

## INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

### RIFAXIMINA (3-MARZO-2008)

#### **DATOS DEL SOLICITANTE**

Dra. Analía Caramuto Martins del Servicio de Digestivo solicita la inclusión de Rifaximina para las siguientes indicaciones:

- **Encefalopatía hepática**
- Enterocolitis bacteriana, colitis pseudomembranosa, diverticulitis aguda

#### **DATOS DEL MEDICAMENTO**

**DCI:** RIFAXIMINA

**Grupo terapéutico:** A07AA ANTIINFECCIOSOS INTESTINALES: ANTIBIÓTICOS

**Forma farmacéutica:** Comprimidos

**Composición por unidad:** Rifaximina: 200mg

Almidón de patata (excipiente)

Propilenglicol (excipiente): 0,5mg

#### **Presentaciones comerciales:**

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Laboratorio	PVL+ 4% IVA
656645	SPIRAXIN®	200MG	BAMA-GEVE, S.L	6,14€
656629	ZAXINE®	200MG	MADAUS	5,88€

#### **FARMACOLOGÍA**

##### **Acción farmacológica:**

La Rifaximina es un antibacteriano perteneciente al grupo de antiinfecciosos intestinales. Inhibe la síntesis del ARN bacteriano al unirse a la ARN-polimerasa dependiente de ADN. Aunque las células humana también tienen este enzima a nivel mitocondrial, parece que las rifamicinas son incapaces de atravesar las membranas mitocondriales, por lo que presenta poca citotoxicidad en seres humanos. Presenta un amplio espectro de acción sobre bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, tanto aerobias como

anaerobias. Presenta una gran tolerabilidad debido a que su absorción en el tracto gastrointestinal es prácticamente nula (inferior al 1%), lo que favorece la concentración del fármaco en la luz intestinal y, sobre todo, en las heces en forma activa. La elevada concentración de la Rifaximina en el tracto gastrointestinal da lugar a una eficaz actividad antibacteriana que erradica las posibles especies patógenas presentes, con lo que se normaliza la función intestinal y se eliminan los síntomas que aparecen cuando ésta se altera. La Rifaximina es un antibiótico

óptimamente tolerado, ya que su nula absorción a nivel gastrointestinal elimina el riesgo de aparición de posibles efectos secundarios.

#### **Indicaciones clínicas autorizadas:**

- Enterocolitis bacteriana: tratamiento de la enterocolitis resistente al tratamiento sintomático en pacientes de riesgo por patología asociada, inmunodepresión o edad avanzada.
- Colitis pseudomembranosa: tratamiento de la colitis pseudomembranosa en pacientes resistentes a la Vancomicina.
- Diverticulitis aguda.
- Hiperamonemia, Encefalopatía hepática. Terapia coadyuvante en al hiperamonemia, al producir la muerte de bacterias productoras de nitrógeno en la luz intestinal.
- Profilaxis pre y post operatoria en cirugía del tracto gastrointestinal

#### **Farmacocinética :**

La Rifaximina tiene una absorción prácticamente nula en el tracto gastrointestinal (inferior al 1%) cuando se administra por vía oral, tal y como muestran los estudios farmacocinéticos realizados con el fármaco, lo que favorece la concentración del fármaco en la luz intestinal y, sobre todo, en las heces en forma activa.

#### **Posología:**

La posología media recomendada en adultos es de 200 mg (1 comprimido o 10 ml de suspensión) cada 6 horas, hasta remisión de los síntomas. Esta dosis puede ser incrementada hasta 400 mg en adultos cada 8 horas, en aquellos casos que, por su complicación, pudiera requerir un incremento de dosis y siempre bajo criterio facultativo. Se aconseja no sobrepasar los 7 días de tratamiento.

#### **Interacciones:**

Dado que la Rifaximina se absorbe en un porcentaje inferior al 1% en el tracto gastrointestinal, puede descartarse cualquier tipo de interacción farmacológica a nivel sistémico.

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la Rifaximina y sus derivados. Obstrucción intestinal, aunque sea parcial, y lesiones ulcerativas graves intestinales.

#### **Precauciones:**

Durante tratamientos prolongados a dosis elevadas, o en casos de lesión intestinal, pudiera producirse una ligera absorción del producto (aunque en general menos del 1%) y al eliminarse dar lugar a una coloración rojiza de la orina, hecho que carece de importancia relevante. No se recomienda su uso en niños menores de 12 años dada la falta de experiencia.

#### **Reacciones adversas:**

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

#### **Embarazo y Lactancia:**

Aunque no se ha evidenciado su acción teratogena, se recomienda la administración del producto durante el embarazo con precaución. Ya que numerosos fármacos se excretan por esta vía, la Rifaximina deberá administrarse con precaución durante la lactancia.

### **Monitorización:**

Después de evaluar la respuesta inicial y la tolerancia, reevaluar la necesidad del tratamiento cada 3 meses y monitorizar el estado de hidratación y balance electrolítico. En pacientes que no alcancen una respuesta óptima con Rifaximina valorar la combinación con lactulosa.

### **Sobredosificación:**

Los estudios experimentales no han evidenciado la aparición de efectos de intoxicación hasta dosis superiores a 1600mg/día. En caso de ingestión de una dosis superior, se realizará un lavado gástrico y se administrará tratamiento sintomático.

## **EVALUACIÓN DE LA EFICACIA**

Actualmente existen un total de 15 estudios clínicos en los que se ha evaluado la eficacia de Rifaximina en el tratamiento de la Encefalopatía hepática. Entre estos tenemos, 10 estudios randomizados<sup>3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15</sup> en los que se ha comparado Rifaximina versus otro tratamiento: Lactitol, Lactulosa, Neomicina y Paromomicina. 2 estudios abiertos<sup>3,4</sup>, 1 estudio de dosis<sup>5</sup> y 2 estudios retrospectivos<sup>16,17</sup>, en los cuales se realiza un análisis del coste de hospitalización de pacientes con encefalopatía hepática tratados con Rifaximina versus Lactulosa. Debido al gran número de estudios nos hemos centrado en los estudios comparativos con especialidades incluidas en el hospital, Paromomicina y Lactulosa.

#### - Estudios de diseño abierto:

**Festi, et al.**<sup>3</sup> Evaluó la eficacia y seguridad de la Rifaximina en el tratamiento de la encefalopatía hepática crónica de grado 1 (estadío más leve), frente a Lactulosa o Rifaximina. Los resultados no son consistentes al no establecer la significación estadística de las diferencias encontradas entre ambos grupos. En el estudio de **Puxeddu, et al.**<sup>2</sup>, se incluyeron 55 pacientes con encefalopatía hepática de grado 1, 2 y 3, a los que se les trató con Rifaximina + Lactulosa, demostrando los beneficios de tratamiento sinérgico con ambas sustancias, sin embargo, no se estudió su eficacia comparada con ningún otro tratamiento alternativo.

#### - Estudios comparativos:

##### ***Rifaximina versus Lactulosa***

Existen 4 estudios disponibles<sup>3,7,8,9</sup>. Tres<sup>7,8,9</sup> de los cuales son, diseños en paralelo, randomizado, doble ciego, doble placebo, y el otro estudio, de Festi et al<sup>3</sup> es un diseño en paralelo, randomizado y abierto, en el que, como ya hemos dicho, no se ha establecido la significación estadística de las diferencias encontradas. En los 4 estudios que existen se han obtenido resultados similares. Ambos tratamientos han conseguido una reducción en los niveles de amoníaco en sangre (en dos de ellos<sup>3,8</sup>, la Rifaximina reduce los niveles de amoníaco antes que la Lactulosa). Los signos y síntomas neurológicos en los grupos de pacientes tratados con Rifaximina han conseguido una más temprana mejoría. La mejora de la asterixis se produjo en ambos grupos por igual, excepto en el estudio abierto de Festi et al<sup>3</sup> en el que se observó una incidencia menor a partir del tercer día en el grupo con Rifaximina con el otro grupo. Respecto al electroencefalograma, mejoró en ambos grupos, pero más rápidamente en el grupo de la Rifaximina.

En general, los estudios revisados presentan algunas limitaciones como el escaso número de pacientes, información insuficiente sobre las terapias asociadas y sobre el cumplimiento. En la mayoría de estudios los pacientes siguen una dieta baja en proteínas, no se incluyen medidas de los niveles plasmáticos de amoníaco,

apareciendo en su lugar una escala de medida de difícil interpretación<sup>8</sup>, todo ello origina una escasa aplicabilidad clínica.

### **Rifaximina versus Paromomicina**

Existen 3 estudios<sup>13,14,15</sup> randomizados, en paralelo y abierto, en los cuales el tratamiento con ambos antibióticos ha conducido a una mejora por igual en la hiperamonemia, en los signos y síntomas neurológicos analizados, y la mayoría de pacientes de ambos grupos presentaron una remisión parcial o completa de la encefalopatía hepática.

Estos estudios también tienen sus limitaciones, la principal es que son estudios abiertos, la asignación de pacientes a los grupos de estudio puede estar sesgada, por lo que los resultados no se pueden valorar igual que si fueran ciegos. De hecho, en el estudio de Parini et al<sup>15</sup>, la distribución de los pacientes en los grupos hace que los niveles basales de amonio previos al tratamiento sean distintos. El estudio de Testa et al<sup>13</sup> no especifica los criterios de exclusión. Ninguno de los estudios revisados se muestran valores sobre tolerabilidad.

## **EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD**

En principio, Rifaximina se presenta como un medicamento de buenas tolerabilidad potencial, debido a su escasas absorción sistémica, sin embargo, la mayoría de los estudios disponibles no analizan en profundidad este aspecto del medicamento. De forma general, los estudios señalan mejor tolerabilidad de Rifaximina pero, en muchos de ellos no se describen diferencias sustanciales entre Rifaximina y los tratamientos de referencia. Además, la información de Rifaximina a largo plazo es escasa, dada la corta duración de los tratamientos en la mayoría de los estudios realizados.

En uno de los estudios comparativos<sup>7</sup> de **Rifaximina con Lactulosa** llevado a cabo en 58 pacientes (n=30 Rifaximina, n=28 Lactulosa), el grupo de pacientes tratados con Lactulosa presentó más efectos adversos que los tratados con Rifaximina (ver tabla1).

Sin embargo, en otro de los estudios comparativos<sup>8</sup> de Rifaximina con Lactulosa llevado a cabo en 40 pacientes (n=20 Rifaximina, n=20 Lactulosa), en el grupo tratados con Rifaximina no se reportaron efectos adversos y en el grupo tratados con Lactulosa, aparecieron 13 casos de diarrea y flatulencia, 5 casos de náuseas, 7 casos de anorexia y 3 casos de dolores abdominales pero en los primeros días de tratamiento, generalmente, desapareciendo a lo largo de éste.

En los estudios comparativos de **Rifaximina con Paromomicina**, señalan mejor tolerabilidad de la Rifaximina, pero en ningún momento especifican datos sobre efectos adversos.

<b>Efecto adverso</b>	<b>Grupo A Rifaximina (n=30)</b>	<b>Grupo B Lactulosa (n=28)</b>
Diarrea		15(53,6%)
Dolor Abdominal	2 (6,7%)	1(3,6%)
Flatulencia	5(16,7%)	17(60,7%)
Dispepsia		13(46,4%)
Anorexia		11(39,3%)
Pérdida de peso	2 (6,7%)	8(28,6%)

Tabla 1. Efectos adversos recogidos durante el estudio ambos grupos. Número(%) de pacientes

## EVALUACIÓN ECONÓMICA

Como se puede observar en la Tabla 2, la Paromomicina es el medicamento más caro de los tres, en segundo lugar tenemos a la Rifaximina, con un coste superior a la Lactulosa.

Medicamento	Dosis	Coste por unidad	Coste por día
Rifaximina (Spiraxin®)	400mg/8h	0,51€ (200mg)	3,07€
Rifaximina (Zaxine®)	400mg/8h	0,49€ (200mg)	2,94€
Lactulosa	30-45ml /8h	0,18-0,28€ (30-45ml)	0,54-0,84€
Paromomicina	4g/24h repartidos 2-4tomas	1,67€ (60ml)	4,47€ (4g=160ml)

Tabla 2. Comparación de costes de tratamiento evaluados frente a otras alternativas

## CONCLUSIONES

Ninguno de los estudios comparativos realizados en pacientes con encefalopatía hepática muestran diferencias estadísticamente significativas frente a los tratamientos de referencia, presentando muchos de ellos importantes limitaciones metodológicas, como el tamaño de muestra, duración de la terapia.

Como hemos visto, la Rifaximina parece un fármaco seguro a corto plazo. Sin embargo los estudios publicados hasta la fecha no abordan este aspecto en profundidad y adicionalmente, la corta duración de la mayoría de ellos no permite establecer su seguridad a largo plazo.

En general, la bibliografía publicada sobre Rifaximina es extensa pero, las características de los estudios

realizados imposibilitan establecer su papel en cada una de las indicaciones para las que ha sido autorizado. En este sentido, sería conveniente la realización de estudios con mayor tamaño de muestra, comparativos frente a otros tratamientos y de mayor duración, que permitan clarificar su seguridad a largo plazo y el desarrollo de resistencias, entre otras cosas. Parece que por el momento, la utilización de Rifaximina en cualquiera de las indicaciones autorizadas podría considerarse, exclusivamente, como alternativa a los tratamientos recomendados actualmente e incluidos en la Guía Farmacoterapéutica de nuestro hospital, como son la Lactulosa y la Paromomicina, en casos de ineficacia, intolerancia o contraindicación de los mismos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fichas técnicas de Spiraxin® y Zaxine®
2. Informes de evaluación autonómicos: Servicio Navarro de Salud.
3. Festi D, Mazzella G, Orsini M, et al. *Rifaximin in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: results of a multicenter study of efficacy and safety.* Curr Ther Res. 1993.
4. Puxeddu A, Quartini M, Massimetti A, et al. *Rifaximin in the treatment of chronic hepatic encephalopathy.* Curr Med Res Opin. 1995.
5. Williams R, James OFW, Warnes TW, et al. *Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multicentre study.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000.
6. Mas A, Rodés J, Sunyer L, et al. *Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial.* J Hepatol. 2003.

7. Bucci L, Palmieri GC. *Double-blind, double dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy.* Curr Med Res Opin. 1993.
8. Massa P, Vallerino E, Doderò M, et al. *Treatment of hepatic encephalopathy with rifaximin: double-blind, double-dummy study versus lactulose.* Eur J Clin Res. 1993.
9. Giacomo F, Francesco A, Michele N, et al. *Rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy.* Eur J Clin Res. 1993.
10. Pedretti G, Calzetti C, Missale G, et al. *Rifaximin versus neomycin on hyperammonemia in chronic portal systemic encephalopathy of cirrhotics. A double-blind, randomized trial.* Ital J Gastroenterol. 1991.
11. Di Piazza S, Filippazzo MG, Valenza LM, et al. *Rifaximin versus neomycin in the treatment of portosystemic encephalopathy.* Ital J Gastroenterol. 1991.
12. Miglio F, Valpiani D, Rossellini SR, et al. *Rifaximin, a nonabsorbable rifamycin, for the treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind, randomized trial.* Curr Med Res Opin. 1997.
13. Testa R, Eftimiadi C, Sukkar GS, et al. *A nonabsorbable rifamycin for treatment of hepatic encephalopathy.* Drugs Exp Clin Res. 1985.
14. De Marco F, Amato Ps, D'Arienzo A. *Rifaximin in collateral treatment of portal-systemic encephalopathy: a preliminary report.* Curr Ther Res. 1984.
15. Parini P, Cipolla A, Ronchi M, et al. *Effect of rifaximin and paromomycin in the treatment of portal-systemic encephalopathy.* Curr Ther Res. 1992.
16. Leevy CB, Phillips JA. *Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy.* Dig Dis Sci. 2006.
17. Neff GW, Kemmer M, et al. *Analysis of hospitalizations comparing rifaximin versus lactulose in the management of hepatic encephalopathy.* Transplantation Proceedings. 2006.