Escherichia coli (cepas enterotoxigénicas y enteroagregativas)

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

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia, afectación de la fertilidad

Se observó un aumento significativo de los schwannomas malignos en el corazón de ratas macho Cr:CD (SD) que recibieron rifaxamina por sonda orogástrica durante los dos años a dosis de 150 a 250 mg/kg por día (dosis equivalentes a 2.4 a 4 veces la dosis recomendada de 200 mg tres veces claras para la DV, y equivalentes a 1.3 a 2.2 veces la dosis recomendada de 550 mg dos veces claras para la EH, a partir de comparaciones de la superficie corporal). No se observó un aumento de tumores en ratones Tg.rasH2 dosificados por vía oral con rifaxamina durante 26 semanas con dosis de 150 a 2.000 mg/kg por día (dosis equivalentes a entre 1.2 y 16 veces la dosis diaria recomendada para la DV y equivalentes a entre 0.7 y 9 veces la dosis diaria recomendada para la EH, a partir de comparaciones relativas del área de superficie corporal).

La rifaxamina no fue genotóxica en el ensayo de mutación inversa bacteriana, el ensayo de aberración cromosómica, el ensayo de micronúcleos de médula ósea de rata, ni en el ensayo de mutación no programada del ADN en hepatocitos de rata, ni en el ensayo de mutación de CHO/HGPRT. No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en ratas machos o hembras tras la administración de la rifaxamina en dosis de hasta 300 mg/kg (aproximadamente 5 veces la dosis clínica de 600 mg por día para la DV, y aproximadamente 2.6 veces la dosis clínica de 1.100 mg por día para la EH, ajustadas según la superficie corporal).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Diarrea del viajero

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

La eficacia clínica de XIFAXAN fue evaluada según el tiempo del retorno a las heces normales y formadas, y a la resolución de los síntomas. El criterio principal de valoración de la eficacia fue el tiempo hasta la última deposición no formada (TUDNF), que se definió como el tiempo hasta las últimas heces no formadas obradas, tras el cual se declaró la curación clínica. La tabla 5 muestra la mediana del TUDNF y el número de pacientes que alcanzaron la curación clínica para la población de análisis con intención de tratar (IDT) del estudio 1. La duración de la diarrea fue significativamente menor en los pacientes tratados con XIFAXAN que en el grupo placebo. Más pacientes tratados con XIFAXAN fueron clasificados como curaciones clínicas que en el grupo placebo.

Tabla 5. Respuesta clínica en el estudio 1 (población IDT)

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

^a Coiciente de riesgos instantáneos (valor de $p < 0.001$)

^b Diferencia en las tasas (valor $p < 0.01$)

En la tabla 6 se presentan las tasas de erradicación microbiológica (definida como la ausencia de un patógeno inicial en el cultivo de las heces a las 72 horas del tratamiento) para el estudio 1, para los pacientes con cualquier patógeno al inicio y para el subgrupo de pacientes con *Escherichia coli* al inicio. La *Escherichia coli* fue el único patógeno en número suficiente como para permitir comparaciones entre los grupos de tratamiento.

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

Tabla 6. Tasas de erradicación microbiológica en sujetos con un patógeno inicial en el estudio 1

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

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

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

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

14.2 Encefalopatía hepática

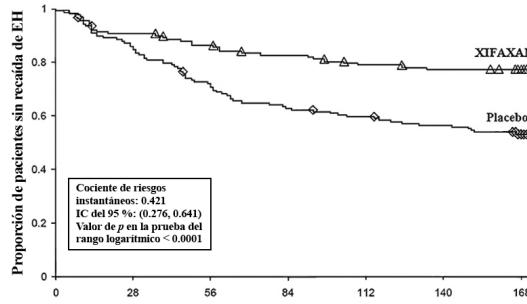
Ensayo 1

Se evaluó la eficacia de XIFAXAN 550 mg por vía oral dos veces al día en un ensayo multicéntrico, con doble enmascaramiento, aleatorizado, controlado con placebo y de 6 meses de duración en sujetos adultos de Estados Unidos, Canadá y Rusia, a quienes se les definió como estar en estado de remisión (puntuación Conn de 0 o 1) de la encefalopatía hepática (EH). Los sujetos apelados tenían ≥ 2 episodios de EH manifestada al aumento de 1 en la puntuación de Conn y de 1 en el grado de asterisco.

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

El criterio principal de valoración fue el tiempo hasta el primer episodio de recidiva de EH manifestada. Se definió como episodio de recidiva de EH manifestada, que se consideró como episodio a grado ≥ 2 de la puntuación de Conn. En pacientes que tenían una puntuación inicial de Conn de 0, se definió como episodio de recidiva de EH manifestada. La comparación entre las curvas de Kaplan-Meier (estimaciones) demostró que XIFAXAN redujo significativamente el riesgo de recidiva de EH en un 58 % durante el período de tratamiento de 6 meses. En la figura 1 siguiente se presenta la curva sin eventos de Kaplan-Meier para todos los sujetos (n = 299) del estudio.

Figura 1: Curvas sin eventos de Kaplan-Meier¹ en el estudio de EH (tiempo hasta el primer episodio de recidiva de EH con hasta 6 meses de tratamiento, día 170) (población de IDT)²



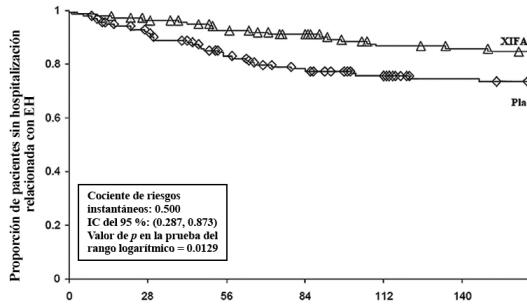
Nota: Los rombos abiertos y los triángulos abiertos representan sujetos censurados.

¹ "Sin eventos" se refiere a la ausencia de recidiva de EH.

² El 91 % de los sujetos estaban recibiendo lactulosa de manera concomitante.

Cuando se evaluaron los resultados a partir de las siguientes características demográficas e iniciales, el efecto del tratamiento con XIFAXAN 550 mg para reducir el riesgo de recurrencia de la EH manifiesta concordó en cuanto a sexo, puntuación inicial de Conn, duración de la remisión actual y diabetes. No fue posible evaluar las diferencias en los efectos del tratamiento en las siguientes subpopulation debido a los pequeños tamaños de muestra: raza no blanca (n = 42), puntuación MELD inicial >19 (n = 26), estadio C de Child-Pugh (n = 31), y sin uso concomitante de lactulosa (n = 26). Se notificaron hospitalizaciones relacionadas con EH (hospitalizaciones directamente resultantes de, o complicadas por, la EH) para 19 de 140 sujetos (14 %) y 36 de 159 sujetos (23 %) en los grupos de XIFAXAN (rifaxamina) y placebo, respectivamente. La comparación entre las curvas sin eventos de Kaplan-Meier (estimaciones) demostró que XIFAXAN redujo significativamente el riesgo de hospitalizaciones relacionadas con EH en un 50 % durante el período de tratamiento de 6 meses. En la figura 2 se muestra la comparación de las curvas sin eventos de Kaplan-Meier (estimaciones).

Figura 2: Curvas sin eventos de Kaplan-Meier¹ en el estudio fundamental de EH (tiempo hasta la primera hospitalización relacionada con EH en el estudio de EH con hasta 6 meses de tratamiento, día 170) (población de IDT)²



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

¹ "Sin eventos" se refiere a la ausencia de hospitalización relacionada con la EH.

² El 91 % de los sujetos estaban recibiendo lactulosa de manera concomitante.

Ensayo 2: Reducción del riesgo de encefalopatía hepática (XIFAXAN más lactulosa en comparación con monoterapia de XIFAXAN)

Se evaluó el efecto de XIFAXAN en monoterapia para reducir el riesgo de recurrencia de la encefalopatía hepática manifestada mediante un ensayo controlado con tratamiento activo, sin enmascaramiento, multicéntrico, de 6 meses de duración en sujetos adultos (ensayo 2). Los sujetos aptos tenían ≥ 1 episodio de EH asociada a hepatopatía crónica (equivalente a una puntuación de Conn ≥ 2) en los 6 meses anteriores.

Se aleatorizó a un total de 222 sujetos a recibir XIFAXAN en monoterapia (550 mg dos veces al día) (n = 113) o XIFAXAN (550 mg dos veces al día) más lactulosa (autoregulada por el paciente para producir de 2 a 3 deposiciones blandas por día) (n = 109). El 65 % de los sujetos recibieron lactulosa al momento del reclutamiento. Los sujetos con asignación aleatoria a la monoterapia de XIFAXAN que recibieron lactulosa al momento del reclutamiento (N = 76) la dejaron de usar el día de la aleatorización. Los sujetos tenían una edad media de 58 años (rango: de 32 a 85 años), el 74 % tenían <65 años, el 63 % eran hombres y el 91 % eran blancos, el