

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 825**

51 Int. Cl.:

A61K 31/437	(2006.01) A61P 39/02	(2006.01)
A61K 31/545	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61P 1/08	(2006.01) A61P 1/00	(2006.01)
A61P 1/10	(2006.01) A61P 13/12	(2006.01)
A61P 1/14	(2006.01)	
A61P 7/00	(2006.01)	
A61P 11/00	(2006.01)	
A61P 13/02	(2006.01)	
A61P 29/00	(2006.01)	
A61P 31/04	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2012 PCT/US2012/063380**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2013 WO13067394**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2012 E 12844767 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2024 EP 2773205**

54 Título: **Rifaximina para la repetición de tratamiento del síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea**

30 Prioridad:

02.11.2011 US 201161554662 P
14.11.2011 US 201161559686 P
15.11.2011 US 201161560273 P
15.11.2011 US 201161560128 P
15.11.2011 US 201161560133 P
15.11.2011 US 201161560267 P
16.11.2011 US 201161560788 P
22.11.2011 US 201161563033 P
28.11.2011 US 201161564270 P
18.02.2012 US 201261600635 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.11.2024

73 Titular/es:

SALIX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
8450 Colonnade Center Drive, Colonnade 1
Raleigh, NC 27615, US

72 Inventor/es:

BORTEY, ENOCH;
FORBES, WILLIAM;
GOLDEN, PAM y
MERCHANT, KUNAL

74 Agente/Representante:

MENDIGUTÍA GÓMEZ, María Manuela

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 986 825 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Rifaximina para la repetición de tratamiento del síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea

5 **Antecedentes**

La rifaximina (INN; ver The Merck Index, XIII Ed., 8304) es un antibiótico que pertenece a la clase de antibióticos de la rifamicina, p. ej., una pirido-imidazo rifamicina. La rifaximina ejerce su amplia actividad antibacteriana, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal contra las bacterias gastrointestinales localizadas que causan diarrea infecciosa, síndrome del intestino irritable, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, enfermedad de Crohn y/o insuficiencia pancreática. Se ha descrito que la rifaximina se caracteriza por una absorción sistémica insignificante, debido a sus características químicas y físicas (Descombe J.J. y col. "Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers". Int J. Clin Pharmacol Res, 14 (2), 51-56, (1994)).

15 El documento US 2011/065741 describe un método para tratar el síndrome del intestino irritable que comprende administrar 550 mg de rifaximina TID a un sujeto que lo necesite.

El documento US 2011/0118295 describe un método para tratar la enfermedad intestinal (EI) con una respuesta antibiótica duradera, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico de la clase de la rifamicina a un sujeto que lo necesite, seleccionar sujetos que respondan al tratamiento después de haber sido tratados durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 semanas; y retirar del tratamiento a un sujeto que responde, en donde, tras la retirada del tratamiento, la respuesta es duradera.

25 **Resumen**

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Cualquier objeto que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos. Las referencias a los métodos de tratamiento en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usar en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

La invención se refiere a la rifaximina para usar en la repetición de tratamiento de un sujeto que tiene el SII con predominio de diarrea (SII-D), que responde a un tratamiento inicial del SII-D con rifaximina y que presenta una recurrencia del dolor abdominal o la consistencia de las heces durante al menos 3 semanas durante un período de evaluación de 4 semanas, que comprende

- una fase de tratamiento inicial que comprende 2 semanas de administración de 550 mg de rifaximina tres veces al día (TID) y 2 semanas de seguimiento sin tratamiento,
- 40 - una primera fase de mantenimiento sin tratamiento de hasta 8 a 12 semanas,
- una fase de primera repetición de tratamiento que comprende una administración de 2 semanas de 550 mg de rifaximina TID y un seguimiento de 2 semanas sin tratamiento,
- 45 - una segunda fase de mantenimiento sin tratamiento de hasta 8 semanas,
- una fase de segunda repetición de tratamiento que comprende una administración de 550 mg de rifaximina TID durante 2 semanas y un seguimiento de 2 semanas sin tratamiento.

50 En algunos casos, el tratamiento del SII comprende mejorar el dolor abdominal relacionado con el SII y la consistencia de las heces. En algunas realizaciones, el tratamiento del SII comprende mejorar el dolor abdominal relacionado con el SII. En algunas realizaciones, el tratamiento del SII comprende mejorar la consistencia de las heces. En algunas realizaciones, el tratamiento del SII comprende mejorar el dolor abdominal relacionado con el SII y la consistencia de las heces y lograr una mejora de al menos 1 punto en el promedio semanal de los síntomas diarios del SII. En algunas realizaciones, el tratamiento de uno o más síntomas del SII significa la reducción de los síntomas de referencia. En algunas realizaciones, los síntomas de referencia se establecen antes del tratamiento.

En algunas realizaciones, se considera al sujeto un respondedor al tratamiento repetido si el sujeto presenta menos dolor abdominal relacionado con el SII y una mejor consistencia de las heces después de la administración de rifaximina. En algunas realizaciones, se considera al sujeto un respondedor al tratamiento repetido si el sujeto presenta menos dolor abdominal relacionado con el SII después de la administración de rifaximina. En algunas realizaciones, se considera al sujeto un respondedor al tratamiento repetido si el sujeto presenta una mejor consistencia de las heces después de la administración de rifaximina. En algunas realizaciones, se considera al sujeto un respondedor al tratamiento repetido si el sujeto presenta menos hinchazón relacionada con el SII después de la administración de rifaximina. En algunas realizaciones, la respuesta del respondedor comprende una mejora de al menos 1 punto en el promedio semanal de los síntomas diarios del SII en comparación con el valor de referencia. En algunas realizaciones,

la respuesta del respondedor comprende una disminución de la hinchazón en comparación con el valor de referencia. En algunas realizaciones, el respondedor comprende un sujeto que muestra al menos 2 semanas de mejoría en un período de seguimiento de 4 semanas sin tratamiento en ambos síntomas primarios del SII.

- 5 En algunas realizaciones, los síntomas primarios del SII comprenden dolor abdominal y consistencia de las heces.

El sujeto ha cumplido con los criterios de recurrencia cuando experimenta la recurrencia del dolor abdominal o la consistencia de las heces durante al menos 3 semanas durante un período de seguimiento de 4 semanas.

- 10 El sujeto ha cumplido con los criterios de recurrencia cuando experimenta la recurrencia del dolor abdominal durante al menos 3 semanas durante un período de seguimiento de 4 semanas.

El sujeto ha cumplido con los criterios de recurrencia cuando experimenta la recurrencia de la consistencia de las heces durante al menos 3 semanas durante un período de seguimiento de 4 semanas.

- 15 En algunos casos, la recaída comprende la ausencia de éxito del tratamiento para el dolor abdominal durante al menos tres de cuatro semanas consecutivas o una pérdida de la consistencia de las heces durante al menos tres de cuatro semanas consecutivas.

- 20 El uso comprende seleccionar a un sujeto que ha recaído por segunda vez después de un segundo tratamiento de 14 días con rifaximina y administrar 550 mg de rifaximina BID durante 14 días.

- 25 En algunas realizaciones, la respuesta del respondedor comprende una mejora de al menos 1 punto en el promedio semanal de los síntomas diarios del SII en comparación con el valor de referencia. En algunas realizaciones, la respuesta del respondedor comprende una disminución de la hinchazón en comparación con el valor de referencia. En algunas realizaciones, el respondedor comprende un sujeto que muestra al menos 2 semanas de mejoría en un período de seguimiento de 4 semanas sin tratamiento en ambos síntomas primarios del SII.

- 30 En algunas realizaciones, los síntomas primarios del SII comprenden dolor abdominal y consistencia de las heces.

El sujeto ha cumplido con los criterios de recurrencia cuando experimenta la recurrencia del dolor abdominal o la consistencia de las heces durante al menos 3 semanas durante un período de seguimiento de 4 semanas.

- 35 La recaída incluye uno o más de la ausencia de éxito del tratamiento para el dolor abdominal durante al menos tres de cuatro semanas consecutivas y la pérdida de la consistencia de las heces durante al menos tres de cuatro semanas consecutivas.

En algunas realizaciones, los síntomas del SII-D comprenden uno o más de dolores abdominales generales relacionados con el SII y la consistencia de las heces.

- 40 En algunas realizaciones, el alivio adecuado de los síntomas del SII-D comprende una mejora en el dolor abdominal general relacionado con el SII y la consistencia de las heces.

En algunas realizaciones, el alivio adecuado comprende una mejora en el dolor abdominal general relacionado con el SII y en la consistencia de las heces, con una mejora de al menos 1 punto en el promedio semanal de los síntomas diarios del SII en comparación con el valor de referencia.

- 45 En algunas realizaciones, el alivio adecuado comprende una mejoría en la hinchazón.

En algunas realizaciones, los síntomas de referencia se establecen antes del tratamiento.

- 50 En algunas realizaciones, el alivio adecuado de los síntomas de hinchazón comprende una respuesta afirmativa de parte de un sujeto cuando se le hace una pregunta que comprende o es similar a: “¿Ha tenido un alivio adecuado del síntoma de hinchazón del SII-D durante las últimas 24 horas?” En algunas realizaciones, el alivio adecuado de los síntomas del SII-D comprende una respuesta afirmativa (p. ej., sí) de un sujeto si se le pregunta si ha tenido un alivio adecuado de la hinchazón durante las últimas 24 horas.

En algunos casos, el alivio adecuado del dolor abdominal relacionado con el SII comprende una respuesta afirmativa de un sujeto cuando se le hace una pregunta que comprende o es similar a: “¿Ha tenido un alivio adecuado del dolor abdominal relacionado con el SII durante las últimas 24 horas?” En una realización, el alivio adecuado de los síntomas del SII-D comprende una respuesta afirmativa (p. ej., sí) de un sujeto si se le pregunta si ha tenido un alivio adecuado de la hinchazón durante las últimas 24 horas.

- 60 En algunas realizaciones, el alivio adecuado del dolor abdominal relacionado con el SII comprende una mejora en el dolor abdominal general relacionado con el SII y la consistencia de las heces, con una mejora de al menos 1 punto en el promedio semanal de los síntomas diarios del SII en comparación con el valor de referencia.

- 65 En algunas realizaciones, el alivio adecuado del dolor abdominal relacionado con el SII comprende una mejora en el dolor abdominal general relacionado con el SII y la consistencia de las heces, con una mejora de al menos 1 punto en el promedio semanal de los síntomas diarios del SII en comparación con el valor de referencia.

En algunas realizaciones, en una realización, los síntomas de hinchazón comprenden uno o más de los síntomas de plenitud abdominal, distensión abdominal, gases o distensión.

5 Se describe un método que comprende determinar, basándose en datos clínicos, si un sujeto tendrá una respuesta positiva al tratamiento. La determinación puede hacerse basándose en uno o más de la edad de un sujeto, la duración de la EI de un sujeto, el sexo o la gravedad de referencia del SII-D. En algunas realizaciones, los datos clínicos se presentan en la etiqueta de un producto farmacéutico.

10 Se describe un método para identificar o definir a un sujeto como respondedor al tratamiento con rifaximina para el SII, en donde el método incluye identificar a un sujeto que tiene una respuesta positiva durante al menos 2 de 4 semanas de tratamiento con rifaximina para el SII basándose en las preguntas diarias para las respuestas semanales tanto sobre el dolor abdominal como sobre la consistencia de las heces, identificando o definiendo así a un respondedor.

15 El sujeto puede tener una disminución en la puntuación promedio semanal de dolor abdominal. En algunas realizaciones, la disminución en la puntuación de dolor es del 30 % o más. En algunas realizaciones, el sujeto ha experimentado una reducción en el número de días por semana con al menos 1 deposición con una consistencia superior o igual a 6 según la escala de heces de Bristol.

20 Ciertos aspectos están dirigidos a un método para tratar la disbiosis bacteriana, en donde el método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de rifaximina para tratar la disbiosis bacteriana, tratando de este modo la disbiosis bacteriana. En algunas realizaciones, al sujeto se le ha administrado previamente rifaximina para el tratamiento del SII.

25 En algunos aspectos, el método incluye además administrar al sujeto 550 mg de rifaximina TID. En algunas realizaciones, al sujeto se le administra rifaximina durante 14 días.

En algunas realizaciones, se ha identificado al sujeto que tiene SII o disbiosis bacteriana mediante una prueba del aliento de lactosa o una prueba del aliento de glucosa.

30 En algunos aspectos, el tratamiento con rifaximina conduce al tratamiento agudo de la recurrencia sintomática del síndrome del intestino irritable con diarrea (SII-D).

En algunos aspectos, en la presente memoria se describen métodos para tratar el SII mediante la administración de rifaximina, en donde la administración de rifaximina produce una alteración de la flora intestinal.

35 En algunas realizaciones, la tasa de respuesta al tratamiento comprende más del 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 o 90 % de los sujetos a los que se administra rifaximina. En algunas realizaciones, la tasa de respuesta del respondedor recidivante comprende entre aproximadamente el 30 y el 90 % de los sujetos.

40 En algunos aspectos y realizaciones, se proporcionan métodos u otros métodos que incluyen además la caracterización de las heces de un sujeto en uno o más de los siguientes puntos de tiempo: antes de la administración de rifaximina, durante la administración de rifaximina, después de la administración de rifaximina, antes de la administración de rifaximina después de que se haya identificado una recaída, durante la administración de rifaximina después de que se haya identificado una recaída, después de la administración de rifaximina después de que se haya identificado una recaída.

45 En algunas realizaciones, la caracterización de las heces incluye la caracterización de la flora fecal. En algunas realizaciones, la caracterización de la flora fecal incluye analizar el 16sRNA. En algunas realizaciones, la caracterización de la flora fecal incluye el cultivo de la flora.

50 En algunas realizaciones, el uso incluye además administrar un inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés) al sujeto.

En algunas realizaciones, se ha identificado al sujeto con uno o más de los criterios de Roma II o Roma III.

55 Una etapa de diagnóstico incluye una o más de: medición del eje HPA, marcadores de activación inmunitaria o biomarcadores fecales, cultivo del contenido yeyunal e identificación del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO, por sus siglas en inglés). En algunas realizaciones, los marcadores de activación inmunitaria incluyen uno o más de citocinas, linfocitos de la mucosa, mastocitos de la mucosa o proteasas. En algunas realizaciones, los biomarcadores fecales incluyen uno o más de calprotectina, beta-defensina humana o proteasas fecales.

60 La medición del SIBO incluye la aspiración y el cultivo directo del contenido yeyunal, y/o las pruebas del aliento. En algunas realizaciones, la prueba del aliento incluye una prueba del aliento, p. ej., una prueba del aliento de hidrógeno con lactulosa y una prueba del aliento con glucosa.

65 En algunas realizaciones, es probable que el sujeto respondedor tenga uno o más de los siguientes predictores de respuesta: dolor abdominal $\geq 2,5$; hinchazón $\geq 2,5$; puntuación media de consistencia de las heces $\geq 3,5$; o urgencia por defecar, en donde la urgencia por defecar se define como $\geq 3,5$ días con urgencia.

En algunas realizaciones, la recaída en un respondedor incluye uno o más de: un cambio en la consistencia de las heces, un cambio en el dolor abdominal o un cambio en la consistencia de las heces y un cambio en el dolor abdominal. En algunas realizaciones, el cambio en el dolor abdominal incluye un aumento del dolor.

5 Las realizaciones que no forman parte de la presente invención también se refieren a cualquiera de los métodos anteriores, en donde los métodos incluyen además la evaluación del sujeto para detectar *C. difficile*. En algunas realizaciones, que no forman parte de la presente invención, se identifica que un sujeto tiene una infección por *C. difficile*. En algunas realizaciones, que no forman parte de la presente invención, el sujeto se selecciona para el tratamiento basándose en si tiene una infección por *C. difficile*. En algunas realizaciones, que no forman parte de la presente invención, se analiza al sujeto para detectar la presencia de una toxina de *C. difficile* o la presencia de mutaciones de virulencia o resistencia de *C. difficile*.

10 Se describen además, pero no forman parte de la presente invención, métodos para tratar a un sujeto contra la infección por *C. difficile*. En algunas realizaciones, que no forman parte de la presente invención, se identifica que un sujeto tiene una infección por *C. difficile*. En algunos aspectos, que no forman parte de la presente invención, el sujeto se selecciona para el tratamiento basándose en si tiene una infección por *C. difficile*. En algunos aspectos, que no forman parte de la presente invención, se analiza al sujeto para detectar la presencia de una toxina de *C. difficile* o la presencia de mutaciones de virulencia o resistencia de *C. difficile*.

20 En algunas realizaciones, los síntomas de referencia se establecen antes del tratamiento.

En algunas realizaciones, el sujeto bajo tratamiento es blanco.

25 En algunas realizaciones, la disminución de al menos un 25 % en el dolor abdominal relacionado con el SII y una puntuación de consistencia de las heces <4 se produce en un punto de tiempo de 1 mes después del tratamiento con rifaximina.

En algunas realizaciones, la disminución de al menos un 25 % en el dolor abdominal relacionado con el SII y una puntuación de consistencia de las heces <4 se produce en un punto de tiempo de 2 meses después del tratamiento.

30 En algunas realizaciones, la disminución de al menos un 25 % en el dolor abdominal relacionado con el SII y una puntuación de consistencia de las heces <4 se produce en un punto de tiempo de 3 meses después del tratamiento.

En algunas realizaciones, el método incluye además determinar el sexo de un sujeto y administrar la cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina a un sujeto femenino.

35 En algunas realizaciones, el método incluye administrar 550 mg de rifaximina TID al sujeto durante 14 días.

En algunas realizaciones, la administración de 550 mg de rifaximina TID da como resultado que al menos el 25 % de los sujetos tratados con rifaximina tengan una disminución de al menos un 30 % en el dolor relacionado con el SII, una puntuación de consistencia de las heces <4 y una disminución de al menos 1 punto en la puntuación promedio diaria del SII.

40 En algunas realizaciones, la administración de 550 mg de rifaximina TID da como resultado que al menos el 30 % de los sujetos tratados con rifaximina tengan una disminución de al menos un 30 % en el dolor relacionado con el SII, una puntuación de consistencia de las heces <4 y al menos una disminución de 1 punto en la puntuación promedio diaria del SII.

45 En algunas realizaciones, la administración de 550 mg de rifaximina TID da como resultado que al menos el 35 % de los sujetos tratados con rifaximina tengan una disminución de al menos un 30 % en el dolor relacionado con el SII, una puntuación de consistencia de las heces <4 y al menos una disminución de 1 punto en la puntuación promedio diaria del SII.

50 También se describe, pero no forma parte de la presente invención, un método para reducir el riesgo de desarrollar una infección en un sujeto que tiene EH, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de rifaximina, en donde la administración de rifaximina da como resultado una reducción del riesgo de desarrollar una infección.

55 También se describe, pero no forma parte de la presente invención, un método para reducir el riesgo de hospitalización en un sujeto que tiene EH, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de rifaximina, en donde la administración de rifaximina da como resultado una reducción del riesgo de hospitalización. La hospitalización puede deberse al desarrollo de una infección en el sujeto.

60 También se describe, pero no forma parte de la presente invención, un método para reducir el riesgo de hospitalización debido a una infección en un sujeto que tiene EH, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de rifaximina, en donde la administración de rifaximina da como resultado una reducción del riesgo de hospitalización debido a una infección.

65 También se describe, pero no forma parte de la presente invención, un método para reducir la infección en una población que tiene EH, incluyendo el método administrar a un sujeto que tiene EH una cantidad eficaz de rifaximina, en donde la administración de rifaximina da como resultado una reducción de la infección.

También se describe, pero no forma parte de la presente invención, un método para reducir la incidencia de hospitalización en una población que tiene EH, incluyendo el método administrar a un sujeto que tiene EH una cantidad eficaz de rifaximina, en donde la administración de rifaximina da como resultado una reducción de la incidencia de hospitalización. La hospitalización puede deberse al desarrollo de una infección en el sujeto.

Se describe un método para reducir la incidencia de hospitalización debido a una infección en una población que tiene EH, pero no forma parte de la presente invención, incluyendo el método administrar a un sujeto que tiene EH una cantidad eficaz de rifaximina, en donde la administración de rifaximina da como resultado una reducción de la incidencia de hospitalización.

La administración de rifaximina puede dar como resultado una reducción de la tasa de infección. La administración de rifaximina puede dar como resultado una reducción en la frecuencia de desarrollar una infección.

La infección, que no forma parte de la presente invención, puede comprender una o más infecciones seleccionadas del grupo de: celulitis, infección por *C. difficile*, peritonitis, neumonía, sepsis, choque séptico, infección del tracto urinario e infección renal.

La rifaximina se puede administrar durante un período de tres a seis meses, seis meses, 12 meses, 24 meses, 36 meses o hasta la muerte del sujeto. En algunas realizaciones, la rifaximina se administra durante al menos tres meses, seis meses, un año, dos, tres años o hasta la muerte del sujeto.

La administración de rifaximina comprende la administración a largo plazo. La administración de rifaximina a largo plazo puede incluir un período de administración de 3 meses a 6 meses, de 3 meses a 12 meses, de 3 meses a 24 meses o de 3 meses hasta la muerte del sujeto.

La administración a largo plazo de rifaximina puede dar como resultado la disminución o la estabilización de la incidencia de infecciones frecuentes en sujetos cirróticos.

La administración de rifaximina a largo plazo puede dar como resultado la disminución o la estabilización en el uso de otros antibióticos en el sujeto.

En algunas realizaciones, los otros antibióticos usados por el sujeto incluyen uno o más antibióticos seleccionados del grupo de: aminoglucósido, anfenicol, ansamicina, betalactámico, carbapenem, cefamicina, monobactam, oxacefem, lincosamida, macrólido, polipéptido, tetraciclina, antibiótico de la clase 2,4-diaminopirimidina, penicilina, neomicina, metronidazol, vancomicina, paromomicina, timidazol, claritromicina, amoxicilina, sulfasalazina; olsalazina; mesalamina; prednisona; azatioprina; mercaptopurina; metotrexato, ampicilina, clindamicina, rifampicina, cloranfenicol, espectinomina, un antibiótico de fluoroquinolona y un antibiótico de cefalosporina. El antibiótico fluoroquinolónico puede ser al menos uno seleccionado del grupo de: balofloxacino, ciprofloxacino, difloxacino, enrofloxacino, fleroxacin, gatifloxacino, grepafloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, marbofloxacino, moxifloxacino, nadifloxacino, norfloxacino, ofloxacino, orbifloxacino, pazufloxacina, perfloxacina, rufloxacina, esparfloxacina, temafloxacina y tosufloxacina. El antibiótico de cefalosporina puede ser al menos uno seleccionado del grupo de: cefacetrilo, cefaclomezina, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefaloglicina, cefalonio, cefaloram, cefaloridina, cefalotina, cefaparo, cefapirina, cefatrizina, cefazafur, cefazodona, cefazolina, cefbuperazona, cefcanel, cefcapeno, cefclidina, cefdaloxima, cefdinir, cefditoren, cefedrolor, cefempidone, cefepima, cefetamet, cefetizole, cefivitril, cefixima, cefluprenam, cefmatilen, cefmenoxima, cefmepidium, cefmetazol, cefminox, cefodizima, cefonicid, cefoperazona, cefoselis, cefotaxima, cefotetán, cefovecina, cefoxazol, cefoxitina, cefozopran, cefpimizol, cefpiroma, cefpodoxima, cefprozil, cefquinoma, cefradina, cefrotil, cefroxadina, cefsumida, ceftarolina, ceftazidima, cefteteram, ceftazol, ceftibuten, ceftiofur, ceftioleno, ceftióxido, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuracetime, cefuroxima, cefuzonam y loracarbef. En algunas realizaciones, los otros antibióticos comprenden uno o más que se administran por vía oral, intravenosa o tópica.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, el antibiótico de la clase de la rifamicina comprende uno o más de rifaximina o una forma α , una forma β , una forma γ , una forma δ , una forma ϵ , una forma ζ , una forma η , una forma ι , una forma kappa, una forma lambda, una forma mu, una forma ómicron, una forma pi, una forma theta, una forma xi, una forma de mesilato o formas amorfas de rifaximina y un portador farmacéuticamente aceptable. La rifaximina se puede formular como una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además excipientes.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, la rifaximina puede incluir uno o más de rifaximina o una forma α , una forma β , una forma γ , una forma δ , una forma ϵ , una forma ζ , una forma η , una forma ι , una forma kappa, una forma lambda, una forma mu, una forma ómicron, una forma pi, una forma theta, una forma xi, una forma de mesilato o formas amorfas de rifaximina y un portador farmacéuticamente aceptable. La rifaximina se puede formular como una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además excipientes.

En algunas realizaciones, los excipientes comprenden uno o más de un agente diluyente, un agente aglutinante, un agente lubricante, un agente disgregante, un agente colorante, un agente saborizante o un agente edulcorante.

En algunas realizaciones, la composición se formula para comprimidos recubiertos y no recubiertos, cápsulas de gelatina dura y blanda, píldoras recubiertas de azúcar, pastillas para chupar, láminas de oblea, gránulos y polvos en paquetes sellados seleccionados. En algunas realizaciones, la composición se formula para uso tópico.

5 Descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un gráfico del alivio continuo y adecuado de los síntomas del SII durante el seguimiento sin tratamiento.

10 La figura 2 muestra un gráfico del alivio continuo y adecuado de los síntomas de hinchazón durante el seguimiento sin tratamiento.

La figura 3 muestra el diseño de estudio propuesto para el tratamiento con rifaximina para mostrar la durabilidad de la respuesta.

15 La figura 4 muestra los resultados gráficos del alivio adecuado de los síntomas del SII.

La figura 5 muestra los resultados del alivio adecuado de los síntomas de hinchazón.

20 La figura 6 muestra los resultados del cambio con respecto al valor de referencia en los síntomas de hinchazón después del tratamiento con rifaximina.

La figura 7 muestra un análisis del SII durante las semanas 3 a 6.

25 La figura 8 muestra los datos de hinchazón por SII durante las semanas 3 a 6.

La figura 9 muestra los datos de consistencia por SII durante las semanas 3 a 6.

La figura 10 muestra los datos del SII durante todo el estudio de 3 meses.

30 La figura 11 muestra el alivio de los síntomas del SII durante las primeras 4 semanas.

La figura 12 muestra el alivio de los síntomas del SII durante los dos primeros meses.

35 La figura 13 muestra los síntomas diarios del SII durante las semanas 1 a 12.

La figura 14 muestra el diseño del estudio para la repetición de tratamiento contra el SII.

40 La figura 15 es un gráfico que muestra que la exposición sistémica a la rifaximina es significativamente menor en relación con la de otros antibióticos comúnmente utilizados para tratar el SII y/o el sobrecrecimiento del intestino delgado (SIBO, por sus siglas en inglés).

La figura 16 muestra un gráfico del tiempo transcurrido hasta el último análisis de heces no formadas en el tratamiento con rifaximina de la ICD en pacientes con SII-D.

45 La figura 17 muestra un gráfico del tiempo transcurrido hasta la resolución del análisis de diarrea en pacientes con SII-D tratados con rifaximina.

La figura 18 es un gráfico que muestra el número promedio de deposiciones no formadas por día durante el tratamiento con rifaximina de la ICD en pacientes con SII-D.

50

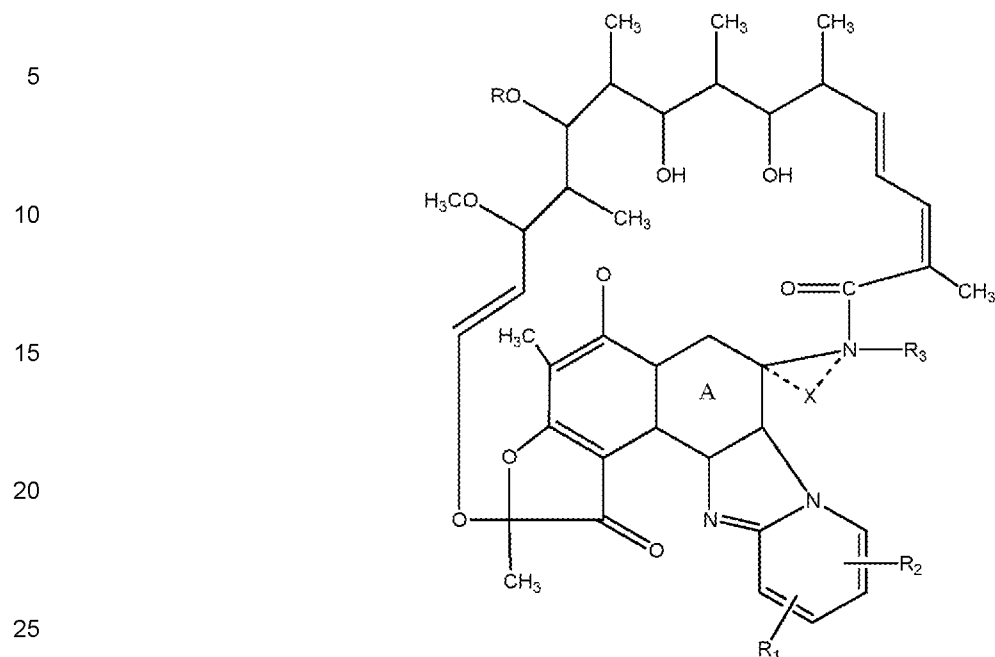
Descripción detallada

55 La rifaximina (USAN, INN; ver The Merck Index, XIII Ed., 8304, CAS n.º 80621-81-4), (2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26S,27S,28E)-5,6,21,23,25 pentahidroxi -27-metoxi-2,4,11,16,20,22,24,26-octametil-2,7-(epoxipentadeca-(1,11,13) trienimino) benzofuro (4,5-e) pirido(1,2,-a) bencimidazol-1,15(2H)-diona,25-acetato), es un antibiótico semisintético producido a partir de rifamicina O. La rifaximina es una molécula que pertenece a la clase de antibióticos de la rifamicina, p. ej., una pirido-imidazo rifamicina. La rifaximina ejerce una amplia actividad antibacteriana, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal contra las bacterias gastrointestinales localizadas que causan diarrea infecciosa, síndrome del intestino irritable, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, enfermedad de Crohn y/o insuficiencia pancreática.

60 La rifaximina también se describe en las patentes italianas IT 1154655 y EP 0161534. La patente europea 0161534 describe un proceso para la producción de rifaximina utilizando rifamicina O como material de partida (The Merck Index, XIII Ed., 8301). El documento US 7.045.620 B1 describe formas polimorfas de rifaximina, al igual que los documentos USSN 11/658.702; USSN 61/031.329; USN 12/119.622; USN 12/119.630; USN 12/119.612; USSN 12/119.600; USSN 11/873.841; Publicación WO 2006/094662; y USSN 12/393012.

65

Un antibiótico de la clase de la rifamicina es, por ejemplo, un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I:



en donde A puede ser la estructura A₁:



o la estructura A₂



en donde, -x- es un enlace químico covalente o nulo; R es hidrógeno o acetilo;

R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), benciloxi, mono- y di-alquilamino (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄), hidroximetilo, hidroxialquilo (C₂₋₄), nitro o R₁ y R₂ tomados junto con dos átomos de carbono consecutivos del núcleo de piridina forman un anillo de benceno no sustituido o sustituido por uno o dos grupos metilo o etilo; R₃ es un átomo de hidrógeno o nulo; con la condición de que, cuando A es A₁, -x- es nulo y R₃ es un átomo de hidrógeno; con la condición adicional de que, cuando A es A₂, -x- es un enlace químico covalente y R₃ es nulo.

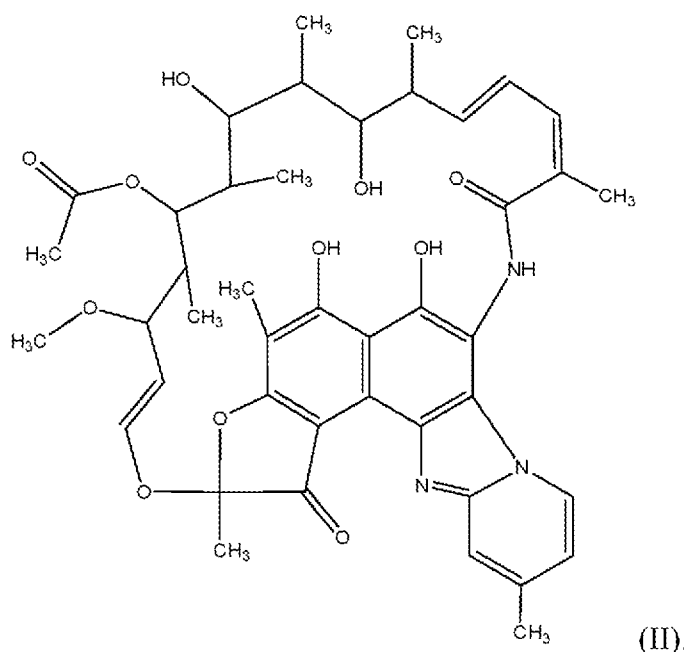
También se describe en la presente memoria un compuesto tal como se definió anteriormente, en donde A es A₁ o A₂ como se indicó anteriormente, -x- es un enlace químico covalente o nulo, R es hidrógeno o acetilo, R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), benciloxi, hidroxialquilo (C₂₋₄), di-alquilamino (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄), nitro o R₁ y R₂ tomados junto con dos átomos de carbono consecutivos del núcleo de piridina forman un anillo de benceno y R₃ es un átomo de hidrógeno o nulo; con la condición de que, cuando A es A₁, -x- es nulo y R₃ es un átomo de hidrógeno; con la condición adicional de que, cuando A es A₂, -x- es un enlace químico covalente y R₃ es nulo.

También se describe en la presente memoria un compuesto tal como se definió anteriormente, en donde A es A₁ o A₂ como se indicó anteriormente, -x- es un enlace químico covalente o nulo, R es acetilo, R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) o R₁ y R₂ tomados junto con dos átomos de carbono consecutivos del núcleo de piridina forman un anillo de benceno y R₃ es un átomo de hidrógeno o nulo; con la condición de que, cuando A es A₁, -x- es nulo y R₃ es un átomo de hidrógeno; con la condición adicional de que, cuando A es A₂, -x- es un enlace químico covalente y R₃ es nulo.

También se describe en la presente memoria un compuesto tal como se definió anteriormente, que es 4-desoxi-4'-metil-pirido[1',2'-1,2]imidazo [5,4-c]rifamicina SV. También se describe en la presente memoria un compuesto, tal como se definió anteriormente, que es 4-desoxipirido[1',2':1,2]imidazo[5,4-c]rifamicina SV.

También se describe en la presente memoria un compuesto, tal como se definió anteriormente, en donde A es como se describió anteriormente, -x- es un enlace químico covalente o nulo; R es hidrógeno o acetilo; R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), benciloxi, mono- y di-alquilamino (C₁₋₃)alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄), hidroximetilo, hidroxialquilo (C₂₋₄), nitro o R₁ y R₂ tomados junto con dos átomos de carbono consecutivos del núcleo de piridina forman un anillo de benceno no sustituido o sustituido por uno o dos grupos metilo o etilo; R₃ es un átomo de hidrógeno o nulo; con la condición de que, cuando A es A₁, -x- es nulo y R₃ es un átomo de hidrógeno; con la condición adicional de que, cuando A es A₂, -x- es un enlace químico covalente y R₃ es nulo.

La rifaximina es un compuesto que tiene la estructura de la fórmula II:



La "rifaximina", como se utiliza en la presente memoria, incluye solvatos y formas polimorfas de la molécula, que incluyen, por ejemplo, la forma α , la forma β , la forma γ , la forma ϵ , la forma ζ , la forma η , la forma ι , la forma kappa, la forma mu, la forma ómicron, la forma pi, la forma lambda, la forma xi, la forma de mesilato o las formas amorfas de rifaximina. Estas formas se describen con más detalle, por ejemplo, en el documento EP 05 004 635.2, presentado el 3 de marzo de 2005; la patente estadounidense n.º 7.045.620; la patente estadounidense n.º 7.612.199; la patente estadounidense n.º 7.709.634; la patente estadounidense n.º 7.915.275; la patente estadounidense n.º 8.067.429; la patente estadounidense n.º 8.193.196; la patente estadounidense n.º 8.227.482; G. C. Viscomi, y col., CrystengComm, 2008, 10, 1074-1081 (abril de 2008), publicación de patente estadounidense n.º 2010/0174064, publicación de patente estadounidense n.º 2009/0028940, publicación de patente estadounidense n.º 2005/0272754 y publicación de patente estadounidense n.º 2012/0108620.

Las preparaciones medicinales pueden contener antibióticos gastrointestinales específicos junto con los excipientes habituales, que se analizan más adelante.

Los "polimorfos" o "formas polimorfas", como se utiliza en la presente memoria, se refiere a las diferentes formas cristalinas de un único compuesto que se presentan en estados de hidrato distintos, p.ej., una propiedad de algunos compuestos y complejos. Por lo tanto, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular, aunque cada polimorfo puede tener propiedades físicas distintas. Por lo tanto, un único compuesto puede dar lugar a una variedad de formas polimorfas en las que cada forma tiene propiedades físicas diferentes y distintas, tales como perfiles de solubilidad, temperaturas de punto de fusión, higroscopicidad, forma de partícula, densidad, fluidez, compatibilidad y/o picos de difracción de rayos X. La solubilidad de cada polimorfo puede variar, por lo que identificar la existencia de polimorfos farmacéuticos es esencial para proporcionar productos farmacéuticos con

perfiles de solubilidad predecibles. Es deseable investigar todas las formas en estado sólido de un fármaco, incluidas todas las formas polimorfas, y determinar las propiedades de estabilidad, disolución y flujo de cada forma polimorfa. Las formas polimorfas de un compuesto pueden distinguirse en un laboratorio mediante espectroscopía de difracción de rayos X y mediante otros métodos tales como la espectrometría infrarroja. Para una revisión general de los polimorfos y las aplicaciones farmacéuticas de los polimorfos, ver G. M. Wall, Pharm Manuf. 3, 33 (1986); J. K. Haleblan y W. McCrone, J. Pharm. Sci., 58, 911 (1969); y J. K. Haleblan, J. Pharm. Sci., 64, 1269 (1975). Como se utiliza en la presente memoria, el término polimorfo se usa ocasionalmente como un término general en referencia a las formas de rifaximina e incluye, dentro del contexto, las formas de sal, hidrato, polimorfa y amorfa de la rifaximina descritas en la presente memoria. Este uso depende del contexto y será evidente para un experto en la técnica. Las formas polimorfas ilustrativas de la rifaximina útiles en los métodos y kits descritos en la presente memoria se exponen en las solicitudes de patente publicadas expuestas anteriormente.

Los términos “antibiótico específico del tracto GI” y “antibiótico GI”, como se utiliza en la presente memoria, incluyen antibióticos que se sabe que tienen un efecto sobre una enfermedad gastrointestinal. Por ejemplo, un antibiótico de la clase de la rifamicina (p. ej., rifaximina), neomicina, metronidazol, teicoplanina, ciprofloxacina, doxiciclina, tetraciclina, augmentina, cefalexina, penicilina, ampicilina, kanamicina, rifamicina, vancomicina y combinaciones de los mismos son antibióticos útiles específicos para el tracto gastrointestinal. Aún más preferibles son los antibióticos específicos del tracto GI con baja absorción sistémica, por ejemplo, la rifaximina. La absorción sistémica baja incluye, por ejemplo, menos del 10 % de absorción, menos del 5 % de absorción, menos del 1 % de absorción y menos del 0,5 % de absorción. La absorción sistémica baja también incluye, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a 1 % de absorción, de aproximadamente 0,05 a 1 % de absorción, de aproximadamente 0,1 a 1 % de absorción, de aproximadamente 1 a 10 % de absorción o de aproximadamente 5 a 20 % de absorción. Según la invención, se usa rifaximina.

“Mejorar”, “mejoría”, “mejora” o similares se refiere, por ejemplo, a una mejoría detectable o un cambio detectable coherente con la mejoría que se produce en un sujeto o en al menos una minoría de sujetos, p. ej., en al menos aproximadamente el 2 %, el 5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 98 %, el 100 % o en un intervalo entre aproximadamente cualquiera de estos dos valores. Dicha mejoría o cambio se puede observar en los sujetos tratados en comparación con los sujetos no tratados con rifaximina, en donde los sujetos no tratados tienen, o están sujetos a desarrollar, la misma o similar enfermedad, afección, síntoma o similares. La mejora de una enfermedad, afección, síntoma o parámetro de ensayo puede determinarse de manera subjetiva u objetiva, p. ej., mediante la autoevaluación por un sujeto o sujetos, mediante la evaluación de un médico o mediante la realización de un ensayo o medición apropiados, que incluyen, p. ej., evaluación de la calidad de vida, progresión lenta de una enfermedad o afección, gravedad reducida de una enfermedad o afección, o ensayo(s) adecuado(s) para determinar el nivel o actividad(es) de una biomolécula o biomoléculas, célula(s) o mediante la detección de episodios de EI o infección en un sujeto. La mejora puede ser transitoria, prolongada o permanente o puede ser variable en momentos relevantes durante o después de que un antibiótico específico del tracto GI se administre a un sujeto o se use en un ensayo u otro método descrito en la presente memoria o en una referencia citada, p. ej., dentro de los plazos descritos más adelante, o aproximadamente 1 hora después de la administración o el uso de un antibiótico específico del tracto GI hasta aproximadamente 7 días, 2 semanas, 28 días o 1, 3, 6, 9 meses o más después de que un sujeto o sujetos haya(n) recibido dicho tratamiento.

La “modulación” de, p. ej., un síntoma, nivel o actividad biológica de una molécula, o similar, se refiere, por ejemplo, a que el síntoma o actividad, o similar, aumenta o disminuye de manera detectable. Dicho aumento o disminución puede observarse en sujetos tratados en comparación con sujetos no tratados con un antibiótico específico del tracto GI, donde los sujetos no tratados tienen, o están sujetos a desarrollar, la misma o similar enfermedad, afección, síntoma o similares. Dichos aumentos o disminuciones pueden ser de al menos aproximadamente el 2 %, el 5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 98 %, el 100 %, el 150 %, el 200 %, el 250 %, el 300 %, el 400 %, el 500 %, el 1000 % o más o estar dentro de cualquier intervalo entre dos de estos valores. La modulación puede determinarse subjetiva u objetivamente, p. ej., mediante la autoevaluación del sujeto, mediante la evaluación de un médico o mediante la realización de un ensayo o medición apropiados, que incluyen, p. ej., evaluaciones de la calidad de vida o ensayos adecuados para determinar el nivel o la actividad de las moléculas dentro de un sujeto. La modulación puede ser transitoria, prolongada o permanente o puede ser variable en momentos relevantes durante o después de que un antibiótico específico del tracto GI se administre a un sujeto o se use en un ensayo u otro método descrito en la presente memoria o en una referencia citada, p. ej., dentro de los tiempos descritos más adelante, o aproximadamente 1 hora después de la administración o el uso de un antibiótico específico del tracto GI hasta aproximadamente 2 semanas, 28 días, 3, 6, 9 meses o más después de que un sujeto o sujetos haya(n) recibido un antibiótico específico del tracto GI.

El término “modulación” también puede referirse a aumentos o disminuciones en la actividad de una célula en respuesta a la exposición a un antibiótico específico del tracto GI, p. ej., la inhibición de la proliferación y/o la inducción de la diferenciación de al menos una subpoblación de células en un animal de modo que se logre el resultado final deseado, p. ej., un resultado terapéutico de un antibiótico específico del tracto GI utilizado para el tratamiento puede aumentar o disminuir a lo largo de un tratamiento en particular.

El término “cantidad eficaz” incluye una cantidad eficaz, en las dosificaciones y durante los periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado deseado, p. ej., suficiente para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o infección, como se describe en la presente memoria. Una cantidad eficaz de un antibiótico específico del tracto GI puede variar según factores

tales como el estado de la enfermedad, la edad y el peso del sujeto, y la capacidad de un antibiótico específico del tracto GI para provocar una respuesta deseada en el sujeto. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad eficaz también es aquella en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial (p. ej., efectos secundarios) de un antibiótico específico del tracto GI es superado por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

Similarmente, la expresión “una cantidad profilácticamente eficaz” de un compuesto se refiere a una cantidad de un compuesto de fórmula I, fórmula II o descrito de otro modo en la presente memoria que es eficaz, tras la administración de dosis únicas o múltiples al sujeto, para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o infección como se describe en la presente memoria. En la presente invención, la enfermedad es el síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea (SII-D, también denominado SII-d).

Como se utiliza en la presente memoria, “sujeto” incluye organismos que son capaces de padecer una enfermedad, trastorno o infección tratable con un antibiótico de la clase de la rifamicina (p. ej., la rifaximina), como se describe en la presente memoria, o que podrían beneficiarse de otro modo de la administración de un antibiótico de la clase de la rifamicina (p. ej., rifaximina), como se describe en la presente memoria, tales como animales humanos y no humanos. Los animales humanos preferidos incluyen sujetos humanos. El término “animales no humanos” incluye todos los vertebrados, p. ej., mamíferos, p. ej., roedores, p. ej., ratones, y no mamíferos, tales como primates no humanos, p. ej., ovejas, perros, vacas, pollos, anfibios, reptiles, etc. Se entiende por susceptible a un trastorno intestinal, un sujeto en riesgo de desarrollar un trastorno intestinal o una persona que esté en remisión de un trastorno intestinal o una persona que pueda tener una recaída de un trastorno intestinal, es decir, un sujeto con SII-D.

El término “administración” o “administrar” incluye las vías para introducir un antibiótico específico del tracto GI en un sujeto para que desempeñe su función prevista. Los ejemplos de vías de administración que pueden usarse incluyen la vía parenteral, oral, por inhalación, vaginal, rectal y transdérmica. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse en formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, estas preparaciones se administran en forma de comprimidos o cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción ocular, colirio, pomada, supositorio, etc.; administración mediante inyección, infusión o inhalación; tópica mediante loción o pomada; y rectal mediante supositorios. Se prefiere la administración oral. La inyección puede ser en bolo o puede ser una infusión continua. Dependiendo de la vía de administración, un antibiótico específico del tracto GI puede recubrirse o colocarse en un material seleccionado para protegerlo de las condiciones naturales que pueden afectar negativamente su capacidad para realizar la función prevista. Un antibiótico específico del tracto GI puede administrarse solo o junto con otro agente o agentes como los descritos anteriormente o con un portador farmacéuticamente aceptable, o ambos. Se puede administrar un antibiótico específico del tracto GI antes de la administración del otro agente, simultáneamente con el agente o después de la administración del agente. Además, un antibiótico específico del tracto GI también puede administrarse en una proforma, que se convierte en su metabolito activo, o en un metabolito más activo *in vivo*.

La administración “en combinación con” uno o más agentes terapéuticos adicionales incluye la administración simultánea (concurrente) y consecutiva en cualquier orden.

Como será fácilmente evidente para un experto en la técnica, la dosis *in vivo* útil que se administrará y el modo de administración particular variarán dependiendo de la edad, el peso y la especie de mamífero tratada, los compuestos particulares empleados y/o el uso específico para el que se emplean estos compuestos. Un experto en la técnica podrá determinar los niveles de dosificación eficaces, es decir, los niveles de dosificación necesarios para lograr el resultado deseado, utilizando métodos farmacológicos de rutina. Típicamente, las aplicaciones clínicas de los productos en humanos se inician con niveles de dosificación más bajos, aumentando el nivel de dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

El término “obtención”, como en “obtención de un antibiótico específico del tracto GI”, pretende incluir la compra, la síntesis o la adquisición de otro modo de un antibiótico específico del tracto GI. Por ejemplo, la obtención de rifaximina puede incluir la compra, la síntesis o la adquisición de otro modo de rifaximina.

El término “composición de agente farmacéutico” (o agente o fármaco), como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un compuesto químico, composición, agente o fármaco capaz de inducir un efecto terapéutico deseado cuando se administra adecuadamente a un paciente. No requiere necesariamente más de un tipo de ingrediente.

Como se utiliza en la presente memoria, la “durabilidad de la respuesta” incluye, por ejemplo, un alivio adecuado de los síntomas después de la retirada del tratamiento, un alivio adecuado continuo de los síntomas después de la retirada del tratamiento o una respuesta que es mayor que o superior a la respuesta al placebo. La respuesta de un sujeto puede considerarse duradera, por ejemplo, si responde al antibiótico de la clase de la rifamicina (p. ej. rifaximina) después de la retirada del tratamiento. La duración de la respuesta puede ser, por ejemplo, 2 días, 7 días, dos semanas, 3 semanas, 4 semanas, 12 semanas, entre aproximadamente 1 semana y aproximadamente 24 semanas o más. En algunas realizaciones, la durabilidad de la respuesta es un efecto terapéutico que se observa durante al menos dos meses de un período de tres meses. La respuesta puede medirse, por ejemplo, utilizando uno o más de los métodos descritos más adelante, que incluyen, por ejemplo, la evaluación subjetiva de sus síntomas por parte de un sujeto o la evaluación de los síntomas de un sujeto por parte de un proveedor de atención médica o cuidador.

Como se utiliza en la presente memoria, “seleccionar sujetos que responden”, “selección de sujetos que responden” o similares incluyen, por ejemplo, determinar que un sujeto ha respondido al tratamiento basándose en una disminución de los síntomas de la enfermedad intestinal (EI) o del SII y/o seguir las instrucciones de la etiqueta para administrar un producto (p. ej., un antibiótico de la clase de la rifamicina) durante un cierto período de tiempo o similares. La determinación o selección puede basarse en las instrucciones de la etiqueta (p. ej., el envase o el prospecto) o en la evaluación subjetiva de sus síntomas por parte del sujeto o en la evaluación de los síntomas de un sujeto por parte de un proveedor de atención médica o cuidador.

Como se utiliza en la presente memoria, un “respondedor” es un sujeto al que se administra rifaximina para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o infección, como se describe en la presente memoria, y que responde al tratamiento experimentando un alivio de los síntomas, un alivio del malestar o el dolor o una mejoría general de la salud en relación con el valor de referencia. Por ejemplo, un respondedor puede ser un sujeto al que se administra rifaximina para tratar el SII y que logra una respuesta positiva durante al menos 2 de 4 semanas basada en preguntas diarias para respuestas semanales tanto sobre el dolor abdominal como sobre la consistencia de las heces. En un ejemplo, un respondedor tiene una disminución en la puntuación promedio semanal de dolor abdominal y una reducción en el n.º de días por semana con al menos 1 deposición con una consistencia superior o igual a 6 (según la escala de heces de Bristol), según lo definido por los criterios de Roma III.

En algunas realizaciones, un respondedor puede identificarse como un sujeto con SII-D que tiene una o más de las siguientes características: sujetos con hinchazón y dolor abdominal moderados, deposiciones blandas y/o urgencia por defecar. Por ejemplo, puede usarse cualquiera de los siguientes criterios para identificar a los sujetos que probablemente respondan al tratamiento con rifaximina: dolor abdominal superior o igual a, por ejemplo, 2, 2,5, 3 o 3,5; hinchazón superior a, por ejemplo, 2, 2,5, 3 o 3,5; heces blandas con una puntuación promedio de consistencia de las heces superior o igual a 3, 3,5, 4, 4,5; o urgencia por defecar, por ejemplo, superior o igual a 3,0, 3,5, 4,0 o 4,5 días con urgencia. Alternativamente, se pueden usar dos o más de los criterios identificados anteriormente para identificar a los sujetos que probablemente respondan al tratamiento con rifaximina. Por ejemplo, dolor abdominal e hinchazón; dolor abdominal y heces blandas, dolor abdominal y urgencia por defecar; dolor abdominal, hinchazón y heces blandas, etc.

Un respondedor también se puede definir como: mejora $\geq 30\%$ en el dolor abdominal, <4 en la consistencia de las heces y disminución ≥ 1 punto en los síntomas diarios del SII; 2) mejora $\geq 30\%$ en el dolor abdominal y disminución $\geq 50\%$ en el número de deposiciones blandas/acuosas dentro de una semana determinada en comparación con el valor de referencia; 3) disminución $\geq 30\%$ en la puntuación media de dolor abdominal con respecto al valor de referencia utilizando las 3 peores entradas diarias en una semana determinada; 4) disminución $\geq 30\%$ en el número de días con urgencia dentro de una semana determinada en comparación con el valor de referencia; 5) mejora $\geq 30\%$ en el peor síntoma de referencia seleccionado; o 6) puntuaciones de respondedor diarias de 0 (nada) o 1 (apenas) al menos el 50 % de los días en una semana determinada; o 0 (nada), 1 (apenas) o 2 (algo) el 100 % de los días en una semana determinada en el peor síntoma de referencia seleccionado.

En una realización específica, un sujeto se define como “respondedor durante un mes” si al sujeto se le ha administrado rifaximina y se considera un respondedor 2 semanas después del tratamiento, en donde el tratamiento comprende administrar rifaximina durante 14 días.

Como se utiliza en la presente memoria, se considera que un sujeto presenta una “recurrencia” cuando los criterios para una respuesta están ausentes durante al menos 3 semanas durante un período de 4 semanas. Alternativamente, la “recurrencia” se puede definir como un empeoramiento de las heces o del dolor abdominal.

Métodos de tratamiento

La invención no se refiere a métodos de tratamiento llevados a cabo en el cuerpo humano o animal.

En la presente memoria se proporcionan métodos, que no forman parte de la presente invención, para tratar, prevenir o aliviar una enfermedad, un trastorno o una infección que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de rifaximina. La infección, que no forma parte de la presente invención, puede ser, por ejemplo, una infección causada por *C. difficile*. La enfermedad o trastorno puede ser, por ejemplo, un trastorno relacionado con el intestino. Los trastornos relacionados con el intestino (p. ej., las enfermedades intestinales) incluyen uno o más síntomas del síndrome del intestino irritable (SII), el SII con predominancia alterna, la enfermedad de Crohn, la diarrea del viajero, la colitis ulcerosa, la enteritis, el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, la pancreatitis crónica, la insuficiencia pancreática, la colitis, la enfermedad diverticular, la encefalopatía hepática y el dolor abdominal asociado con el SII y/o la pouchitis. En algunas realizaciones, que no forman parte de la presente invención, el trastorno relacionado con el intestino es la encefalopatía hepática. Según la invención, el trastorno relacionado con el intestino es el SII-D.

Infección por *C. difficile* (referencial)

El *Clostridium difficile* es una bacteria anaerobia grampositiva y se considera un patógeno humano importante que causa un espectro de enfermedades que van desde la diarrea leve hasta la colitis pseudomembranosa (CSM) fulminante. La bacteria es endémica en los hospitales y los estudios han demostrado que aproximadamente un tercio de los pacientes

que reciben tratamiento con antibióticos en unidades de cuidados intensivos fueron infectados por *C. difficile* durante su hospitalización (Kyne, L., y col., 2002, Clin. Infect. Dis. 34(3), págs. 346-53, PMID: 11774082). Los pacientes que padecen ICD responden bien al tratamiento con vancomicina. Sin embargo, el uso de vancomicina es un último recurso, ya que se le asocia con varios problemas. No solo puede causar nefrotoxicidad, ototoxicidad, toxicidad de la médula ósea y el síndrome del hombre rojo, sino que el tratamiento con vancomicina frecuentemente no es eficaz para el tratamiento de la ICD. Además, hay evidencia de que *C. difficile* se está volviendo, al menos parcialmente, resistente a la vancomicina, lo que demuestra la necesidad de nuevas alternativas en el tratamiento de la ICD.

Se describen métodos para tratar, prevenir o aliviar la infección por *C. difficile* (ICD) en un sujeto, en donde el método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de rifaximina. El sujeto puede ser alguien que no respondió a otras terapias o tratamientos con antibióticos distintos de la rifaximina. El sujeto puede ser alguien que no respondió al tratamiento con vancomicina.

También se describen métodos para tratar, prevenir o aliviar una infección por *C. difficile* resistente a los antibióticos, que comprende administrar rifaximina a un sujeto que la necesite, en donde la administración de rifaximina es eficaz en el tratamiento de la ICD resistente a los antibióticos. En algunas realizaciones de la invención, se proporciona un método para prevenir la ICD, en donde el método comprende administrar un antibiótico no sistémico a un sujeto que necesite un tratamiento con antibióticos para una afección. En algunas realizaciones, la afección es aquella que se selecciona del grupo de: enfermedad de Crohn, diarrea del viajero, encefalopatía hepática, encefalopatía hepática mínima, síndrome del intestino irritable, síndrome de piernas inquietas, infecciones dérmicas, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, pancreatitis crónica, insuficiencia pancreática, diverticulitis, enteritis y colitis, infecciones cutáneas, trastornos de las membranas mucosas, puquitis, infecciones vaginales, fisuras anales, infecciones del oído, infecciones pulmonares, afecciones periodontales, rosácea y otras infecciones de la piel y/u otras infecciones relacionadas. En algunas realizaciones, el antibiótico no sistémico es una rifaximina.

La figura 16 y las tablas 40-41 demuestran la eficacia de la rifaximina para tratar la ICD. Sorprendentemente, se demostró que un antibiótico de la clase de la rifamicina (p. ej., la rifaximina) es particularmente eficaz para tratar la ICD, p. ej., diarrea asociada a la ICD.

Además, el tratamiento con todos los antibióticos puede predisponer a un sujeto a la ICD. La administración de rifaximina preserva la flora del colon y es menos probable que cause ICD. En situaciones en las que la ICD se desarrolla durante el uso de rifaximina, se descubrió que la ICD seguía respondiendo al tratamiento con rifaximina.

En algunas realizaciones, se describen métodos para tratar la ICD reduciendo el dolor y las molestias abdominales relacionados con la ICD en, por ejemplo, al menos un 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más. Además, los métodos proporcionaron métodos para tratar la ICD en un sujeto mejorando la consistencia de las heces.

La rifaximina se puede usar en varios regímenes de tratamiento. Estos regímenes pueden variar según el sujeto y el tipo de tratamiento. Por ejemplo, la rifaximina se puede administrar, por ejemplo, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces o más frecuentemente según sea necesario por día. La rifaximina se puede administrar en dosis, por ejemplo, desde aproximadamente 25 mg una vez al día a aproximadamente 3000 mg TID. Por ejemplo, la rifaximina se puede administrar en dosis diarias de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg o aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, la rifaximina se puede administrar en dosis diarias de aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg o aproximadamente 500 mg. En algunas realizaciones, la rifaximina se puede administrar en dosis diarias de aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg o aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, la rifaximina se puede administrar en dosis diarias de aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 2100 mg, aproximadamente 2200 mg, aproximadamente 2300 mg, aproximadamente 2400 mg, aproximadamente 2500 mg, aproximadamente 2600 mg, aproximadamente 2700 mg, aproximadamente 2800 mg, aproximadamente 2900 mg, aproximadamente o aproximadamente 3000 mg. En algunas realizaciones, la rifaximina se puede administrar en dosis de aproximadamente 25 mg BID, aproximadamente 30 mg BID, aproximadamente 35 mg BID, aproximadamente 40 mg BID, aproximadamente 45 mg BID, aproximadamente 50 mg BID, aproximadamente 55 mg BID, aproximadamente 60 mg BID, aproximadamente 65 mg BID, aproximadamente 70 mg BID, aproximadamente 75 mg BID, aproximadamente 80 mg BID, aproximadamente 85 mg BID, aproximadamente 90 mg BID, aproximadamente 95 mg BID o aproximadamente 100 mg BID. En algunas realizaciones, la rifaximina se puede administrar en dosis de aproximadamente 125 mg BID, aproximadamente 150 mg BID, aproximadamente 175 mg BID, aproximadamente

200 mg BID, aproximadamente 225 mg BID, aproximadamente 250 mg BID, aproximadamente 275 mg BID, aproximadamente 300 mg BID, aproximadamente 325 mg BID, aproximadamente 350 mg BID, aproximadamente 375 mg BID, aproximadamente 400 mg BID, aproximadamente 425 mg BID, aproximadamente 450 mg BID, aproximadamente 475 mg BID o aproximadamente 500 mg BID. En algunas realizaciones, la rifaximina se puede administrar en dosis de aproximadamente 550 mg BID, aproximadamente 600 mg BID, aproximadamente 650 mg BID, aproximadamente 700 mg BID, aproximadamente 750 mg BID, aproximadamente 800 mg BID, aproximadamente 850 mg BID, aproximadamente 900 mg BID, aproximadamente 950 mg BID o aproximadamente 1000 mg BID. En algunas realizaciones, la rifaximina se puede administrar en dosis de aproximadamente 1100 mg BID, aproximadamente 1200 mg BID, aproximadamente 1300 mg BID, aproximadamente 1400 mg BID, aproximadamente 1500 mg BID, aproximadamente 1600 mg BID, aproximadamente 1700 mg BID, aproximadamente 1800 mg BID, aproximadamente 1900 mg BID, aproximadamente 2000 mg BID, aproximadamente 2100 mg BID, aproximadamente 2200 mg BID, aproximadamente 2300 mg BID, aproximadamente 2400 mg BID, aproximadamente 2500 mg BID, aproximadamente 2600 mg BID, aproximadamente 2700 mg BID, aproximadamente 2800 mg BID, aproximadamente 2900 mg BID o aproximadamente 3000 mg BID. En algunas realizaciones, la rifaximina se puede administrar en dosis de aproximadamente 25 mg TID, aproximadamente 30 mg TID, aproximadamente 35 mg TID, aproximadamente 40 mg TID, aproximadamente 45 mg TID, aproximadamente 50 mg TID, aproximadamente 55 mg TID, aproximadamente 60 mg TID, aproximadamente 65 mg TID, aproximadamente 70 mg TID, aproximadamente 75 mg TID, aproximadamente 80 mg TID, aproximadamente 85 mg TID, aproximadamente 90 mg TID, aproximadamente 95 mg TID o aproximadamente 100 mg TID. En algunas realizaciones, la rifaximina se puede administrar en dosis de aproximadamente 125 mg TID, aproximadamente 150 mg TID, aproximadamente 175 mg TID, aproximadamente 200 mg TID, aproximadamente 225 mg TID, aproximadamente 250 mg TID, aproximadamente 275 mg TID, aproximadamente 300 mg TID, aproximadamente 325 mg TID, aproximadamente 350 mg TID, aproximadamente 375 mg TID, aproximadamente 400 mg TID, aproximadamente 425 mg TID, aproximadamente 450 mg TID, aproximadamente 475 mg TID, o aproximadamente 500 mg TID. En algunas realizaciones, la rifaximina se puede administrar en dosis de aproximadamente 550 mg TID, aproximadamente 600 mg TID, aproximadamente 650 mg TID, aproximadamente 700 mg TID, aproximadamente 750 mg TID, aproximadamente 800 mg TID, aproximadamente 850 mg TID, aproximadamente 900 mg TID, aproximadamente 950 mg TID, o aproximadamente 1000 mg TID. En algunas realizaciones, la rifaximina se puede administrar en dosis de aproximadamente 1100 mg TID, aproximadamente 1200 mg TID, aproximadamente 1300 mg TID, aproximadamente 1400 mg TID, aproximadamente 1500 mg TID, aproximadamente 1600 mg TID, aproximadamente 1700 mg TID, aproximadamente 1800 mg TID, aproximadamente 1900 mg TID, aproximadamente 2000 mg TID, aproximadamente 2100 mg TID, aproximadamente 2200 mg TID, aproximadamente 2300 mg TID, aproximadamente 2400 mg TID, aproximadamente 2500 mg TID, aproximadamente 2600 mg TID, aproximadamente 2700 mg TID, aproximadamente 2800 mg TID, aproximadamente 2900 mg TID o aproximadamente 3000 mg TID. La rifaximina se puede administrar, por ejemplo, en forma de comprimido, en forma de polvo, en forma líquida o en cápsulas. En algunas realizaciones, la rifaximina se puede administrar en una formulación de liberación prolongada.

En algunas realizaciones, la rifaximina se administra como una dispersión sólida soluble. Por ejemplo, la rifaximina se puede administrar entre aproximadamente 25 y 550 mg de dispersión sólida soluble de rifaximina.

En algunas realizaciones, la rifaximina se administra a un sujeto durante un período de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 6 semanas, de aproximadamente 8 semanas a aproximadamente 12 semanas, o de aproximadamente 1 día a aproximadamente 21 días. En un ejemplo, la rifaximina se administra durante 10 días. La rifaximina se puede administrar durante un período de aproximadamente 1 día a aproximadamente 1 año, o de 1 semana a aproximadamente 52 semanas. La rifaximina se puede administrar de forma intermitente o continua durante el ciclo de tratamiento. La duración del tratamiento puede variar dependiendo del tipo y la duración de la enfermedad y un experto en la técnica podrá determinar fácilmente la duración adecuada del tratamiento, dados los beneficios de esta descripción.

Para cualquiera de las realizaciones, la rifaximina se puede administrar, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día (o con mayor frecuencia según sea necesario para un sujeto en particular) a un sujeto. En algunas realizaciones, los métodos comprenden administrar rifaximina una vez al día al sujeto, ya que puede, por ejemplo, minimizar los efectos secundarios y mejorar el cumplimiento del paciente. En algunas realizaciones, la rifaximina se administra dos veces y/o tres veces al día.

Según ciertas realizaciones preferidas, la rifaximina se administra en dosis diarias que varían de aproximadamente 50 a aproximadamente 6000 mg. Por ejemplo, se puede administrar una dosis de 400 mg a un sujeto tres veces al día, o se puede administrar una dosis de 550 mg a un sujeto dos veces al día. Otras dosis apropiadas para los métodos descritos en la presente memoria las pueden determinar los profesionales de la salud o el propio sujeto. La cantidad de rifaximina administrada diariamente puede aumentarse o disminuirse basándose en el peso, la edad, la salud, el sexo o la condición médica del sujeto. Un experto en la técnica podrá determinar la dosis adecuada para un sujeto basándose en esta descripción.

En algunas realizaciones, la rifaximina se puede administrar en combinación con otros compuestos, que incluyen, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, agentes antipiréticos, agentes radiosensibilizadores, agentes radioprotectores, agentes urológicos, agentes antieméticos y/o agentes antidiarreicos. Por ejemplo, cisplatino, carboplatino, docetaxel, paclitaxel, flurouracilo, capecitabina, gemcitabina, irinotecán, topotecán, etopósido, mitomicina, gefitinib, vincristina, vinblastina, doxorubicina, ciclofosfamida, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib,

ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, dexametasona, prednisona, prednisolona, hidrocortisona, acetaminofén, misonidazol, amifostina, tamsulosina, fenazopiridina, ondansetrón, granisetron, alosetron, palonosetrón, prometazina, proclorperazina, trimetobenzamida, aprepitant, difenoxilato con atropina y/o loperamida.

- 5 El régimen de tratamiento para la repetición de tratamiento en un sujeto es como se reivindica.

Encefalopatía hepática (referencial)

10 La encefalopatía hepática (EH), también conocida como coma hepático o encefalopatía portal sistémica (EPS), es un síndrome neuropsiquiátrico grave, raro, complejo, episódico y asociado con una enfermedad hepática avanzada. La encefalopatía hepática es una carga formidable para el paciente, su familia y el sistema de salud; y el nivel actual de atención es inadecuado. La EH manifiesta episódica es común entre los pacientes con cirrosis hepática. La afección es poco frecuente entre los individuos de la población general. Los episodios manifiestos de EH son debilitantes, pueden presentarse sin previo aviso, hacer que el paciente sea incapaz de cuidarse a sí mismo y, frecuentemente, conducen a la hospitalización. La frecuencia de hospitalizaciones por EH aumentó desde 1993 hasta superar los 40.000 pacientes en 2003; y en 2004, 50.962 pacientes fueron hospitalizados con un diagnóstico principal de EH. La EH, como se utiliza en la presente memoria, comprende, por ejemplo, una EH episódica, persistente y mínima.

20 La EH se manifiesta como un continuo de disfunción psicomotora, deterioro de la memoria, aumento del tiempo de reacción, anomalías sensoriales, falta de concentración y, en formas graves, como coma. Se pueden observar cambios en la personalidad, la conciencia, el comportamiento y la función neuromuscular. Los signos neurológicos pueden incluir hiperreflexia, rigidez, mioclonía y asterixis (temblor muscular grave o "aleteo"). Las tareas cognitivas, tales como conectar números con líneas, pueden ser anormales. Puede haber presencia de hedor hepático (aliento dulce). Los trazados del electroencefalograma (EEG) muestran una actividad inespecífica de ondas trifásicas lentas, principalmente en las áreas frontales. El tiempo de protrombina puede prolongarse y no corregirse con vitamina K. Una tomografía computarizada de la cabeza puede ser normal o mostrar atrofia general. Por último, se pueden observar signos de enfermedad hepática tales como ictericia y ascitis.

30 Se descubrió que la rifaximina era ventajosa en el tratamiento de la EH en comparación con los antibióticos utilizados anteriormente; p. ej., absorción sistémica insignificante (<0,4 %) independientemente de la ingesta de alimentos o la presencia de enfermedad gastrointestinal y no muestra acumulación en plasma con dosis altas o repetidas. La falta de absorción sistémica hace que la rifaximina sea segura y se tolere bien, lo que mejora el cumplimiento del paciente y reduce los efectos secundarios asociados con los tratamientos conocidos actualmente. Los resultados que describen la eficacia de la rifaximina en el tratamiento de la EH en comparación con otros antibióticos se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2010/040020 y WO 2011/005388.

40 En consecuencia, en algunas realizaciones, se describe en la presente memoria un método para tratar, prevenir o mantener la remisión de la encefalopatía hepática (EH) en un sujeto, en donde el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico específico del tracto gastrointestinal (GI) al sujeto. Los ejemplos de antibióticos gastrointestinales, como se utiliza en la presente memoria, incluyen antibióticos de la clase de la rifamicina, tales como la rifaximina. En algunas realizaciones, el tratamiento con el antibiótico específico del tracto GI mantiene la remisión de la EH en el sujeto.

45 En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico específico del tracto gastrointestinal (GI) comprende de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1200 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico específico del tracto GI comprende de aproximadamente 1100 mg a aproximadamente 1200 mg/día.

50 En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico específico del tracto GI comprende aproximadamente 1150 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico específico del tracto GI comprende 550 mg dos veces al día. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz puede incluir 550 mg de rifaximina BID (dos veces al día).

55 En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz es un régimen de dosificación de una cápsula o comprimido de la formulación dos veces al día, en donde cada comprimido comprende aproximadamente 550 mg del antibiótico específico del tracto GI, tal como la rifaximina.

60 En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz es un régimen de dosificación de dos cápsulas o comprimidos tres veces al día, en donde cada cápsula comprende aproximadamente 200 mg del antibiótico específico del tracto GI.

En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis de 275 mg de un antibiótico específico del tracto GI administrado cuatro veces al día. En otra realización, se administran 275 mg de un antibiótico específico del tracto GI como dos formas de dosificación dos veces al día.

65

En algunas realizaciones, el antibiótico específico del tracto GI se administra al sujeto diariamente durante al menos aproximadamente seis meses, un año, dos, tres años o hasta la muerte del sujeto.

5 En algunas realizaciones, a un sujeto que padece, es susceptible o está en remisión de encefalopatía hepática (EH) se le puede administrar un antibiótico de la clase de la rifamicina durante aproximadamente 24 semanas a 24 meses. En el tratamiento de la EH, el antibiótico de la clase de la rifamicina se puede administrar al sujeto durante 12 meses o más, por ejemplo, durante toda la vida de un sujeto. En algunas realizaciones, el antibiótico se administra diariamente hasta la muerte del sujeto.

10 En la presente memoria se presenta un método para tratar o prevenir la EH en un sujeto, en donde el método incluye administrar 1100 mg de rifaximina por día al sujeto durante más de 28 días. En algunas realizaciones, en la presente memoria se presenta un método para mantener la remisión de la EH en un sujeto, en donde el método incluye administrar 550 mg de rifaximina dos veces al día (BID) al sujeto.

15 En algunas realizaciones, el antibiótico específico del tracto GI se administra al sujeto con lactulosa, antes del tratamiento con lactulosa o después del tratamiento con lactulosa. En algunas realizaciones, se aconseja al sujeto o a un trabajador de la salud que administre el antibiótico específico del tracto GI con lactulosa. En algunas realizaciones, una etiqueta o prospecto farmacéutico aconseja al sujeto o al trabajador de la salud que administre el antibiótico específico del tracto GI con lactulosa para mantener la remisión de la EH o para disminuir el riesgo de episodios de EH manifiesta. En algunas realizaciones, se aconseja al sujeto o al trabajador de la salud que administre dos comprimidos de 550 mg de rifaximina dos veces al día con lactulosa. La dosis de lactulosa se puede ajustar gradualmente con el tiempo para que el sujeto mantenga 2-3 deposiciones blandas por día. En algunas realizaciones, la lactulosa se administra en dosis de 15 ml, en donde cada dosis de 15 ml contiene 10 mg de lactulosa. En un ajuste de dosis típico, el sujeto puede comenzar con una dosis, o una dosis parcial, por día y después ir aumentando las dosis de 15 ml con el tiempo hasta alcanzar un punto final de 2-3 deposiciones blandas por día.

25 En algunas realizaciones, el método incluye disminuir el uso de lactulosa en un sujeto. Este método incluye: administrar rifaximina a un sujeto diariamente que se trata con lactulosa y reducir el consumo de lactulosa. Por ejemplo, el consumo de lactulosa puede reducirse en 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más copas de dosis unitarias de lactulosa con respecto a un nivel de referencia. En algunas realizaciones, el uso de lactulosa puede reducirse en 5, 10, 15, 20, 25, 30, 34, 40, 45, 50, 55, 60, 65 o 70 g de lactulosa con respecto a un nivel de referencia. En algunas realizaciones, el uso inicial de lactulosa no es útil.

30 En algunas realizaciones, el antibiótico específico del tracto GI se administra con uno o más de: align, alinia, lactulosa, pentasa, colestiramina, sandostatina, vancomicina, lactosa, amitiza, flagyl, zegerid, prevacid o miralax.

35 También se describe en la presente memoria un método para reducir el riesgo de desarrollar una infección en un sujeto que tiene EH, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de rifaximina, en donde la administración de rifaximina da como resultado una reducción en el riesgo de desarrollar una infección. La administración de rifaximina puede dar como resultado la reducción de la tasa de infección en sí misma.

40 En algunos casos, se proporciona un método para reducir la infección en una población que tiene EH, incluyendo el método administrar a un sujeto que tiene EH una cantidad eficaz de rifaximina, en donde la administración de rifaximina da como resultado una reducción de la infección.

45 Las realizaciones también se refieren a un método para reducir el riesgo de hospitalización en un sujeto que tiene EH, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de rifaximina, en donde la administración de rifaximina da como resultado una reducción del riesgo de hospitalización. En algunas realizaciones, la hospitalización se debe o es causada por el desarrollo de una infección en el sujeto.

50 En algunas realizaciones, se proporciona un método para reducir la incidencia de hospitalización en una población que tiene EH, incluyendo el método administrar a un sujeto que tiene EH una cantidad eficaz de rifaximina, en donde la administración de rifaximina da como resultado una reducción en la incidencia de hospitalización. En algunas realizaciones, la hospitalización se debe o es causada por el desarrollo de una infección en el sujeto.

55 En algunas realizaciones, la infección comprende uno o más seleccionados del grupo de: celulitis, infección por *C. difficile*, peritonitis, neumonía, sepsis, choque séptico, infección del tracto urinario e infección renal.

En algunas realizaciones, la administración de rifaximina permanece igual o disminuye con el tiempo.

60 En algunas realizaciones, la administración de rifaximina comprende la administración a largo plazo. La administración de rifaximina a largo plazo puede incluir una duración de administración de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 6 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 12 meses, aproximadamente 24 meses o aproximadamente 36 meses. En algunas realizaciones, la administración de rifaximina a largo plazo puede incluir una duración de administración de aproximadamente 3 meses hasta la muerte del sujeto. En algunas realizaciones, la administración de rifaximina a largo plazo puede incluir una duración de administración de al menos aproximadamente tres meses, seis meses, un año, dos, tres

años o hasta la muerte del sujeto. La administración a largo plazo de rifaximina puede dar como resultado la disminución o la estabilización de la incidencia de infecciones frecuentes en sujetos cirróticos.

En algunas realizaciones, la administración de rifaximina a largo plazo da como resultado la disminución o la estabilización del uso de otros antibióticos en el sujeto. Otros antibióticos usados por el sujeto pueden incluir uno o más seleccionados de: aminoglucósidos, antibióticos de fluoroquinolona, antibióticos de cefalosporina, aminoglucósidos, anfenicoles, ansamicinas, β -lactámicos, carbapenémicos, cefalosporinas, cefamicinas, monobactamas, oxacefemas, lincosamidas, macrólidos, polipéptidos, tetraciclinas, tales como espiciclina, clortetraciclina, clomociclina, demeclociclina, doxiciclina, guameciclina, limeciclina, meclociclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina, penimepiciclina, pipaciclina, rolitetraciclina, sanciclina, senociclina y tetraciclina, nitrofuranos, quinolonas, sulfonamidas, sulfonas, lipopéptidos, cetólidos y antibióticos diversos tales como clofoctol, hexedina, magaininas, metenamina, anhidrometilencitrato, hipurato de metenamina, mandelato de metenamina, sulfosalicilato de metenamina, nitroxolina, escualamina, xibomol, cicloserina, mupirocina y tuberina.

Los antibióticos pueden incluir agentes antimicrobianos y antibióticos recientemente desarrollados. En algunas realizaciones, los otros antibióticos comprenden uno o más antibióticos que se administran por vía oral, intravenosa o tópica.

Síndrome del intestino irritable

En la presente memoria se proporciona rifaximina para usar en la repetición de tratamiento de un sujeto que tiene un SII con predominio de diarrea (SII-D), que responde a un tratamiento inicial del SII-D con rifaximina y que presenta una recurrencia del dolor abdominal o la consistencia de las heces durante al menos 3 semanas durante un período de evaluación de 4 semanas, que comprende

- una fase de tratamiento inicial que comprende 2 semanas de administración de 550 mg de rifaximina tres veces al día (TID) y 2 semanas de seguimiento sin tratamiento,

- una primera fase de mantenimiento sin tratamiento de hasta 8 a 12 semanas,

- una fase de primera repetición de tratamiento que comprende una administración de 2 semanas de 550 mg de rifaximina TID y un seguimiento de 2 semanas sin tratamiento,

- una segunda fase de mantenimiento sin tratamiento de hasta 8 semanas,

- una fase de segunda repetición de tratamiento que comprende una administración de 550 mg de rifaximina TID durante 2 semanas y un seguimiento de 2 semanas sin tratamiento.

Los métodos presentados en la presente memoria permiten la repetición de tratamiento en un sujeto que tiene SII-D después de que el sujeto haya sido tratado una o más veces para el SII-D, p. ej., cuando el sujeto haya sido tratado previamente para el SII-D con rifaximina. En una realización, el sujeto recibe un tratamiento repetido con rifaximina si previamente respondió al tratamiento con rifaximina.

La tabla 1 siguiente demuestra la respuesta diferencial al tratamiento con rifaximina basada en el sexo, la edad y el tipo de SII. La tabla 2 demuestra que la respuesta al tratamiento se correlaciona con la duración de la enfermedad.

Tabla 1

	Umbrales	Efecto del tratamiento (SII Sx, hinchazón)
Sexo	M frente a F	21 %*, 13,6 % 3,5 %, 3,9 %
Edad	<65 frente a ≥ 65	6,9 %, 6,8 % 19,1 %, 3,2 %
Tipo de SII-D	SII-d solo frente a SII-d	6,3 %, 4,5 % 31,4 %*, 31,4 %
* valor p <0,05		

Tabla 2

	Umbrales	Efecto del tratamiento (SII Sx, hinchazón)
Antecedentes de diabetes	Años frente a N	-12,7 %, -5,6 % 9,5 %, 7,4 %

	Umbrales	Efecto del tratamiento (SII Sx, hinchazón)
Duración de la enfermedad:	≤10 años	1,8 %, 2,8 %
	10-20 años	20,1 %, 11,7 %
	>20 años	46,6 % *, 35,1 %
* valor p <0,05		

Sorprendentemente, se demostró que la rifaximina es particularmente eficaz en los hombres para el tratamiento del SII.

En consecuencia, en la presente memoria se describen métodos para tratar el SII reduciendo el dolor y las molestias abdominales relacionados con el SII en, por ejemplo, al menos un 20 %, 25 %, 30 %, 35 % o más. Además, los métodos proporcionaron métodos para tratar el SII en un sujeto mejorando la consistencia de las heces, por ejemplo, una puntuación de consistencia de las heces <4, y mejorando la puntuación promedio diaria del SII en al menos 1.

En realizaciones relacionadas, al menos el 25 %, 30 %, 35 %, 40 % o más de los sujetos a los que se les administra rifaximina para tratar el SII tienen al menos una reducción del 30 % en el malestar abdominal relacionado con el SII, una puntuación de consistencia de las heces <4 y una puntuación promedio diaria de SII que mejora en al menos 1.

A continuación se exponen nuevos criterios de valoración para el desarrollo de fármacos para el SII. Para el SII con diarrea, el nuevo criterio de valoración utiliza criterios de valoración coprimarios que incluyen dos de los síntomas primarios, el dolor abdominal y la consistencia de las heces (tabla 3). Estos criterios de valoración están diseñados para ser más específicos de los síntomas que los criterios de valoración globales del SII y para abordar la definición común del SII de Roma III como dolor o malestar abdominal que mejora con la defecación.

Tabla 3 Criterios de valoración para el SII con diarrea

Criterio de valoración coprimario	Criterios de ingreso	Definición de respondedor
Intensidad del dolor y consistencia de las heces	Intensidad del dolor Promedio semanal del peor dolor abdominal en las últimas 24 horas con una puntuación ≥ 3,0 en una puntuación de 0 a 10 puntos	Intensidad del dolor Disminución en la puntuación promedio semanal del peor dolor abdominal en las últimas 24 horas de ≥ 30 % en comparación con el valor de referencia
	Consistencia de las heces Promedio semanal ≥ tipo 6 según la puntuación de heces de Bristol.	Consistencia de las heces Promedio semanal ≤ tipo 5 según la puntuación de heces de Bristol. “La clasificación como respondedor implica lograr una mejora preespecificada en los síntomas al menos el 50 por ciento de las veces”.

Fuente: Guidance for Industry. Irritable bowel syndrome: Clinical evaluation of products for treatment. Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER, por sus siglas en inglés) y Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER, por sus siglas en inglés) de la FDA; Marzo de 2010.

Los criterios de valoración establecidos anteriormente pueden usarse para determinar la eficacia del tratamiento.

En la presente memoria también se proporcionan métodos para tratar la disbiosis bacteriana. La disbiosis bacteriana puede verse mejor como un desequilibrio cuantitativo o cualitativo que da como resultado los síntomas del SII, y no una infección en sí misma. Han surgido pruebas epidemiológicas, fisiológicas y clínicas que sugieren que la disbiosis de la microbiota gastrointestinal se produce en la patogénesis del SII y puede ser un objetivo para el tratamiento. Se ha demostrado que la microbiota gastrointestinal de los pacientes con SII tiene menos diversidad y estabilidad que en los sujetos sanos.

Los estudios epidemiológicos han asociado fuertemente el desarrollo del SII con la experiencia previa de eventos GI infecciosos, tales como la diarrea del viajero o la gastroenteritis; la diarrea infecciosa causada por *Salmonella*, *Shigella* o *Campylobacter* precede a la aparición del SII en hasta un 30 % de los pacientes que experimentan un episodio agudo de diarrea infecciosa. En estos casos, el patógeno inicial puede provocar una disbiosis persistente y una consiguiente respuesta inflamatoria de bajo grado. Además, los síntomas del SII se han correlacionado con la presencia de bacterias en el intestino delgado en cantidades superiores a las observadas en los controles sanos. También se ha demostrado que la erradicación o la modulación de este sobrecrecimiento bacteriano se correlaciona con la mejora en los síntomas del SII.

Específicamente para el microbioma del intestino delgado, hay evidencia que apunta al papel del SIBO en el SII. El aumento en el recuento de bacterias en el intestino delgado puede provocar un aumento de la fermentación, la producción de gases y una alteración de la motilidad intestinal. Se ha demostrado que la presencia del SIBO

prevalece en un gran número de pacientes con SII y los síntomas del SII son similares a los síntomas del SIBO, e incluyen hinchazón, malestar abdominal y diarrea.

5 La evidencia sugiere que el SII puede estar relacionado con cambios cualitativos sutiles en la microbiota intestinal. Estos cambios pueden incluir la proliferación de especies que producen más gases y ácidos grasos de cadena corta, y que son más activas en la desconjugación de los ácidos biliares. La desconjugación de los ácidos biliares podría afectar profundamente la motilidad del colon al cambiar el transporte de agua y electrolitos en el intestino.

10 La interacción entre la flora intestinal alterada y la mucosa intestinal en pacientes con SII también puede ser importante. La evidencia sugiere que la alteración de la microbiota intestinal puede provocar la activación inmunitaria y la inflamación de la mucosa del colon, lo que puede promover o exacerbar los síntomas del SII.

15 Las concentraciones subinhibidoras de rifaximina son beneficiosas para la mucosa del intestino y, por lo tanto, el tratamiento con rifaximina puede ser útil para tratar a sujetos que tienen SII, en donde hay una exacerbación de los síntomas del SII debido a una alteración de la microbiota intestinal.

En consecuencia, en la presente memoria también se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que tiene una microbiota alterada en el intestino, tratando así el SII.

20 Los sujetos pueden seleccionarse para el tratamiento o repetición de tratamiento del SII con, por ejemplo, rifaximina basándose en la presencia de uno o más biomarcadores que son indicativos del SII. Por ejemplo, biomarcadores de respuesta al estrés como el eje HPA; marcadores de activación inmunitaria tales como citocinas, linfocitos de la mucosa, mastocitos de la mucosa o proteasas; biomarcadores fecales tales como la calprotectina, la β -defensina humana o las proteasas fecales se pueden utilizar para seleccionar sujetos para el tratamiento o la repetición de tratamiento del SII.

25 Además, la identificación del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) se puede utilizar como marcador del SII. Las técnicas para identificar el SIBO incluyen la aspiración y el cultivo directo del contenido yeyunal, y las pruebas del aliento, p. ej., pruebas del aliento de hidrógeno con lactulosa y pruebas del aliento con glucosa.

30 Durabilidad de la respuesta (referencial)

Las realizaciones se refieren al descubrimiento de que los regímenes de dosificación de rifaximina descritos en la presente memoria dan como resultado una durabilidad de la respuesta y una mejora de los síntomas del SII en sujetos que lo necesitan. Se describe un método para tratar la enfermedad intestinal (EI) con una respuesta antibiótica duradera, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico de la clase de la rifamicina a un sujeto que lo necesite, la selección de sujetos que responden al tratamiento después de haber sido tratados durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 semanas, y la retirada del sujeto que responde del tratamiento en donde, después de la retirada del tratamiento, la respuesta sea duradera. La selección puede ser realizada por un profesional de la salud, por autoselección o la puede realizar alguien que esté en condiciones de decidir o discernir los síntomas o de diagnosticar una respuesta al antibiótico. La retirada del tratamiento comprende, por ejemplo, dejar de administrar, dejar de recomendar la administración del antibiótico y/o aconsejar a los sujetos que responden que dejen de tomar el antibiótico.

45 La recomendación (p. ej., la selección) se puede hacer en la etiqueta de un producto farmacéutico, que indique que el producto debe administrarse durante 14 días (p. ej., dos semanas). Por ejemplo, a un sujeto que necesita tratamiento se le administran 550 mg de rifaximina TID durante dos semanas y se le indica en una etiqueta. En una realización, la recomendación (p. ej., selección) se hace en la etiqueta de un producto farmacéutico, que indica que el producto debe administrarse durante dos semanas. Por ejemplo, a un sujeto que necesita tratamiento se le administran 550 mg de rifaximina TID durante dos semanas según las instrucciones de una etiqueta. En una realización, la selección consiste en seguir las instrucciones de dosificación en un prospecto de un producto farmacéutico.

50 En la presente memoria también se describen métodos para el mantenimiento de la remisión de la enfermedad intestinal en un sujeto que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina durante al menos 25 semanas a un sujeto que lo necesite.

55 Otro aspecto más se refiere a un método para tratar con rifaximina a un sujeto (p. ej., un mamífero, un ser humano, un caballo, un perro, un gato) que la necesite. La identificación de un sujeto que necesita dicho tratamiento puede ser determinada por el sujeto o un profesional de la salud y puede ser subjetiva (p. ej., opinión) u objetiva (p. ej., mensurable mediante una prueba o método de diagnóstico).

60 La rifaximina se puede usar en varios regímenes de tratamiento. Estos regímenes pueden variar según el sujeto y el tipo de tratamiento.

La rifaximina se puede administrar, por ejemplo, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces o más frecuentemente según sea necesario al día. La rifaximina se puede administrar en dosis, por ejemplo, de aproximadamente 25 mg BID a aproximadamente 3000 mg TID. La rifaximina se puede administrar una, dos, tres o cuatro veces al día para lograr el tratamiento deseado. En realizaciones ilustrativas, se administran 15, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450,

500, 500, 550, 600, 650, 700 o 750 mg de rifaximina una, dos, tres o cuatro veces al día para lograr el tratamiento deseado. Otro ejemplo es administrar rifaximina de aproximadamente 4,0 g/día a aproximadamente 7,25 g/día. La rifaximina se puede administrar, por ejemplo, en forma de comprimido, en forma líquida o en cápsulas.

- 5 Los sujetos que lo necesitan incluyen sujetos que tienen o son susceptibles a la EI, tienen la EI en remisión, hombres y/o sujetos de edad avanzada con una enfermedad de larga duración, como se describe más adelante.

10 Como se utiliza en la presente memoria, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad eficaz, cuando se administra a un sujeto humano o no humano, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como una mejora de los síntomas, p. ej., una cantidad eficaz para disminuir los síntomas del SII o para mantener la remisión de un SII.

15 En ciertos aspectos, la rifaximina se administra a un sujeto durante un período de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 6 semanas, de aproximadamente 8 semanas a aproximadamente 12 semanas, o de 1 día a aproximadamente 7 días. La rifaximina se puede administrar entre aproximadamente 1 día y aproximadamente 1 año, o desde 1 semana hasta aproximadamente 24 semanas. En realizaciones específicas, la rifaximina se administra durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 o más días. En realizaciones ilustrativas, la rifaximina se administra durante 7 días, 10 días o 14 días. La rifaximina se puede administrar, por ejemplo, durante el resto de la vida de un sujeto. La rifaximina se puede administrar de forma intermitente o continua durante el ciclo de tratamiento. La duración del tratamiento puede variar dependiendo del tipo y la duración de la enfermedad y un experto en la técnica podrá determinar fácilmente la duración adecuada del tratamiento, dados los beneficios de esta descripción. En un aspecto, al sujeto se le administra rifaximina durante 14 días.

25 Para cualquiera de los aspectos, la rifaximina se puede administrar, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día (o más frecuentemente según sea necesario para un sujeto en particular) a un sujeto. En algunas realizaciones, los métodos comprenden administrar rifaximina una vez al día al sujeto, ya que puede, por ejemplo, minimizar los efectos secundarios y mejorar el cumplimiento del paciente. También se prefiere la administración de rifaximina dos y tres veces al día.

30 Las dosis, según ciertos aspectos preferidos, varían de aproximadamente 50 a aproximadamente 6000 mg de rifaximina administrados diariamente. Por ejemplo, se puede administrar una dosis de 550 mg a un sujeto dos veces al día. Otras dosis apropiadas para los métodos descritos en la presente memoria las pueden determinar los profesionales de la salud o el sujeto. La cantidad de rifaximina administrada diariamente puede aumentarse o disminuirse basada en el peso, la edad, la salud, el sexo o la condición médica del sujeto. Un experto en la técnica podrá determinar la dosis adecuada para un sujeto basándose en esta descripción.

35 Según ciertos aspectos, la rifaximina se puede administrar en combinación con otros compuestos, que incluyen, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, agentes antipiréticos, agentes radiosensibilizadores, agentes radioprotectores, agentes urológicos, agentes antieméticos y/o agentes antidiarreicos. Por ejemplo, cisplatino, carboplatino, docetaxel, paclitaxel, flurouracilo, capecitabina, gemcitabina, irinotecán, toptecán, etopósido, mitomicina, gefitinib, vincristina, vinblastina, doxorubicina, ciclofosfamida, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, dexametasona, prednisona, prednisolona, hidrocortisona, acetaminofén, misonidazol, amifostina, tamsulosina, fenazopiridina, ondansetrón, granisetron, alosetron, palonosetrón, prometazina, proclorperazina, trimetobenzamida, aprepitant, difenoxilato con atropina y/o loperamida.

45 En un aspecto, los sujetos a los que se administra rifaximina para el tratamiento del SII tienen una respuesta sostenida. Específicamente, durante cualquier período de cuatro semanas, un sujeto tiene una respuesta sostenida. Por ejemplo, los sujetos sin recurrencia se definen como aquellos que tienen una puntuación de consistencia de las heces inferior a 4, el dolor abdominal se reduce en al menos un 30 por ciento, o ambos.

50 En aspectos específicos, al menos el 70, 75, 80 u 85 % de los sujetos a los que se les administró rifaximina cumplieron con el criterio de valoración de la consistencia de las heces durante cualquier período continuo de 4 semanas del ensayo y no presentaron recurrencia. Alternativamente, menos del 5, 4, 3, 2 o 1 % de los sujetos presentan recurrencia (p. ej., una consistencia de las heces superior a 4) durante un período de 4 semanas. En otro aspecto, al menos el 65 % de los sujetos logran una respuesta duradera y sostenida.

55 En otro aspecto específico, al menos el 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 o 70 % de los sujetos a los que se les administra rifaximina cumplieron con el criterio de valoración del dolor abdominal durante cualquier período continuo de 4 semanas del ensayo. Alternativamente, menos del 5, 4, 3, 2 o 1 % de los sujetos presentan recurrencia (p. ej., un dolor abdominal que no se reduce o se reduce en menos del 30 %) durante un período de 4 semanas. En otro aspecto, al menos el 35 % de los sujetos logran una respuesta duradera y sostenida.

60 En otro aspecto específico, al menos el 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 o 70 % de los sujetos a los que se les administró rifaximina cumplieron con el criterio de valoración del dolor abdominal y la consistencia de las heces en cualquier período continuo de 4 semanas del ensayo. En otro aspecto, al menos el 30 % de los sujetos logran una respuesta duradera y sostenida.

65

En otras realizaciones, en la presente memoria se proporcionan métodos para tratar el sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado (SIBO) mediante el tratamiento de un sujeto con rifaximina. En otra realización, en la presente memoria se proporcionan métodos para tratar el SIBO alterando el microbioma del intestino.

5 Métodos de selección de riesgos (referenciales)

Se describen métodos para perfilar genéticamente el riesgo genético de la EI y seleccionar el tratamiento de un sujeto en riesgo. Por ejemplo, se puede determinar que un sujeto en riesgo corre el riesgo de padecer una enfermedad intestinal mediante análisis genético, antecedentes familiares, estilo de vida, planes de viaje y similares. El análisis genético puede, por ejemplo, apuntar a los genes y perfiles de expresión o modificadores epigenéticos que han demostrado afectar o predecir la enfermedad intestinal o la susceptibilidad a las enfermedades intestinales. Las mutaciones que se pueden analizar incluyen mutaciones o polimorfismos en, por ejemplo, Nod2, CFTR o CARD15. El Nod2, un gen implicado en la respuesta inicial del sistema inmunitario a una infección bacteriana, aumenta significativamente el riesgo de padecer la enfermedad de Crohn. La proteína CFTR reside en la superficie de las células que recubren el sistema digestivo, los pulmones y las glándulas sudoríparas. En las células normales, actúa como un canal iónico que transporta el cloruro dentro y fuera de las células. También controla la regulación de otras vías de transporte que regulan el paso de líquido y bicarbonato a través de las membranas celulares. Las variaciones (o mutaciones) en la secuencia del ADN por sí solas no explican los patrones de enfermedad gastrointestinal relacionados con la CFTR; más bien, los modificadores epigenéticos, o cambios que dejan intacta la secuencia de ADN del gen, influyen en la expresión de CFTR.

Por ejemplo, un sujeto puede clasificarse para rs6822844 y/o rs2305767 para indicar el riesgo de enfermedad celíaca. Un estudio examinó a 778 personas con enfermedad celíaca y a 1422 controles sanos. Los autores descubrieron que cada T en rs6822844 reducía el riesgo de enfermedad celíaca de los sujetos aproximadamente 1,6 veces. Ver Zhernakova A y col. (2007) "Novel association in chromosome 4q27 region with rheumatoid arthritis and confirmation of type 1 diabetes point to a general risk locus for autoimmune diseases". *Am J Hum Genet* 81(6): 1284-8; y van Heel DA y col. (2007) "A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21". *Nat Genet* 39(7):827-9. Otro estudio examinó a 463 personas con enfermedad celíaca y 686 controles sanos. Los autores descubrieron que las personas con una C en ambas copias tenían 2,3 veces menos probabilidades de padecer la enfermedad celíaca que las que tenían el genotipo TT. Ver Hunt KA y col. (2006) "Lack of association of MYO9B genetic variants with coeliac disease in a British cohort". *Gut* 55(7):969-72; Núñez C y col. (2006) "No evidence of association of the MYO9B polymorphisms with celiac disease in the Spanish population". *Tissue Antigens* 68(6):489-92; Cirillo G y col. (2007) "Do MYO9B genetic variants predispose to coeliac disease? An association study in a cohort of South Italian children". *Dig Liver Dis* 39(3):228-31; Cirillo G y col. (2007) "Do MYO9B genetic variants predispose to coeliac disease? An association study in a cohort of South Italian children". *Dig Liver Dis* 39(3):228-31; Cirillo G y col. (2007) "Do MYO9B genetic variants predispose to coeliac disease? An association study in a cohort of South Italian children". *Dig Liver Dis* 39(3):228-31.

Por ejemplo, un sujeto puede clasificarse para la región 8q24; Marcador: rs6983267 para determinar el riesgo de cáncer de colon. Este SNP se produce en un gen hipotético llamado LOC727677. Se ha sugerido que la versión más riesgosa de este SNP se asocia no solo con un mayor riesgo de cáncer colorrectal, sino también con la formación de pólipos adenomatosos precancerosos. La versión más riesgosa de este SNP también se ha relacionado con el cáncer de próstata en algunos estudios, aunque se necesita más investigación para confirmar esta asociación. Ver Haiman y col. (2007) "A common genetic risk factor colorectal and prostate cancer". *Nat Genet* 39(8):954-6; y Tomlinson y col. (2007) "A genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility variant for colorectal cancer at 8q24.21". *Nat Genet* 39(8):984-988; y Zanke y col. (2007) "Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on chromosome 8q24". *Nat Genet* 39(8):989-994.

Por ejemplo, se puede clasificar un sujeto para NOD2 (1) SNP: rs2066844; SNP de NOD2 (2): rs2066845; SNP de NOD2 (3): rs2066847; SNP de IL23R (1): rs11209026; SNP de NKX2-3: rs11190140; SNP de la región 5p13: rs17234657; SNP de PTPN22: rs1893217; SNP de MST1: rs3197999; SNP de IRGM: rs7714584; SNP de IL23R (2): rs11805303; y/o SNP de la región 10q21: rs10761659 para determinar el riesgo de enfermedad de Crohn. Ver Hugot y col. (2001) "Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease". *Nature* 411(6837): 599-603; Ogura y col. (2001) "A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease". *Nature* 411(6837):603-6; Rioux y col. (2007) "Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis". *Nat Genet* 39(5):596-604; Libioulle y col. (2007) "Novel Crohn's disease locus identified by genome-wide association maps to a gene desert on 5p13.1 and modulates expression of PTGER4". *PLoS Genet* 3(4):e58; Hampe y col. (2007) "A genome-wide association scan of non-synonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1". *Nat Genet* 39(2):207-11; Duerr y col. (2006) "A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene". *Science* 314(5804):1461-1463; van Limbergen y col. (2007) "IL23R Arg381Gln is associated with childhood onset inflammatory bowel disease in Scotland". *Gut* 56(8):1173-4; Wellcome Trust Case Control Consortium (2007) "Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls". *Nature* 447(7145):661-78; Parkes y col. (2007) "Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility". *Nat Genet* 39(7):830-2; Sheibanie y col. (2007) "The proinflammatory effect of prostaglandin E2 in experimental inflammatory bowel disease is mediated through the IL-23-->IL-17 axis". *J Immunol* 178(12):8138-47; Simoncic y col. (2007) "The T cell protein tyrosine phosphatase is a negative regulator of janus family kinases 1 and 3". *Curr Biol* 12(6):446-53; You-Ten y col. (1997) "Impaired bone marrow microenvironment

and immune function in T cell protein tyrosine phosphatase-deficient mice". J Exp Med 22(16):5662-8; Barrett y col. (2008) "Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease". Nat Genet 40(8):955-62; Goyette y col. (2008) "Gene-centric association mapping of chromosome 3p implicates MST1 in IBD pathogenesis" Mucosal Immunology 1:131-138; Barrett y col. (2008). "Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease". Nat Genet 40(8):955-62; McCarroll y col (2008) "Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease". Nat Genet 40(9):1107-1112; y Singh y col. (2006) "Human IRGM induces autophagy to eliminate intracellular mycobacteria". Science 313(5792):1438-41.

Repetición de tratamiento

Los inventores han desarrollado un método de tratamiento repetido basado en un estudio que evalúa el beneficio de repetir el tratamiento con rifaximina en pacientes con SII, y se suma a la evidencia existente sobre la eficacia y seguridad de la rifaximina en esta indicación. El estudio es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en sujetos adultos con SII no-E confirmado mediante los criterios de diagnóstico de Roma III. Se evalúa la eficacia del tratamiento repetido con rifaximina 550 mg TID en sujetos que respondieron al tratamiento inicial con rifaximina. En la figura 14 se ilustra un diseño de estudio.

En consecuencia, la invención se refiere a la rifaximina para usar en la repetición de tratamiento de un sujeto que tiene un SII con predominio de diarrea (SII-D), que responde a un tratamiento inicial del SII-D con rifaximina y que presenta una recurrencia del dolor abdominal o la consistencia de las heces durante al menos 3 semanas durante un período de evaluación de 4 semanas, que comprende

- una fase de tratamiento inicial que comprende 2 semanas de administración de 550 mg de rifaximina tres veces al día (TID) y 2 semanas de seguimiento sin tratamiento,
- una primera fase de mantenimiento sin tratamiento de hasta 8 a 12 semanas,
- una fase de primera repetición de tratamiento que comprende una administración de 2 semanas de 550 mg de rifaximina TID y un seguimiento de 2 semanas sin tratamiento,
- una segunda fase de mantenimiento sin tratamiento de hasta 8 semanas,
- una fase de segunda repetición de tratamiento que comprende una administración de 550 mg de rifaximina TID durante 2 semanas y un seguimiento de 2 semanas sin tratamiento.

Una medida de eficacia es el éxito del tratamiento para el dolor abdominal y la consistencia de las heces. La respuesta se define como los sujetos que experimentan éxito en el tratamiento para el dolor abdominal relacionado con el SII y la consistencia de las heces durante al menos 2 de 4 semanas de un período de evaluación de 4 semanas, durante al menos 3 semanas de un período de evaluación de 4 semanas, durante al menos 3 semanas de un período de evaluación de 5 semanas, durante al menos 2 semanas de un período de evaluación de 6 semanas, durante al menos 3 semanas de un período de evaluación de 6 semanas, durante al menos 4 semanas de un período de evaluación de 6 semanas, durante al menos 3 semanas de un período de evaluación de 8 semanas, durante al menos 4 semanas de un período de evaluación de 8 semanas, o durante al menos 6 semanas de un período de evaluación de 8 semanas. Se considerará que un sujeto cumple con los criterios de recurrencia cuando el éxito del tratamiento del dolor abdominal y la consistencia de las heces están ausentes durante al menos 2 semanas de un período de evaluación de 4 semanas, durante al menos 3 semanas de un período de evaluación de 4 semanas, durante al menos 3 semanas de un período de evaluación de 5 semanas, durante al menos 2 semanas de un período de evaluación de 6 semanas, durante al menos 3 semanas de un período de evaluación de 6 semanas, durante al menos 4 semanas de un período de evaluación de 6 semanas, durante al menos 3 semanas de un período de evaluación de 8 semanas, durante al menos 4 semanas de un período de evaluación de 8 semanas, durante al menos 5 semanas de un período de evaluación de 8 semanas, o durante al menos 6 semanas de un período de evaluación de 8 semanas (una posibilidad alternativa para la definición de recurrencia será la ausencia de éxito del tratamiento del dolor abdominal y la consistencia de las heces durante cualesquiera 2 semanas consecutivas, cualesquiera 3 semanas consecutivas, cualesquiera 4 semanas consecutivas o cualesquiera 5 semanas consecutivas).

La duración total del estudio puede ser de aproximadamente 20, 24, 28, 30, 32, 36, 40, 44 o 48 semanas, dependiendo de si se requiere una colonoscopia.

El estudio consta de las siguientes fases:

- Fase de selección (hasta 30 días): los posibles sujetos se someten a evaluaciones de detección que incluyen una colonoscopia, si es necesario, y completan un período de elegibilidad diaria de al menos 7 días. Durante el período de elegibilidad diaria, los sujetos deben responder a las preguntas diarias relacionadas con los síntomas del SII.
- Fase de tratamiento inicial (4 semanas): los sujetos elegibles reciben un ciclo de 2 semanas de rifaximina 550 mg TID, con 2 semanas de seguimiento sin tratamiento. Al finalizar esta fase de tratamiento inicial y

seguimiento, se evalúa la respuesta de los sujetos. Los sujetos respondedores entran en una fase de mantenimiento sin tratamiento (es decir, la fase de mantenimiento 1), mientras que los no respondedores se retiran del estudio.

• Fase de mantenimiento 1: esta fase tiene una duración variable para los sujetos, dependiendo de si hay o no una recurrencia de los síntomas del SII. Los sujetos se evalúan continuamente para determinar la respuesta continua, así como la recurrencia de los síntomas del SII después de 2 semanas en la fase de mantenimiento 1. Los sujetos que cumplen con los criterios de recurrencia pasan a la fase de tratamiento doble ciego, aleatorizado (primera repetición). Los sujetos que no cumplen con los criterios de recurrencia al finalizar la fase de mantenimiento 1 pueden continuar hasta 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36 o 38 semanas adicionales hasta que experimenten una recurrencia; o hasta que cumplan con los requisitos de inscripción para la fase de tratamiento doble ciego y aleatorizado (primera repetición).

• Fase de tratamiento doble ciego, aleatorizado (primera repetición) y análisis intermedio: en esta fase, los sujetos que experimentaron una recurrencia durante la fase de mantenimiento 1 se asignan al azar 1:1 para recibir 550 mg de rifaximina TID o placebo TID durante 2 semanas, con un seguimiento de 2 semanas sin tratamiento.

• Fase de mantenimiento 2: los respondedores que se encuentren en la fase de tratamiento doble ciego y aleatorizado (primera repetición) son elegibles para la fase de mantenimiento 2 y continúan con un período de seguimiento adicional sin tratamiento de hasta 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 semanas. Los sujetos que experimentan recurrencia pasan inmediatamente a la fase de segunda repetición de tratamiento. Los sujetos que no cumplen con los criterios de recurrencia al finalizar la fase de mantenimiento 2 de 8, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 semanas se retiran del estudio.

• Fase de segunda repetición de tratamiento y fin del estudio: los sujetos con recurrencia en la fase 2 de mantenimiento son elegibles para entrar en la fase de segunda repetición de tratamiento y recibir un segundo tratamiento repetido de 550 mg de rifaximina TID o placebo TID durante 2, 3 o 4 semanas con un seguimiento de 2, 3 o 4 semanas sin tratamiento. La asignación del tratamiento para la fase de tratamiento doble ciego, aleatorizado (primera repetición) se mantiene en esta fase. Al finalizar esta fase, los sujetos se someten a evaluaciones de fin de estudio.

Los pacientes seleccionados para la inclusión cumplen con los criterios de diagnóstico de Roma III para el SII-D. Los criterios de Roma III son el estándar actual aceptado para diagnosticar el SII en el entorno clínico y son coherentes con las directrices de la FDA. La tabla 4 describe los criterios para diagnosticar y subtipificar el SII utilizando Roma III.

Además, durante el período de elegibilidad diaria:

- Una puntuación promedio ≥ 3 para el dolor abdominal (escala: 0-10, donde 0 indica que no hay dolor y 10 indica el peor dolor imaginable).

- Una puntuación promedio ≥ 3 para la hinchazón (escala: 0-6, que clasifica según qué tan molesta ha sido la hinchazón relacionada con el SII en las últimas 24 horas, 0 = nada; 1 = apenas; 2 = algo; 3 = moderadamente; 4 = bastante; 5 = mucho; 6 = demasiado).

- Una puntuación de 6 o más en cuanto a la consistencia de las heces utilizando la Escala de forma de heces de Bristol durante al menos 2 de 7 días

Los sujetos registran los síntomas del SII en un IVRS durante la selección para confirmar la elegibilidad y se habrán sometido a una colonoscopia en los últimos 2 años para descartar enfermedades inflamatorias intestinales u otras causas de los síntomas del SII. Los profesionales de la salud calificados excluyen otras afecciones médicas y medicamentos que puedan causar confusión.

Tabla 4 Roma III: Diagnóstico y subtipificación del SII

Criterios de Roma III	
1.	Dolor o malestar abdominal recurrente al menos 3 días por mes en los últimos 3 meses, y la aparición de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico se asocia con 2 o más de los siguientes síntomas: mejoría con la defecación; aparición asociada con un cambio en la frecuencia de las deposiciones; y/o aparición asociada con un cambio en la forma (apariencia) de las heces.
2. Subtipificación de Roma III	
1.	SII con estreñimiento (SII-E): heces ^a duras o grumosas ≥ 25 % y heces ^b blandas (pastosas) o acuosas < 25 % de las heces, en ausencia de uso de antidiarreicos o laxantes.
2.	I con diarrea (SII-D): heces ^b blandas (pastosas) o acuosas ≥ 25 % y heces ^a duras o grumosas < 25 % de las heces, en ausencia de uso de antidiarreicos o laxantes.
3.	SII mixto (SII-M): heces ^a duras o grumosas ≥ 25 % y heces ^b blandas (pastosas) o acuosas ≥ 25 % de las heces, en ausencia de uso de antidiarreicos o laxantes.

Criterios de Roma III

4. SII no subtipificado (SII-N): anomalía insuficiente en la consistencia de las heces para cumplir con los criterios de SII-E, -D o -M.

Referencias: Ersryd y col., Corazziari y col., y Thompson y col.

a. Escala de forma de heces de Bristol 1-2 [grumos duros separados, como nueces (difíciles de expulsar) o con forma de salchicha pero grumosas].

b. Escala de forma de heces de Bristol 6-7 (trozos esponjosos con bordes irregulares, heces blandas o acuosas, sin trozos sólidos, completamente líquidas).

Estudio ilustrativo de tratamiento repetido

Un objetivo de este estudio es evaluar la eficacia del tratamiento repetido con 550 mg de rifaximina TID durante 2 semanas en sujetos con SII no-E que respondieron a un ciclo inicial de tratamiento con rifaximina y, posteriormente, experimentaron una recurrencia.

Un criterio de valoración es la proporción de sujetos respondedores al tratamiento repetido tanto en lo que respecta al dolor abdominal relacionado con el SII como a la consistencia de las heces durante, por ejemplo, las 2 semanas de tratamiento; Seguimiento de 2 semanas sin tratamiento durante la fase de tratamiento doble ciego, aleatorizado (primera repetición).

La respuesta semanal para el criterio de valoración primario se define basándose en las preguntas relacionadas con los síntomas del SII, de la siguiente manera:

- el éxito del tratamiento semanal para el dolor abdominal relacionado con el SII se define como una mejora del 30 % o más con respecto al valor de referencia en la puntuación promedio semanal del dolor abdominal, basada en la respuesta del sujeto a una pregunta diaria, por ejemplo:

“Con respecto a su síntoma de SII específico de dolor abdominal, en una escala del 0 al 10, ¿cuál fue su peor dolor abdominal relacionado con el SII en las últimas 24 horas? “Cero” significa que no siente dolor alguno; “Diez” significa el peor dolor posible que pueda imaginar”.

- El éxito del tratamiento semanal en cuanto a la consistencia de las heces se logra cuando un sujeto tiene una reducción del 50 % en el número de deposiciones, con una puntuación igual o superior a 6 en 7 días, en comparación con el valor de referencia, basada en la respuesta del sujeto a la siguiente pregunta diaria basada en la escala de forma de heces de Bristol:

“En una escala del 1 al 7, ¿cuál fue la forma general de sus deposiciones en las últimas 24 horas? 1 = Grumos duros separados, como nueces (difíciles de expulsar); 2 = En forma de salchicha pero grumosas; 3 = Como una salchicha pero con grietas en la superficie; 4 = Como una salchicha o una serpiente, lisa y blanda; 5 = Manchas suaves con bordes de corte transparente (fáciles de expulsar); 6 = Trozos esponjosos con bordes irregulares, heces blandas; 7 = Heces acuosas, sin trozos sólidos; totalmente líquidas”.

Los criterios de valoración secundarios del estudio, durante la fase de tratamiento doble ciego y aleatorizado (primera repetición), son los siguientes:

- Proporción de sujetos respondedores durante las 2 semanas de tratamiento; períodos de seguimiento de 2 semanas sin tratamiento para lo siguiente: dolor abdominal relacionado con el SII; consistencia de las heces; hinchazón relacionada con el SII; y síntomas del SII (informados diariamente).

- Cambio con respecto al valor de referencia a cada semana para lo siguiente: dolor abdominal (sistema de puntuación de 11 puntos, ver más arriba); consistencia de las heces (sistema de puntuación de 7 puntos, escala de forma de heces de Bristol, ver arriba); hinchazón (sistema de puntuación de 7 puntos); síntomas del SII (sistema de puntuación de 7 puntos); sentido de urgencia (basado en una pregunta diaria de sí/no).

- El número de episodios recurrentes del dolor abdominal relacionado con el SII y la consistencia de las heces, en relación con el tiempo de estancia de la persona en el estudio, durante la fase de tratamiento doble ciego y aleatorizado (primera repetición) y durante la fase de mantenimiento de 8 semanas de seguimiento.

El éxito del tratamiento semanal para la hinchazón relacionada con el SII se evalúa mediante una pregunta similar a: “Con respecto a su síntoma específico de hinchazón por SII, en una escala del 0 al 6, ¿qué tan molesta fue la hinchazón relacionada con el SII en las últimas 24 horas? 0 = en absoluto; 1 = apenas; 2 = algo; 3 = moderadamente; 4 = bastante; 5 = mucha; 6 = demasiado”. El éxito del tratamiento para la hinchazón se logra cuando un sujeto califica su hinchazón diaria relacionada con el SII de la siguiente manera: 0 (nada) o 1 (apenas) al menos el 50 % de los días de una semana determinada; o 0 (nada), 1 (apenas) o 2 (algo) el 100 % de los días de una semana determinada

El éxito del tratamiento semanal para los síntomas del SII (informado diariamente) se evalúa mediante la siguiente pregunta: “Con respecto a todos sus síntomas del SII, en una escala del 0 al 6, ¿qué tan molestos fueron los síntomas del SII en las últimas 24 horas? 0 = en absoluto; 1 = apenas; 2 = algo; 3 = moderada; 4 = bastante; 5 = mucho; 6 = demasiado”. El éxito del tratamiento para los síntomas del SII se logra cuando un sujeto califica sus síntomas diarios del SII de la siguiente manera: 0 (nada) o 1 (apenas) al menos el 50 % de los días de una semana determinada; o 0 (nada), 1 (apenas) o 2 (algo) al 100 % de los días de una semana determinada.

Los criterios de valoración exploratorios planificados para el estudio incluyen los siguientes:

- Caracterización descriptiva de la proporción de respondedores (sí/no) a la rifaximina después de la fase de tratamiento doble ciego y aleatorizado (primera repetición) frente a su perfil de respuesta (sí/no) en la fase de segunda repetición de tratamiento.

- Las evaluaciones de biomarcadores se realizarán durante el estudio.

Preparaciones farmacéuticas (referenciales)

Se describen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un antibiótico de la clase de la rifamicina (p. ej., rifaximina o un polimorfo de rifaximina) descrito en la presente memoria y un portador farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la cantidad eficaz es eficaz para tratar una infección bacteriana, p. ej., el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, la enfermedad de Crohn, la encefalopatía hepática, la colitis asociada a antibióticos y/o la enfermedad diverticular.

Para acceder a ejemplos del uso de rifaximina y formulaciones de la misma para tratar la diarrea del viajero, ver Infante RM, Ericsson CD, Zhi-Dong J, Ke S, Steffen R, Riopel L, Sack DA, DuPont, HL. Enteraggregative Escherichia coli Diarrhea in Travelers: Response to Rifaximin Therapy. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2004;2:135-138; y Steffen R, M.D., Sack DA, M.D., Riopel L, Ph.D., Zhi-Dong J, Ph.D., Sturchler M, M.D., Ericsson CD, M.D., Lowe B, M.Phil., Waiyaki P, Ph.D., White M, Ph.D., DuPont HL, M.D. Therapy of Travelers' Diarrhea With Rifaximin on Various Continents. La revista estadounidense de gastroenterología. Mayo de 2003, volumen 98, n.º 5.

Una composición farmacéutica ilustrativa que comprende rifaximina o cualquier forma polimorfa de la misma y un portador farmacéuticamente aceptable. Es decir, las formulaciones pueden contener solo un polimorfo o pueden contener una mezcla de más de un polimorfo. Polimorfo, en este contexto, se refiere a cualquier forma física, hidrato, ácido, sal o similar de la rifaximina. Las mezclas se pueden seleccionar, por ejemplo, basadas en las cantidades deseadas de adsorción sistémica, el perfil de disolución, la ubicación deseada en el tracto digestivo que se tratará y similares. La composición farmacéutica comprende además excipientes, por ejemplo, uno o más de un agente diluyente, un agente aglutinante, un agente lubricante, un agente disgregante, un agente colorante, un agente saborizante o un agente edulcorante. Las composiciones se pueden formular como comprimidos recubiertos y no recubiertos, cápsulas de gelatina dura y blanda, píldoras recubiertas de azúcar, pastillas para chupar, láminas de oblea, gránulos y polvos en paquetes sellados seleccionados. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para uso tópico, por ejemplo, pomadas, cremas, geles y lociones.

En un aspecto, la rifaximina se administra al sujeto usando una formulación farmacéuticamente aceptable, p. ej., una formulación farmacéuticamente aceptable que proporciona la administración sostenida de la rifaximina a un sujeto durante al menos 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas después de administrar la formulación farmacéuticamente aceptable al sujeto.

En ciertos aspectos, estas composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración tópica u oral a un sujeto. En otros aspectos, como se describe en detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden formularse especialmente para la administración en forma sólida o líquida, incluidas las adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, soluciones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, bolos, polvos, gránulos, pastas; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como crema, pomada o aerosol aplicado sobre la piel; (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, en forma de pesario, crema o espuma; o (5) aerosol, por ejemplo, como aerosol acuoso, preparación liposomal o partículas sólidas que contienen el compuesto.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a la rifaximina descrita en la presente memoria, a las composiciones que contienen dichos compuestos y/o a las formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable.

La expresión “portador farmacéuticamente aceptable” incluye un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante líquido o sólido, implicado en llevar o transportar el producto químico en cuestión desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Cada portador debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, como almidón de maíz y almidón de

- patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como la carboximetilcelulosa sódica, la etilcelulosa y el acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como el aceite de cacahuete, el aceite de semilla de algodón, el aceite de cártamo, el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de maíz y el aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tamponadoras de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.
- 10 También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.
- 15 Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metal, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.
- 20 Las composiciones que contienen rifaximina incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, en aerosol y/o parenteral. Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica farmacéutica. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped que se trata y del modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que
- 25 puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única será generalmente la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. En general, del cien por cien, esta cantidad variará de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 99 % del ingrediente activo, preferiblemente de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 70 %, lo más preferiblemente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 %.
- 30 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral o rectal de la rifaximina incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y de sésamo),
- 35 glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.
- Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.
- 40 Las suspensiones, además de la rifaximina activa, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.
- 45 Las composiciones farmacéuticas para administración rectal o vaginal pueden presentarse en forma de supositorios, que pueden prepararse mezclando una o más rifaximinas con uno o más excipientes o portadores no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios o un salicilato, y que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirán en el recto o la cavidad vaginal y liberarán el agente activo. Las composiciones que son adecuadas para
- 50 la administración vaginal pueden incluir pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen los portadores que se sabe que son apropiados en la técnica.
- Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de la rifaximina pueden incluir polvos, aerosoles, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. La rifaximina activa se
- 55 puede mezclar en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propulsor que pueda requerirse.
- Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de rifaximina, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.
- 60 Los polvos y aerosoles pueden contener, además de rifaximina, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.
- 65

La rifaximina se puede administrar alternativamente en aerosol. Esto se logra, por ejemplo, preparando un aerosol acuoso, una preparación liposomal o partículas sólidas que contienen el compuesto. Podría usarse una suspensión no acuosa (p. ej., propulsor de fluorocarbono). Se prefieren los nebulizadores sónicos porque minimizan la exposición del agente al cizallamiento, lo que puede provocar la degradación del compuesto.

Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas pueden incluir agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de surfactantes.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede lograrse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como el monoestearato de aluminio y la gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable alterar la absorción del fármaco. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino, salino o amorfo poco soluble en agua. La velocidad de absorción del fármaco puede depender entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Cuando la rifaximina se administra como producto farmacéutico a seres humanos y animales, se puede administrar sola o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,1 al 99,5 % (más preferiblemente, del 0,5 al 90 %) del ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, la rifaximina, que puede usarse en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Los niveles de dosificación reales y el transcurso del tiempo de la administración de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas pueden variarse para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración en particular, sin ser tóxica para el paciente. Un intervalo de dosis ilustrativo es de 25 a 3000 mg por día.

En el tratamiento de terapia combinada, tanto los compuestos como el(los) otro(s) agente(s) farmacológico(s) se administran a mamíferos (p. ej., seres humanos, hombres o mujeres) mediante métodos convencionales. Los agentes se pueden administrar en una forma de dosificación única o en formas de dosificación separadas. Los expertos en la técnica conocen bien las cantidades eficaces de los otros agentes terapéuticos. Sin embargo, está dentro del ámbito del experto en la técnica determinar el intervalo óptimo de cantidades eficaces del otro agente terapéutico. En una realización en la que se administra otro agente terapéutico a un animal, la cantidad eficaz del compuesto es menor que la cantidad eficaz sin la administración del otro agente terapéutico. En otra realización, la cantidad eficaz del agente convencional es menor que la cantidad eficaz sin la administración del compuesto. De esta manera, se pueden minimizar los efectos secundarios no deseados asociados con dosis altas de cualquiera de los agentes. Otras ventajas potenciales (que incluyen, sin limitación, regímenes de dosificación mejorados y/o costes reducidos de los fármacos) serán evidentes para los expertos en la técnica.

En varias realizaciones, las terapias (p. ej., agentes profilácticos o terapéuticos) se administran con menos de 5 minutos de diferencia, con menos de 30 minutos de diferencia, con 1 hora de diferencia, con aproximadamente 1 hora de diferencia, con aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas de diferencia, con aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas de diferencia, con aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas de diferencia, con aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas de diferencia, con aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas de diferencia, con aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas de diferencia, con aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas de diferencia, con aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas de diferencia, con aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas de diferencia, con aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas, con aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas de diferencia, con aproximadamente 12 horas a 18 horas de diferencia, con 18 horas a 24 horas de diferencia, con 24 horas a 36 horas de diferencia, con 36 horas a 48 horas de diferencia, con 48 horas a 52 horas de diferencia, con 52 horas a 60 horas de diferencia, con 60 horas a 72 horas de diferencia, con 72 horas a 84 horas de diferencia, con 84 horas a 96 horas de diferencia, o con 96 horas a 120 horas de diferencia. En realizaciones preferidas, se administran dos o más terapias en la misma visita del paciente.

En ciertos aspectos, uno o más de los antibióticos de la clase de la rifamicina (p. ej., rifaximina) y una o más terapias diferentes (p. ej., agentes profilácticos o terapéuticos) se administran cíclicamente. La terapia cíclica implica la administración de una primera terapia (p. ej., un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, seguida de la administración de una segunda terapia (p. ej., un segundo agente profiláctico o terapéutico).

durante un período de tiempo, opcionalmente, seguida de la administración de una tercera terapia (p. ej., un agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, etc., y la repetición de esta administración secuencial, es decir, el ciclo para reducir el desarrollo de resistencia a una de las terapias, para evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias y/o para mejorar la eficacia de las terapias.

En ciertos aspectos, la administración de los mismos compuestos puede repetirse y las administraciones pueden separarse al menos aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 12 semanas, 2 meses, 75 días, 3 meses o al menos 6 meses. En otros casos, la administración de la misma terapia (p. ej., un agente profiláctico o terapéutico) distinta de la rifaximina puede repetirse y la administración puede separarse en al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o al menos 6 meses. En una realización, una etiqueta en un antibiótico de la clase de la rifamicina puede indicar, por ejemplo, que no se repita más de una vez cada 6 semanas. En otra realización, una etiqueta en un antibiótico de la clase de la rifamicina puede indicar, por ejemplo, que no se repita más de una vez cada 3 semanas. En otra realización, una etiqueta en un antibiótico de la clase de la rifamicina puede indicar, por ejemplo, que no se repita más de una vez cada 3 a 12 semanas. Dentro de los intervalos dados en la presente memoria para la dosificación o administración se incluye cualquier valor dentro del intervalo.

En ciertos aspectos, la repetición de tratamiento es eficaz en combinación con los métodos descritos en la presente memoria. Ver, por ejemplo, Rifaximin versus Other Antibiotics in the Primary Treatment and Retreatment of Bacterial Overgrowth in IBS, Janet Yang, Hyo-Rang Lee, Kimberly Low, Soumya Chatterjee y Mark Pimentel, Dig Dis Sci (2008) 53:169-174. Por ejemplo, los métodos descritos en la presente memoria pueden comprender además determinar el alivio de los síntomas en un sujeto y administrar un segundo ciclo de tratamiento con rifaximina si los síntomas siguen sin resolverse. Los métodos también pueden comprender además, por ejemplo, determinar el sexo de un sujeto y administrar la cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto masculino.

Ciertas indicaciones pueden requerir tiempos de tratamiento más prolongados. Por ejemplo, el tratamiento de la diarrea del viajero solo puede durar de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 72 horas, mientras que un tratamiento para la enfermedad de Crohn puede durar de aproximadamente 1 día a aproximadamente 3 meses y un tratamiento para la encefalopatía hepática puede durar de 1 día a 12 meses. Por ejemplo, la EH puede requerir terapia crónica durante el resto de la vida de un sujeto. Los sujetos con enfermedad de Crohn también pueden requerir terapia crónica.

Kits (referenciales)

En la presente memoria también se describen kits, por ejemplo, kits para tratar un trastorno intestinal en un sujeto que se trata para una enfermedad intestinal (EI) con una respuesta antibiótica duradera; métodos para tratar la enfermedad intestinal (EI) en mujeres y métodos para tratar la enfermedad intestinal (EI) en hombres; métodos para tratar la hinchazón debida a la EI en hombres; métodos para tratar a sujetos no blancos que tienen la EI; y/o métodos para tratar la EI en sujetos de edad avanzada; métodos para tratar la EI en sujetos de edad avanzada con una enfermedad de larga duración; y/o métodos para predecir la respuesta al tratamiento con rifaximina para la EI. Los kits pueden contener, por ejemplo, una forma polimorfa o amorfa de rifaximina e instrucciones de uso. Las instrucciones de uso pueden contener información de prescripción, información de dosificación, información de almacenamiento y similares.

Los kits también se describen en la presente memoria, por ejemplo, kits para tratar el SII-D en un sujeto; métodos para tratar el SII-D en mujeres; métodos para tratar el SII-D en hombres; métodos para tratar la hinchazón debida al SII-D en hombres; métodos para tratar la hinchazón debida al SII-D. Los kits pueden contener, por ejemplo, una forma polimorfa o amorfa de rifaximina e instrucciones de uso. Las instrucciones de uso pueden contener información de prescripción, información de dosificación, información de almacenamiento y similares.

Además, en la presente memoria se describen kits para la repetición de tratamiento del SII en un sujeto que ha padecido previamente el SII. En algunos aspectos, el sujeto ha respondido bien al tratamiento del SII padecido anteriormente con la administración de rifaximina. Los kits pueden contener, por ejemplo, una forma polimorfa o amorfa de rifaximina e instrucciones de uso. Las instrucciones de uso pueden contener información de prescripción, información de dosificación, información de almacenamiento y similares.

En la presente memoria también se describen kits para reducir la incidencia de infecciones frecuentes en un sujeto que tiene la EH. Los kits pueden contener, por ejemplo, una forma polimorfa o amorfa de rifaximina e instrucciones de uso. Las instrucciones de uso pueden contener información de prescripción, información de dosificación, información de almacenamiento y similares.

También se describen en la presente memoria kits para tratar una Infección por *C. difficile* o para tratar los síntomas asociados a la ICD en un sujeto. Los kits pueden contener, por ejemplo, una forma polimorfa o amorfa de rifaximina e instrucciones de uso. Las instrucciones de uso pueden contener información de prescripción, información de dosificación, información de almacenamiento y similares.

En un aspecto, la etiqueta describe los efectos adversos que comprenden una o más infecciones e infestaciones, trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso y trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo.

En un aspecto, la etiqueta describe la duración del tratamiento con el antibiótico de la clase de la rifamicina, por lo que un sujeto se selecciona como respondedor al tratamiento si un profesional de la salud le receta el antibiótico de la clase de la rifamicina según las instrucciones de la etiqueta.

En un aspecto, la etiqueta describe la duración del tratamiento con el antibiótico de la clase de la rifamicina, por lo que un sujeto es retirado del tratamiento si un profesional de la salud le receta el antibiótico de la clase de la rifamicina según las instrucciones de la etiqueta.

Las instrucciones de la etiqueta pueden incluir, por ejemplo, instrucciones para tomar el antibiótico de la clase de la rifamicina durante 14 días para el tratamiento del SII. Las instrucciones también podrían decir, por ejemplo, tomar 1650 mg/día de rifaximina durante 14 días para el tratamiento agudo del síndrome del intestino irritable (SII).

Las instrucciones de la etiqueta también pueden incluir instrucciones que indiquen que un mayor porcentaje de sujetos no blancos, sujetos femeninos y sujetos de 65 años o más consiguen un alivio adecuado de los síntomas del SII y/o un alivio adecuado de los síntomas de hinchazón del SII.

También se describen composiciones envasadas, que pueden comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más de una forma amorfa, polimorfo de la forma α , la forma β , la forma γ , la forma δ , la forma ϵ , la forma ζ , la forma μ , la forma $\omicron$, la forma ξ , la forma κ , la forma ι , la forma λ o la forma η de rifaximina y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición se formula para tratar a un sujeto que padece o es susceptible a un trastorno intestinal, y se envasa con instrucciones para tratar a un sujeto que padece o es susceptible a un trastorno intestinal.

En algunos aspectos, la rifaximina se administra como una dispersión sólida soluble. Por ejemplo, la rifaximina se puede administrar de aproximadamente 25-550 mg de dispersión sólida soluble de rifaximina.

Ejemplos

Debe apreciarse que las realizaciones no deben interpretarse como limitadas al ejemplo que se describe ahora.

Ejemplo 1

ejemplo de referencia

Este ejemplo se refiere a un estudio de rifaximina en sujetos con SII-D. Los sujetos recibieron diariamente una dosis BID de placebo, 275 mg, 550 mg o 1100 mg de rifaximina durante 14 días. Un quinto grupo de sujetos recibió rifaximina 550 mg BID durante un período de 28 días. Se evaluaron dos medidas de eficacia. Se interrogó a los sujetos sobre el alivio de los síntomas generales del SII y la hinchazón. Se evaluó el alivio adecuado de los síntomas relacionados con el SII (SGA) y de la hinchazón relacionada con el SII (SII-H), y una dosis de 550 mg dos veces al día durante 2 semanas demostró un alivio estadísticamente significativo. Los análisis definieron el éxito como una respuesta afirmativa a las preguntas sobre el alivio adecuado.

Los predictores de los análisis de respuesta mostraron que la respuesta fue similar en algunos subgrupos; sin embargo, hubo diferencias. Los análisis sobre los factores predictivos de la respuesta demostraron que la edad (sujetos de mayor edad y aquellos con una duración más prolongada del SII); el sexo (masculino) y la gravedad inicial (síntomas leves a moderados) fueron factores predictivos de la respuesta. Todas las subpoblaciones del estudio respondieron al tratamiento. La gravedad inicial se determinó mediante escalas de Lickert de 7 puntos durante la detección del dolor, las molestias y la hinchazón abdominales, y el número, el tipo (normal, dura, suelta) y la urgencia por defecar.

La duración del efecto se evaluó en un período de seguimiento. Los sujetos que respondieron en el período de tratamiento de 4 semanas estuvieron bajo seguimiento durante 3 meses adicionales. Los sujetos del grupo tratado con placebo tuvieron una mayor tasa de disminución en la respuesta que el grupo que recibió 550 mg BID por 2 semanas, lo que demuestra que los sujetos tratados con rifaximina tenían más probabilidades de mantener el alivio de los síntomas que los sujetos tratados con placebo.

Porcentaje de sujetos con un alivio adecuado de los síntomas del SII y la hinchazón

El efecto del tratamiento sobre el porcentaje de sujetos que informaron un alivio adecuado de los síntomas del SII y la hinchazón durante al menos dos de las últimas tres semanas durante la fase de tratamiento (semanas 1 a 4) se muestra en las tablas 5-7 y las figuras 4-6 más adelante.

Durante la fase de tratamiento, el 52,4 % de los sujetos que recibieron RFX 550 mg BID cumplieron con el criterio de respondedor a los síntomas del SII, en comparación con el 44,2 % de los sujetos tratados con placebo (razón de posibilidades de 1,6 y valor de $p = 0,0314$). Del mismo modo, el 46,1 % de los sujetos del grupo de 550 mg BID cumplieron con el criterio de respondedor a los síntomas de hinchazón, en comparación con el 39,6 % del grupo de placebo (razón de posibilidades de 1,6 y valor de $p = 0,0402$).

Tabla 5: Porcentaje de sujetos con un alivio adecuado de los síntomas del SII y la hinchazón: población ITT (se pretende tratar)

Medir	Placebo [N = 197]	RFX 550 mg BID [N=191]	Estimación de la razón de posibilidades (IC del 95 %)	Valor P
Síntomas del SII	44,2 %	52,4 %	1,60 (1,04, 2,45)	0,0314
Síntoma de hinchazón	39,6 %	46,1 %	1,58 (1,02, 2,45)	0,0402

Tabla 6: Porcentaje de sujetos con un número de semanas con un alivio adecuado de los síntomas del SII: población ITT

	Placebo [N = 197]	RFX 550 mg BID [N=191]	Estimación de la razón de posibilidades	Valor P
Número de semanas: síntomas del SII			1,54 (1,07, 2,24)	0,0216
0	45 %	33 %		
1	7 %	11 %		
2	15 %	15 %		
3	16 %	23 %		
4	15 %	16 %		

Tabla 7 Porcentaje de sujetos con un número de semanas con un alivio adecuado de los síntomas de hinchazón: población ITT

	Placebo [N=19 7]	RFX 550 mg BID [N=191]	Estimación de la relación de probabilidades	Valor P
Número de semanas: síntoma de hinchazón			1,57 (1,08, 2,29)	0,0182
0	47 %	35 %		
1	10 %	14 %		
2	12 %	15 %		
3	15 %	20 %		
4	13 %	14 %		

Puntuación de síntomas diarios

Los sujetos registraron la siguiente información sobre los síntomas del SII-D a diario durante todo el estudio:

- número de deposiciones normales/día;
- número de deposiciones duras y grumosas por día;
- número de deposiciones blandas o acuosas por día;
- número de deposiciones blandas o líquidas por día con el síntoma de urgencia;
- ¿Qué tan molestos son el dolor y las molestias abdominales? [Escala de respuesta de 7 puntos: 0 (nada) a 6 (demasiado)];
- ¿Qué tan molesta es la hinchazón? [(Escala de respuesta de 7 puntos: 0 (nada) a 6 (demasiado))].

Los cambios con respecto a las variables de referencia se calcularon para cada puntuación resumida semanal.

Seguimiento a largo plazo del alivio adecuado

El estudio evaluó el efecto durante 12 semanas de seguimiento sobre el alivio adecuado a largo plazo. Los sujetos que tuvieron un alivio adecuado en la semana 4 y permanecieron sin síntomas en la semana 5 fueron seguidos durante la fase posterior al tratamiento y se muestran en las figuras 1 y 2. La superioridad respecto al placebo se

mantuvo durante las 12 semanas de seguimiento posteriores al tratamiento. Los resultados para los síntomas del SII fueron 62,3 % de RFX 550 mg BID frente a 49,2 % de placebo, y 59,3 % de RFX 550 mg BID frente a 50,9 % de placebo para el síntoma de hinchazón hasta la semana 16. Al evaluar los datos de seguimiento, hubo significación estadística ($p < 0,05$) de la hinchazón y los síntomas del SII para RFX 550 mg BID frente a placebo.

Tabla 8

Alivio adecuado de la hinchazón, después del tratamiento		PBO sem. 4.	RFX 550 sem. 2.
		(N=57)	(N = 54)
		n (%)	n (%)
Semana 6	Éxito	47 (82,5 %)	49 (90,7 %)
	Fracaso	10 (17,5 %)	5 (9,3 %)
Comparación del valor p de RFX 550 2 sem. frente a PBO: 0,1303, razón de posibilidades: 3,840 (0,672, 21,95)			
Semana 7	Éxito	47 (82,5 %)	45 (83,3 %)
	Fracaso	10 (17,5 %)	9 (16,7 %)
Comparación del valor p de RFX 550 2 sem. frente a PBO: 0,1311, razón de posibilidades: 2,931 (0,726, 11,84)			
Semana 8	Éxito	46 (80,7 %)	47 (87,0 %)
	Fracaso	11 (19,3 %)	7 (13,0 %)
Comparación del valor p de RFX 550 2 sem. frente a PBO: 0,2858, razón de posibilidades: 2,107 (0,536, 8,276)			
Semana 9	Éxito	36 (63,2 %)	39 (72,2 %)
	Fracaso	21 (36,8 %)	15 (27,8 %)
Comparación del valor p de RFX 550 2 sem. frente a PBO: 0,0814, razón de posibilidades: 2,737 (0,882, 8,492)			
Semana 10	Éxito	32 (56,1 %)	39 (72,2 %)
	Fracaso	25 (43,9 %)	15 (27,8 %)
Comparación del valor p de RFX 550 2 sem. frente a PBO: 0,0217, razón de posibilidades: 3,828 (1,217, 12,04)			
Semana 11	Éxito	31 (54,4 %)	35 (64,8 %)
	Fracaso	26 (45,6 %)	19 (35,2 %)
Comparación del valor p de RFX 550 2 sem. frente a PBO: 0,0398, razón de posibilidades: 3,115 (1,054, 9,205)			

Tabla 9

Alivio adecuado de la hinchazón, después del tratamiento		PBO 4 sem.	RFX 550 sem. 2.
		(N=57)	(N = 54)
		n (%)	n (%)
Semana 12	Éxito	32 (56,1 %)	36 (66,7 %)
	Fracaso	25 (43,9 %)	18 (33,3 %)
Comparación del valor p de RFX 550 2 sem. frente a PBO 0,0596, razón de posibilidades: 2,891 (0,958, 8,726)			
Semana 13	Éxito	29 (50,9 %)	33 (61,1 %)
	Fracaso	28 (49,1 %)	21 (38,9 %)
Comparación del valor p de RFX 550 2 sem. frente a PBO 0,0142, razón de posibilidades: 4,187 (1,333, 13,15)			
Semana 14	Éxito	29 (50,9 %)	34 (63,0 %)
	Fracaso	28 (49,1 %)	20 (37,0 %)
Comparación del valor p de RFX 550 2 sem. frente a PBO 0,0121, razón de posibilidades: 4,230 (1,372, 13,05)			
Semana 15	Éxito	30 (52,6 %)	31 (57,4 %)
	Fracaso	27 (47,4 %)	23 (42,6 %)

5	Alivio adecuado de la hinchazón, después del tratamiento		PBO 4 sem.	RFX 550 sem. 2.
			(N=57)	(N = 54)
			n (%)	n (%)
10	Comparación del valor p de RFX 550 2 sem. frente a PBO 0,0391, razón de posibilidades: 3,323 (1,062, 10,40)			
	Semana 16	Éxito	29 (50,9 %)	32 (59,3 %)
		Fracaso	28 (49,1 %)	22 (40,7 %)
15	Comparación del valor p de RFX 550 2 sem. frente a PBO 0,0212, razón de posibilidades: 3,700 (1,216, 11,25)			
	Tabla 10 Características de referencia de la enfermedad en todos los grupos de tratamiento			

20	Síntoma diario	Mediana	Mínimo, máximo
	Número total de deposiciones por día	3,0	1,15
	Número de deposiciones blandas o líquidas por día	2,0	0,10
	Número de deposiciones blandas o líquidas con urgencia	1,6	0,10
	Dolor/malestar abdominal*	3,4	0,6
	Hinchazón*	3,4	0,6
25	* Escala de 7 puntos que pregunta “Qué tan molesto...” [0= nada a 6= demasiado]		

Se evaluaron dos medidas de eficacia de forma independiente. La primera fue la proporción de sujetos que respondieron “sí” a la pregunta semanal de la SGA: “En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado de los síntomas del SII? (sí/no)”. El segundo criterio de valoración fue la proporción de sujetos que respondieron afirmativamente a la pregunta semanal sobre los síntomas individuales: “En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado de sus síntomas de hinchazón? (sí/no)”. La durabilidad se basó en la proporción de sujetos que tuvieron un alivio adecuado durante toda la fase de tratamiento.

Tabla 11 Resumen de la correlación entre los sujetos satisfechos con el alivio de la hinchazón y el alivio de los síntomas del SII

Punto de tiempo	Número de sujetos	Alivio [1]	Respondedor [2]	No responder (2)	Número de coeficiente de Spearman
Semana 1	680	Sí	49/169 (29,0 %)	45/511 (8,8 %)	0,2508
		No	120/169 (71,0 %)	458/511 (89,6 %)	
		Faltantes		8/511 (1,6 %)	
Semana 2	680	Sí	113/274 (41,2 %)	50/406 (12,3 %)	0,3218
		No	159/274 (58 %)	327/406 (80,5 %)	
		Faltantes	2/274 (0,7 %)	29/406 (7,1 %)	
Semana 3	680	Sí	130/303 (42,9 %)	48/377 (12,7 %)	0,3201
		No	169/303 (55,8 %)	281/377 (74,5 %)	
		Faltantes	4/303 (1,3 %)	48/377 (12,7 %)	
Semana 4	680	Sí	145/309 (46,9 %)	52/371 (14,0 %)	0,3362
		No	153/309 (49,5 %)	252/371 (67,9 %)	
		Faltantes	11/309 (3,6 %)	67/371 (18,1 %)	

[1] Respuestas a las preguntas “¿Qué tan molesta fue su hinchazón hoy?” incluyen: 0 = nada, 1 = casi nada, 2 = poco, 3 = moderadamente, 4 = bastante, 5 = mucho, 6 = demasiado; Puntuación de alivio de 0 o 1.

[2] El respondedor se define como aquel que logra aliviar los síntomas del SII.

Tabla 12 Análisis de eficacia: Alivio adecuado de los síntomas del SII y la hinchazón al finalizar la fase de tratamiento

Categoría	PBO 4 sem.	RFX 275 2 sem.	RFX 550 2 sem.	RFX 1100 2 sem.	RFX 550 4 sem.
-----------	------------	----------------	----------------	-----------------	----------------

		(N = 197) n (%)	(N = 95) n (%)	(N = 191) n (%)	(N = 99) n (%)	(N=98) n (%)
Sexo						
5	Alivio adecuado de los síntomas del SII [1]					
	Éxito	17 (32,7 %)	5 (35,7 %)	29 (53,7 %)	12 (46,2 %)	7 (31,8 %)
	Fracaso	35 (67,3 %)	9 (64,3 %)	25 (46,3 %)	14 (53,8 %)	15 (68,2 %)
10	Comparación del valor p de RFA 550 2 sem. frente a PBO: 0,0326, razón de posibilidades: 2,511 (1,079, 5,842)					
	Alivio adecuado de la hinchazón [2]					
	Éxito	17 (32,7 %)	6 (42,9 %)	25 (46,3 %)	10 (38,5 %)	6 (27,3 %)
15	Fracaso	35 (67,3 %)	8 (57,1 %)	29 (53,7 %)	16 (61,5 %)	16 (72,7 %)
	Comparación del valor p de RFA 550 2 sem. frente a PBO: 0,0802, razón de posibilidades: 2,148 (0,912, 5,057)					
	Alivio adecuado de los síntomas del SII [1]					
20	Éxito	70 (48,3 %)	35 (43,2 %)	71 (51,8 %)	29 (39,7 %)	34 (44,7 %)
	Fracaso	75 (51,7 %)	46 (56,8 %)	66 (48,2 %)	44 (60,3 %)	42 (55,3 %)
	Comparación del valor p de RFA 550 2 sem. frente a PBO: 0,7608, razón de posibilidades: 1,078 (0,665, 1,747)					
25	Alivio adecuado de la hinchazón [2]					
	Éxito	61 (42,1 %)	29 (35,8 %)	63 (46,0 %)	28 (38,4 %)	32 (42,1 %)
	Fracaso	84 (57,9 %)	52 (64,2 %)	74 (54,0 %)	45 (61,6 %)	44 (57,9 %)
30	Comparación del valor p de RFA 550 2 sem. frente a PBO: 0,5366, razón de posibilidades: 1,166 (0,716, 1,898)					

[1] Los sujetos tuvieron éxito si respondieron afirmativamente a cualquier pregunta sobre los síntomas del SII que les hiciera el sistema IVR (es decir, un alivio o un control adecuados) durante =2 de las 3 últimas semanas de tratamiento.

[2] Los sujetos tuvieron éxito si respondieron afirmativamente a cualquier pregunta sobre los síntomas de la hinchazón que les hiciera el sistema IVR (es decir, un alivio o un control adecuados) durante =2 de las 3 últimas semanas de tratamiento.

El efecto del tratamiento es más pronunciado si se tiene en cuenta la gravedad más leve de la enfermedad, p. ej., la hinchazón, el dolor/malestar abdominal y las deposiciones.

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)

Se diseñó un estudio (figura 3) para evaluar la eficacia de un ciclo de 14 días de rifaximina oral a 550 mg TID para proporcionar un alivio adecuado de los síntomas del SII asociados a la diarrea (SII-D) durante cuatro semanas. La medida de la eficacia se basa en las respuestas de los sujetos a las preguntas de la Evaluación global del sujeto (SGA, por sus siglas en inglés) semanal durante las 4 semanas que duró el estudio en relación con sus síntomas del SII. La pregunta de la SGA se hace semanalmente de la siguiente manera: “*En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado de los síntomas del SII?*” (Sí/No.) Los sujetos del grupo de tratamiento que toman rifaximina oral responden “Sí” con más frecuencia que los sujetos que no toman rifaximina oral. Otra medida de la eficacia se basa en las respuestas de los sujetos a la pregunta de la Evaluación global del sujeto (SGA) durante las 4 semanas que duró el estudio en relación con el síntoma de hinchazón del SII que presentaban. La pregunta de la SGA se hace semanalmente de la siguiente manera: “*En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado del síntoma de hinchazón del SII?*” (Sí/No. Los sujetos del grupo de tratamiento que toman rifaximina oral responden “Sí” con más frecuencia que los sujetos que no toman rifaximina oral. Otras medidas de eficacia incluyen los cambios en los síntomas del SII desde el inicio del estudio hasta cada semana de las 4 semanas del estudio (p. ej., dolor y malestar abdominal, hinchazón, número de deposiciones por día, consistencia de las heces, urgencia con deposiciones blandas o acuosas).

Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)

Mejoras en la calidad de vida

Un estudio demostró que la administración de 550 mg de rifaximina dos veces al día (BID) mejoró significativamente los síntomas del SII frente a placebo en pacientes con SII con predominio de diarrea (SII-D). Los análisis de ese estudio evaluaron la eficacia de la rifaximina para mejorar las medidas de calidad de vida (CV) en pacientes con SII-D.

Los adultos diagnosticados con SII-D (criterios de Roma II) recibieron rifaximina 550 mg BID o placebo durante 14 días. Ambos grupos recibieron placebo durante 14 días adicionales después del tratamiento inicial de 2 semanas. La calidad de

vida se evaluó con el cuestionario de calidad de vida del SII de 34 ítems al inicio del tratamiento y 4 semanas después de iniciar el tratamiento. Cada elemento se calificó en una escala de 5 puntos (1 = nada; 2=ligeramente; 3=moderadamente; 4=bastante; y 5 = extremadamente o mucho). Los resultados de las puntuaciones compuestas y de subescala se convirtieron a una escala que variaba de 0 a 100, y las puntuaciones más altas indicaban una mejor calidad de vida.

Se trató a un total de 388 pacientes; 191 pacientes recibieron rifaximina y 197 pacientes recibieron placebo durante el período de tratamiento inicial de 2 semanas. La mejoría media con respecto al valor de referencia en las puntuaciones generales de la calidad de vida en la semana 4 fue significativamente mayor con la rifaximina que con el placebo (tabla 11). Los pacientes del grupo de rifaximina informaron de una mejoría media significativamente mayor con respecto al valor de referencia en las puntuaciones de la calidad de vida en las subescalas de disforia, imagen corporal, preocupación por la salud, reacción social y relación en comparación con el placebo (tabla 11). La rifaximina se toleró bien, con una incidencia similar de efectos adversos en comparación con el placebo.

En pacientes con SII-D, 1100 mg/día de rifaximina durante 14 días mejoraron significativamente las medidas de calidad de vida en comparación con el placebo. Estos hallazgos sugieren una posible función terapéutica de 550 mg de rifaximina dos veces al día para mejorar los síntomas y la calidad de vida en pacientes con SII-D, y se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13 Cambio medio con respecto al valor de referencia en las puntuaciones de calidad de vida del SII en la semana 4

Dominio	Rifaximina 1100 mg/día (n = 191)	Placebo (n = 197)	Mejoría con rifaximina respecto al placebo,%	Valor P
Puntuación global	20,4	15,8	28,7	0,020
Disforia	24,8	19,8	25,3	0,027
Interferencia con la actividad	22,2	18,1	22,2	0,083
Imagen corporal	20,1	14,6	37,4	0,012
Preocupación por la salud	16,0	12,2	30,6	0,047
Evitación de alimentos	25,0	20,5	22,1	0,088
Reacción social	17,3	13,2	31,6	0,047
Sexual	13,6	10,9	24,9	0,199
Relación	14,9	10,7	39,5	0,030

Un ciclo de 2 semanas de rifaximina (1100 mg/día) mejoró significativamente las medidas de calidad de vida (CV), en comparación con el placebo.

En un estudio, se asignaron al azar 191 pacientes adultos diagnosticados con SII con predominio de diarrea (SII-D) según los criterios de Roma II para recibir 550 mg de rifaximina dos veces al día (BID) y se asignaron al azar 197 pacientes para recibir placebo. Después de un período de tratamiento inicial de 2 semanas, ambos grupos de pacientes recibieron placebo durante 14 días adicionales. La calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario de CV para el SII de 34 ítems al inicio del tratamiento y 4 semanas después de iniciar el tratamiento. Cada elemento se calificó en una escala de 5 puntos (1 = nada; 2=ligeramente; 3=moderadamente; 4=bastante; 5 = extremadamente o mucho); los resultados de las puntuaciones compuestas y de subescala se convirtieron en una escala que variaba de 0 a 100, y las puntuaciones más altas indicaban una mejor calidad de vida.

En la semana 4, la mejoría media con respecto al valor de referencia en la puntuación global de la calidad de vida fue significativamente mayor con la rifaximina que con el placebo (20,4 frente a 15,8, respectivamente); $p=0,020$). Los pacientes del grupo de rifaximina también informaron de una mejoría media significativamente mayor con respecto al valor de referencia en las puntuaciones de la subescala de la calidad de vida para la disforia (inquietud o agitación, 24,8 frente a 19,8; $p=0,027$), imagen corporal (20,1 frente a 14,6; $p=0,012$), preocupación por la salud (16,0 frente a 12,2; $p=0,047$), reacción social (17,3 frente a 13,2; $p=0,047$) y relaciones (14,9 frente a 10,7; $p=0,030$), en comparación con el placebo. La rifaximina se toleró bien en el estudio, con una incidencia similar de efectos adversos en comparación con el placebo.

Ejemplo 4 (ejemplo de referencia)

La gravedad de los síntomas de referencia como predictor de la respuesta clínica

En la presente memoria se informa que la gravedad de los síntomas de referencia de dolor e hinchazón abdominales influyó en la respuesta al tratamiento con rifaximina. Los criterios de valoración coprimarios en este análisis evaluaron las respuestas semanales de sí o no a las preguntas sobre el alivio adecuado de los síntomas globales del SII y la hinchazón asociada al SII. La gravedad de los síntomas de referencia del SII se evaluó como un posible

factor de confusión de la respuesta clínica y se clasificó como leve/moderada o grave basándose en una puntuación media de ≤ 4 frente a > 4 (en una escala de 7 puntos) para la hinchazón y el dolor abdominal.

Un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con rifaximina informaron de un alivio adecuado de los síntomas globales del SII (el 52 % frente al 44 % con placebo; $p=0,03$) e hinchazón abdominal (46 % frente a 40 %; $p=0,04$), en comparación con los pacientes tratados con placebo. En pacientes con dolor abdominal leve o moderado, la rifaximina produjo un mayor grado de mejoría, en comparación con el placebo, en los síntomas globales del SII (50 % frente a 39 %, respectivamente; $p=0,04$) e hinchazón (44 % frente a 35 %; $p=0,09$). Similarmente, en pacientes con hinchazón abdominal leve o moderada, el tratamiento con rifaximina se asoció con una mayor mejoría, en comparación con el placebo, en los síntomas globales del SII (56 % frente al 41 %, respectivamente; $p=0,006$) e hinchazón abdominal (47 % frente a 36 %; $p=0,03$). Esto demuestra que los pacientes con síntomas de SII leves o moderados tienen más probabilidades que los que tienen una enfermedad grave de lograr un alivio sintomático con rifaximina.

Estos resultados muestran que la rifaximina mejora los síntomas gastrointestinales (GI) asociados con el SII. En este estudio de la rifaximina frente a placebo, se estudió a pacientes con SII con predominio de diarrea (SII-D). Un análisis complementario examinó la asociación entre la gravedad de los síntomas de referencia del SII y la respuesta clínica a la rifaximina.

En una comparación participaron 2 grupos de pacientes adultos con SII-D (Roma II) que recibieron 550 mg de rifaximina dos veces al día o un placebo durante 14 días, seguidos de 14 días adicionales de placebo en ambos grupos. Se evaluaron las respuestas semanales de tipo sí/no a las preguntas sobre el alivio adecuado de los síntomas globales del SII y la hinchazón asociada al SII. La respuesta clínica se definió como un alivio adecuado durante 2 de las 3 últimas semanas de tratamiento (semanas 2, 3 o 4). La gravedad de los síntomas de referencia del SII se evaluó como un posible factor de confusión de la respuesta clínica y se clasificó como leve/moderada o grave basándose en una puntuación media de ≤ 4 frente a > 4 (en una escala de 7 puntos (0 = no molesto; 6 = muy molesto)) para la hinchazón y el dolor abdominal.

Un porcentaje significativamente mayor de pacientes que recibieron rifaximina frente a placebo informaron de un alivio adecuado de los síntomas globales del SII (52 % frente a 44 %, respectivamente; $P = 0,03$) e hinchazón (46 % frente a 40 %, respectivamente; $P=0,04$). En pacientes con dolor abdominal leve o moderado, la rifaximina produjo un mayor grado de mejoría frente al placebo en los síntomas del SII (50 % frente a 39 %, respectivamente; $P = 0,04$) e hinchazón (44 % frente a 35 %, respectivamente; $P=0,09$). En pacientes con hinchazón abdominal leve o moderada, la rifaximina también logró una mejoría mayor en comparación con el placebo en los síntomas globales del SII (56 % frente a 41 %, respectivamente; $P = 0,006$) e hinchazón abdominal (47 % frente a 36 %, respectivamente; $P=0,03$). La gravedad de los síntomas de referencia de dolor e hinchazón abdominales influyó en la respuesta a 1100 mg/día de rifaximina durante 14 días. Los pacientes con síntomas de SII leves o moderados tenían una mayor probabilidad de aliviar los síntomas globales relacionados con el SII con el tratamiento con rifaximina en comparación con las personas con síntomas graves del SII.

Ejemplo 5 (ejemplo de referencia)

En un estudio realizado para evaluar la eficacia de un ciclo de 14 días de rifaximina oral a 550 mg TID, se demostró que la dosis administrada proporcionaba un alivio adecuado de los síntomas del SII con predominio de diarrea (SII-D) durante cuatro semanas. Una medida de la eficacia se basó en las respuestas de los sujetos a las preguntas de la Evaluación global del sujeto (SGA) durante las 4 semanas que duró el estudio en relación con sus síntomas del SII. La pregunta de la SGA se hizo semanalmente de la siguiente manera: “*En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado de los síntomas del SII?*” (Sí/No.) Los sujetos del grupo de tratamiento que tomaban rifaximina oral respondieron “Sí” con más frecuencia que los sujetos que no tomaban rifaximina oral. Otra medida de la eficacia se basó en las respuestas de los sujetos a la pregunta de la Evaluación global del sujeto (SGA) durante las 4 semanas que duró el estudio en relación con el síntoma de hinchazón del SII que presentaban. La pregunta de la SGA se hizo semanalmente de la siguiente manera: “*En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado del síntoma de hinchazón del SII?*” (Sí/No).. Los sujetos del grupo de tratamiento que tomaban rifaximina oral respondieron “Sí” con más frecuencia que los sujetos que no tomaban rifaximina oral. Otras medidas de eficacia incluyeron los cambios en los síntomas del SII-D desde el inicio del estudio hasta cada semana de las 4 semanas del estudio (p. ej., dolor y malestar abdominales, hinchazón, número de deposiciones por día, consistencia de las heces, urgencia con deposiciones blandas o acuosas).

El ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico se diseñó para evaluar la eficacia y la seguridad de 550 mg de rifaximina TID en el tratamiento de pacientes con síndrome del intestino irritable sin estreñimiento (SII no-E). En el ensayo, los pacientes tratados con rifaximina frente a los tratados con placebo demostraron una mejoría estadísticamente significativa para el criterio de valoración primario del alivio adecuado de los síntomas del SII, evaluado durante un mes (semanas 3, 4, 5 y 6) después de completar un ciclo de tratamiento de 14 días (semanas 1 y 2). Según el criterio de valoración primario de cada ensayo, el criterio de valoración secundario clave, el alivio de la hinchazón relacionada con el SII, también demostró la significación estadística de la rifaximina frente al placebo en cada ensayo.

La evaluación de la eficacia y la seguridad clínicas de un régimen de dosificación de 550 mg TID de rifaximina (1650 mg/día) en comparación con placebo en una población amplia compuesta por hombres y mujeres de 18 años o más a los que se les diagnosticó SII sin estreñimiento, p. ej., SII con predominio de diarrea o SII alterno. El criterio de

valoración primario de la eficacia del estudio fue la proporción de sujetos que lograron un alivio adecuado de los síntomas del SII durante al menos 2 semanas durante las primeras 4 semanas de la fase de seguimiento de 10 semanas.

Los sujetos recibieron 550 mg de rifaximina tres veces al día (TID) durante 14 días y, a continuación, estuvieron bajo un seguimiento de 10 semanas durante un estudio de 12 semanas. Se evaluaron dos medidas de eficacia.

Se interrogó a los sujetos sobre el alivio de los síntomas generales del SII y la hinchazón. Se evaluó el alivio adecuado de los síntomas relacionados con el SII (SGA) y de la hinchazón relacionada con el SII (SII-H), y una dosis de 550 mg TID 15 durante 2 semanas demostró un alivio estadísticamente significativo. Los análisis definieron el éxito como una respuesta afirmativa a las preguntas sobre el alivio adecuado.

Una medida de la eficacia se basó en las respuestas de los sujetos a las preguntas de la Evaluación global del sujeto (SGA) durante las 4 semanas que duró el estudio en relación con sus síntomas del SII. La pregunta de la SGA se hizo semanalmente de la siguiente manera: “En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado de sus 20 síntomas del SII?” (Sí/No.) Los sujetos del grupo de tratamiento que tomaban rifaximina oral respondieron “Sí” con más frecuencia que los sujetos que no tomaban rifaximina oral. Otra medida de la eficacia se basó en las respuestas de los sujetos a la pregunta de la Evaluación global del sujeto (SGA) durante las 4 semanas que duró el estudio en relación con el síntoma de hinchazón del SII que presentaban. La pregunta de la SGA se hizo semanalmente de la siguiente manera: “En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado del síntoma de hinchazón del SII?” (Sí/No). Los sujetos del grupo de tratamiento que tomaban rifaximina oral respondieron “Sí” con más frecuencia que los sujetos que no tomaban rifaximina oral.

Todas las subpoblaciones del estudio respondieron al tratamiento. La gravedad al inicio del estudio se determinó durante la selección para detectar dolor, molestias e hinchazón abdominales, y el número, el tipo (normal, dura, suelta) y la urgencia de las deposiciones. La duración del efecto se evaluó en un período de seguimiento de diez semanas.

Los sujetos inscritos en el estudio se detallan en la tabla 13. Los datos demográficos de la población se exponen en las tablas 14, 15 y 16.

Se observó que la exposición a la rifaximina en sujetos con SII es similar a los niveles de exposición en sujetos sanos y es más de 520 veces inferior a la exposición a la rifampicina y más de 66 veces inferior a la exposición a la neomicina. Como han descrito anteriormente los solicitantes, la exposición a la rifaximina en sujetos sanos es significativamente inferior al nivel de exposición en sujetos que tienen encefalopatía hepática.

Porcentaje de sujetos con un alivio adecuado de los síntomas del SII y la hinchazón

Los criterios de valoración primarios y secundarios evaluados en este estudio fueron el efecto del tratamiento en el porcentaje de sujetos que informaron un alivio adecuado del SII y el alivio adecuado de los síntomas de hinchazón abdominal del SII. Estos resultados se muestran en las tablas 17, 18, 19 y 20. Los datos demuestran que un número mayor de sujetos que tomaron rifaximina tuvieron un alivio adecuado de los síntomas del SII y de la hinchazón.

Para evaluar más a fondo los resultados del estudio, se evaluó la eficacia del tratamiento con rifaximina en subpoblaciones de participantes del estudio.

Los criterios de valoración primarios y secundarios se evaluaron de forma independiente para las poblaciones masculinas y femeninas. Este análisis indicó que un mayor porcentaje de sujetos femeninos que tomaban rifaximina tenían un alivio adecuado de los síntomas del SII y del síntoma de hinchazón del SII. Ver la tabla 23.

Los criterios de valoración primarios y secundarios se evaluaron para las subpoblaciones de participantes del estudio basándose en la edad. El análisis de sujetos menores de 65 años y de personas de 65 años o más demostró que un porcentaje más alto de sujetos de 65 años o más a los que se les administró rifaximina lograron un alivio adecuado del síntoma de hinchazón del SII. Ver la tabla 24.

La eficacia del tratamiento con rifaximina en los participantes blancos y no blancos del estudio demostró que un porcentaje más alto de los participantes no blancos a los que se administró rifaximina lograron un alivio adecuado de los síntomas del SII. Ver la tabla 25.

También se evaluó la eficacia del tratamiento con rifaximina en sujetos con SII con predominio de diarrea y SII con predominio alternante. Los datos indican que un mayor porcentaje de sujetos con SII con predominio alternante tuvieron un alivio adecuado de los síntomas del SII y un alivio adecuado de los síntomas de hinchazón abdominal del SII con respecto a los sujetos con un predominio de diarrea. Ver la tabla 26.

El estudio también evaluó el efecto de la administración de rifaximina en el número promedio de deposiciones por día a partir del valor de referencia para cada sujeto. Los datos indican que la rifaximina redujo eficazmente el promedio semanal de la frecuencia de las deposiciones en al menos una vez en los sujetos del estudio. En particular, las últimas cuatro semanas del estudio muestran una disminución significativa en la frecuencia de deposiciones de los sujetos a los que se les administró rifaximina en comparación con los que recibieron un placebo. Ver la tabla 14.

Tabla 14 Frecuencia de deposiciones (FD)

5	Semana	% de placebo con disminución de FD	% de rifaximina (550 mg TID) con disminución de FD	Valor P
	1	16,9	14,4	0,3853
	2	21,6	20,6	0,7562
	3	23,1	22,2	7677
10	4	24,1	21,6	0,4464
	5	21,3	25,7	0,1901
	6	23,4	22,9	0,8402
15	7	23,8	23,8	0,9945
	8	20,9	24,4	0,3029
	9	24,7	25,4	0,8581
	10	21,6	26,7	0,1360
20	11	24,1	25,4	0,6994
	12	25,3	27,0	0,6390

Curiosamente, los sujetos a los que se administraron 550 mg de rifaximina TID mostraron una disminución de los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo en comparación con el grupo de placebo. El 3,8 % del grupo de placebo tenía trastornos de la piel o del tejido subcutáneo, en comparación con el 1,3 % del grupo tratado con rifaximina.

Tabla 15 Disposición de los sujetos por población de grupo de tratamiento: Sujetos aleatorizados

30		n (%) de placebo	(n) (%) de rifaximina, 550 mg TID	n total	(%)
	Sujetos aleatorizados	321	316	637	
	Sujetos a los que se pretende tratar [	320 (99,7 %)	315 (99,7 %)	635	(99,70 %)
35	Sujetos que completaron la fase de tratamiento	313 (97,5 %)	310 (98,1 %)	623	(97,80 %)
	Sujetos que completaron las 6 semanas	307 (95,6 %)	308 (97,5 %)	615	(96,50 %)
	Sujetos que completaron el estudio	302 (94,1 %)	301 (95,3 %)	603	(94,70 %)
40	Sujetos que interrumpieron el estudio	19 (5,9 %)	15 (4,7 %)	34	(5,30 %)
	Estudio temprano				
	Motivo principal del estudio temprano				
	Interrupción del estudio				
45	Evento adverso/grave	2 (0,6 %)	0	2	(0,30 %)
	Evento adverso				
	Solicitud del sujeto	8 (2,5 %)	6 (1,9 %)	14	(2,20 %)
	Perdido en el seguimiento	6 (1,9 %)	6 (1,9 %)	12	(1,90 %)
50	Incumplimiento	2 (0,6 %)	1 (0,3 %)	3	(0,50 %)
	Embarazo	0	0	0	
	Otros	1 (0,3 %)	2 (0,6 %)	3	(0,50 %)

Nota: El cálculo del porcentaje se basa en el número de sujetos aleatorizados.

[1] La población a la que se pretende tratar incluye a todos los sujetos aleatorizados que ingirieron al menos una dosis del fármaco del estudio.

Tabla 16 Resumen de datos demográficos por grupo de tratamiento: Población: ITT

60		mg TID (N = 320)	Total (N = 315)	(N = 635)
	Edad (años)			
	N	320	315	635
65	Media	46,3	45,9	46,1

	mg TID (N = 320)	Total (N = 315)	(N = 635)
Edad (años)			
SD	14,57	13,87	14,22
Mediana	46	45	46
Mínimo	18	19	18
Máximo	82	88	88
Grupo de edad: n (%)			
<65	283 (88,4 %)	285 (90,5 %)	568 (89,4 %)
>=65	37 (11,6 %)	30 (9,5 %)	67 (10,6 %)
Sexo: n (%)			
Masculino	95 (29,7 %)	88 (27,9 %)	183 (28,8 %)
Femenino	225 (70,3 %)	227 (72,1 %)	452 (71,2 %)
Raza [1] - n (%)			
Indio americano o nativo de Alaska	2 (0,6 %)	1 (0,3 %)	3 (0,5 %)
Asiática	2 (0,6 %)	6 (1,9 %)	8 (1,3 %)
Negro o afroamericano	14 (4,4 %)	21 (6,7 %)	35 (5,5 %)
Nativo de Hawái u otras islas del Pacífico	0	3 (1,0 %)	3 (0,5 %)
blanca	302 (94,4 %)	282 (89,5 %)	584 (92,0 %)
Otros	0	2 (0,6 %)	2 (0,3 %)

Tabla 17 Resumen de los datos demográficos por grupo de tratamiento (Población ITT)

	Placebo (N = 320)	Rifaximina 550 mg TID (N = 315)	Total (N = 635)
Etnia - n (%)			
Hispano o latino	29 (9,1 %)	29 (9,2 %)	58 (9,1 %)
No es hispano ni latino	291 (90,9 %)	286 (90,8 %)	577 (90,9 %)
Altura (cm)			
n	320	315	635
Media	167,85	167,32	167,59
SD	9,684	10,342	10,011
Mediana	167,60	165,50	167,60
Mínimo	147,3	104,8	104,8
Máximo	193,0	198,1	198,1
Peso - n	320	315	635
Media	81,30	80,91	81,11
SD	19,715	20,233	19,959
Mediana	7895	7890	7890
Mínimo	40,8	46,7	40,8
Máximo	161,5	166,9	166,9

Nota: Los porcentajes se basan en el número de sujetos de la población ITT en cada grupo de tratamiento. [1] Si se marcan más de una raza, el sujeto solo se incluye en la categoría “otras”.

Tabla 18 Resumen de los datos demográficos por grupo de tratamiento (Población ITT)

	Placebo N = 320	Rifaximina 550 mg TID N = 315	Total N=635
IMC (kg/m ²)			
n	320	315	635
Media	28,8	28,92	28,86

	SD	6,546	6,872	6,705
	Mediana	27,6	27,8	27,7
	Mínimo	15,7	17,3	15,7
5	Máximo	55,7	55,8	55,8
IMC (kg/m ²) - Hombre				
	n	95	88	183
10	Media	28,09	28,45	28,27
	SD	4,903	5,526	5,2
	Mediana	27,7	27,55	27,7
	Mínimo	18,9	19,4	18,9
15	Máximo	46,6	54,3	54,3
IMC (kg/m ²) - Mujer				
	n	225	227	452
20	Media	29,1	29,11	29,1
	SD	7,116	7,33	7,216
	Mediana	27,5	27,9	27,75
	Mínimo	15,7	17,3	15,7
25	Máximo	55,7	55,8	55,8

Tabla 19 Alivio adecuado de los síntomas del SII y del síntoma de hinchazón del SII por grupo de tratamiento

	Placebo (N = 320)	Rifaximina 550 mg TID (N = 315)	Valor p
30			
	n (%)	n (%)	0,0256
	Alivio adecuado de los síntomas del SII [2]		
	Éxito	100 (31,3 %)	125 (39,7 %)
35	Fracaso	220 (68,8 %)	190 (60,3 %)
	Alivio adecuado de los síntomas de hinchazón del SII [3]	0,0198	
	Éxito	99 (30,9 %)	125 (39,7 %)
40	Fracaso	221 (69,1 %)	190 (60,3 %)

Nota: Se utilizó el método de la última observación transferida (LOCF, por sus siglas en inglés) para gestionar las respuestas faltantes. Las respuestas de referencia no se transfirieron.

[1] El valor p se obtiene de un modelo de regresión logística con un brazo de tratamiento de efectos fijos y un centro de análisis.

45 [2] Los sujetos tuvieron éxito si respondieron “sí” a la pregunta semanal de la SGA: “En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado de los síntomas del SII?”, durante al menos 2 de las primeras 4 semanas durante la fase de seguimiento (es decir, las semanas 3 a 6).

50 [3] Los sujetos tuvieron éxito si respondieron “sí” a la pregunta semanal de la SGA: “En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado del síntoma de hinchazón del SII?”, durante al menos 2 de las primeras 4 semanas durante la fase de seguimiento (es decir, las semanas 3 a 6).

Tabla 20 Alivio adecuado de los síntomas del SII y del síntoma de hinchazón del SII por grupo de tratamiento

55	Población: PP		
	Placebo (N = 310)	Rifaximina 550 mg TID (N=311)	Valor p
	N (%)	N (%)	0,0159
60			
	Alivio adecuado de los síntomas del SII [2]		
	Éxito	95 (30,6 %)	124 (39,9 %)
	Fracaso	215 (69,4 %)	187 (60,1 %)
65	Alivio adecuado de los síntomas de hinchazón del SII [3]		0,012

Población: PP

	Placebo (N = 310) N (%)	Rifaximina 550 mg TID (N=311) N (%)	Valor p
Éxito	94 (30,3 %)	124 (39,9 %)	0,0159
Fracaso	216 (69,7 %)	187 (60,1 %)	

Nota: Los sujetos que no cumplieron con los criterios de inclusión 3, 4, 5 o los criterios de exclusión 1 u 8 se excluyen de esta tabla.

Nota: Se utilizó el método de la última observación transferida (LOCF, por sus siglas en inglés) para gestionar las respuestas faltantes. Las respuestas de referencia no se transfirieron.

[1] El valor p se obtiene de un modelo de regresión logística con un brazo de tratamiento de efectos fijos y un centro de análisis.

[2] Los sujetos tuvieron éxito si respondieron “sí” a la pregunta semanal de la SGA: “En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado de los síntomas del SII?”, durante al menos 2 de las primeras 4 semanas durante la fase de seguimiento (es decir, las semanas 3 a 6).

[3] Los sujetos tuvieron éxito si respondieron “sí” a la pregunta semanal de la SGA: “En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado del síntoma de hinchazón del SII?”, durante al menos 2 de las primeras 4 semanas durante la fase de seguimiento (es decir, las semanas 3 a 6).

Tabla 21 Alivio adecuado de los síntomas del SII y de los síntomas de hinchazón del SII basado en las medidas diarias por población de grupo de tratamiento: ITT

	Placebo (N = 320) N (%)	Rifaximina 550 mg TID (N = 315) N (%)	Valor p
Alivio adecuado de los síntomas del SII [2]			0,0139
Éxito	88 (27,5 %)	115 (36,5 %)	0,0139
Fracaso	232 (72,5 %)	200 (63,5 %)	
Alivio adecuado de los síntomas de hinchazón del SII [3]			0,0139
Éxito	95 (29,7 %)	133 (42,2 %)	0,0139
Fracaso	225 (70,3 %)	182 (57,8 %)	

Nota:

[1] El valor p se obtiene de un modelo de regresión logística con un brazo de tratamiento de efectos fijos y un centro de análisis.

[2] Los sujetos tuvieron éxito si respondieron “sí” a la pregunta semanal de la SGA: “En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado de los síntomas del SII?”, durante al menos 2 de las primeras 4 semanas durante la fase de seguimiento (es decir, las semanas 3 a 6).

[3] Los sujetos tuvieron éxito si respondieron “sí” a la pregunta semanal de la SGA: “En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado del síntoma de hinchazón del SII?”, durante al menos 2 de las primeras 4 semanas durante la fase de seguimiento (es decir, las semanas 3 a 6).

Tabla 22 Alivio adecuado de los síntomas del SII y de los síntomas de hinchazón del SII basado en las medidas diarias por población de grupo de tratamiento: PP

	Placebo (N = 310) N (%)	Rifaximina 550 mg TID (N=311) N (%)	Valor p
Alivio adecuado de los síntomas del SII [2]			0,0075
Éxito	84 (27,1 %)	115 (37,0 %)	0,0075
Fracaso	226 (72,9 %)	196 (63,0 %)	
Alivio adecuado de los síntomas de hinchazón del SII [3]			0,0012
Éxito	92 (29,7 %)	131 (42,1 %)	0,0012
Fracaso	218 (70,3 %)	180 (57,9 %)	

Nota:

	Placebo	Rifaximina 550 mg TID	
	(N = 310)	(N=311)	Valor p
	N (%)	N (%)	

5 [1] El valor p se obtiene de un modelo de regresión logística con un brazo de tratamiento de efectos fijos y un centro de análisis.

10 [2] Los sujetos tuvieron éxito si respondieron “sí” a la pregunta semanal de la SGA: “En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado de los síntomas del SII?”, durante al menos 2 de las primeras 4 semanas durante la fase de seguimiento (es decir, las semanas 3 a 6).

10 [3] Los sujetos tuvieron éxito si respondieron “sí” a la pregunta semanal de la SGA: “En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado del síntoma de hinchazón del SII?”, durante al menos 2 de las primeras 4 semanas durante la fase de seguimiento (es decir, las semanas 3 a 6).

15 Los resultados de cada ensayo indicaron que cada una de las mediciones diarias de los síntomas relacionados con el SII, la hinchazón y el dolor abdominal demuestra un alivio significativo en el período de evaluación primaria (semanas 3 a 6), así como resultados coherentes en todos los períodos. Este hallazgo añade varias observaciones clave a lo que se sabe sobre el efecto duradero de la rifaximina en el SII. Es decir, que la pregunta diaria, que reduce el sesgo de recuerdo que se consideraba parte de los criterios de valoración primarios y secundarios clave, demuestra un hallazgo significativo y sólido. En segundo lugar, estos hallazgos se correlacionan significativamente con los resultados de las primarias y secundarias clave, lo que arroja correlaciones entre clases que son muy fuertes, lo que indica la validez del constructo (p. ej., las medidas diarias muestran una fuerte relación y una medida validada de la actividad de la enfermedad para el SII, la SGA semanal). En tercer lugar, todas las medidas diarias estaban altamente correlacionadas entre sí (coeficiente de correlación de al menos el 80 %). Tomados en su totalidad, los resultados de las medidas diarias primarias y secundarias clave de los síntomas, la hinchazón y el dolor abdominal respaldan firmemente la confiabilidad, la validez, la capacidad de respuesta y la utilidad de estos resultados utilizados como criterios de valoración en los estudios y sugieren que cada uno de estos cuestionarios valida los resultados del otro.

30 Además, al utilizar el criterio de valoración primario para evaluar el efecto durante los 3 meses completos del ensayo, el alivio adecuado de los síntomas globales del SII fue superior en los pacientes tratados con rifaximina en comparación con los pacientes tratados con placebo en cada uno de los ensayos, respectivamente. Este criterio de valoración fue previamente sometido a prueba y la autoridad de revisión lo aceptó, específicamente con el lotronex, es decir, el número de meses con un alivio adecuado de los síntomas del SII durante todo el estudio (las respuestas típicas incluyen 0 meses, 1 mes, 2 meses o 3 meses con un alivio adecuado). Este enfoque utiliza todos los datos del período (12 semanas/3 meses) y demuestra que 2 semanas de tratamiento proporcionan 3 meses de alivio.

Los dos estudios, de forma independiente, demostraron que la rifaximina 550 mg TID durante 14 días proporciona un alivio estadísticamente significativo de los síntomas del SII durante el período de evaluación primaria (días 15 a 42), según lo medido en:

40 Síntomas globales del SII semanales (criterio de valoración primario);

Síntoma semanal de hinchazón del SII (criterio de valoración secundario clave);

45 Evaluación diaria de los síntomas del SII;

Síntomas globales diarios del SII;

Síntoma diario de hinchazón del SII; y

50 Síntoma diario de dolor abdominal del SII.

Además, los dos estudios, de forma independiente, demostraron que la rifaximina 550 mg TID durante 14 días proporciona un alivio estadísticamente significativo de los síntomas del SII durante los 3 meses, como lo demuestran:

55 Síntomas globales semanales del SII; y

Síntomas globales diarios del SII.

60 Tabla 23 Análisis por subgrupos: Alivio adecuado de los síntomas del SII y del síntoma de hinchazón del SII por grupo de tratamiento y Sexo

Sexo: Femenino

[3] Los sujetos tuvieron éxito si respondieron “sí” a la pregunta semanal de la SGA: “En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado del síntoma de hinchazón del SII?”, durante al menos 2 de las primeras 4 semanas durante la fase de seguimiento (es decir, las semanas 3 a 6).

Grupo de edad: 65

Grupo de edad: ≥ 65

	Placebo (N=274) N (%)	Rifaximina 550 mg TID (N=281) N (%)	Valor p
5			
10			
15			
20			
25			
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			
65			

	Placebo (N = 18) N (%)	Rifaximina 550 mg TID (N = 31) N (%)	Valor p
5	[3] Los sujetos tuvieron éxito si respondieron “sí” a la pregunta semanal de la SGA: “En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado del síntoma de hinchazón del SII?”, durante al menos 2 de las primeras 4 semanas durante la fase de seguimiento (es decir, las semanas 3 a 6).		
10	Tabla 26 Análisis por subgrupos: Alivio adecuado de los síntomas del SII y de los síntomas de hinchazón del SII por grupo de tratamiento y subtipo del SII: Con predominio de diarrea		
	Subtipo del SII: Con predominio de diarrea		
	Placebo (N = 292) N (%)	Rifaximina 550 mg TID (N = 280) N (%)	Valor p
15			
	Alivio adecuado de los síntomas del SII [2]		0,0337
20	Éxito		
	87 (31,4 %)	111 (40,1 %)	
	Fracaso		
	190 (68,6 %)	166 (59,9 %)	
	Alivio adecuado de los síntomas de hinchazón del SII [3]		0,0928
25	Éxito		
	90 (32,5 %)	109 (39,4 %)	
	Fracaso		
	187 (67,5 %)	168 (60,6 %)	
	Subtipo del SII: Con predominio alternante		
30			
	Placebo (N = 18) N (%)	Rifaximina 550 mg TID (N = 31) N (%)	Valor p
35	Alivio adecuado de los síntomas del SII [2]		0,2202
	Éxito		
	8 (24,2 %)	13 (38,2 %)	
	Fracaso		
	25 (75,8 %)	21 (61,8 %)	
	Alivio adecuado de los síntomas de hinchazón del SII [3]		0,006
40	Éxito		
	4 (12,1 %)	15 (44,1 %)	
	Fracaso		
	29 (87,9 %)	19 (55,9 %)	
45	Nota: Se utilizó el método de la última observación transferida (LOCF, por sus siglas en inglés) para gestionar las respuestas faltantes. Las respuestas de referencia no se transfirieron.		
	[1] El valor p se obtiene de un modelo de regresión logística con un brazo de tratamiento de efectos fijos.		
	[2] Los sujetos tuvieron éxito si respondieron “sí” a la pregunta semanal de la SGA: “En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado de los síntomas del SII?”, durante al menos 2 de las primeras 4 semanas durante la fase de seguimiento (es decir, las semanas 3 a 6).		
50	[3] Los sujetos tuvieron éxito si respondieron “sí” a la pregunta semanal de la SGA: “En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado del síntoma de hinchazón del SII?”, durante al menos 2 de las primeras 4 semanas durante la fase de seguimiento (es decir, las semanas 3 a 6).		

Ejemplo 6 (ejemplo de referencia)

Análisis de dos estudios después de 3 meses

Los estudios se diseñaron para evaluar la eficacia de la rifaximina oral con dosis de 550 mg TID para proporcionar un alivio adecuado de los síntomas del SII (SIB) con predominio de diarrea durante tres meses. La medida de la eficacia se basa en las respuestas de los sujetos a las preguntas de la Evaluación global del sujeto (SGA) semanal durante la duración del estudio en relación con los síntomas del SII.

Los dos estudios, de forma independiente, demostraron que la rifaximina 550 mg TID durante 14 días proporciona un alivio estadísticamente significativo de los síntomas del SII durante el período de evaluación primaria y las 10 semanas de monitorización una vez finalizado el período de administración. Los resultados se presentan en la Tabla 27 a continuación.

Tabla 27 Criterios de valoración

5	Síntomas globales del SII	31 % frente al 41 % (p=0,0125)	32 % frente al 41 % (p=0,0263)	32 % frente al 41 % (p=0,0008)	Alivio adecuado de los síntomas del SII durante al menos 2 de 4 semanas durante las semanas 3 a 6 (cuestionario semanal)
10	El AUC en el dolor abdominal durante el PEP	P=0,0128	P=0,0328	P=0,0017	

Tabla 28 Criterios de valoración para el dolor abdominal (cambio con respecto al valor de referencia)

15	Criterios de valoración	Estudio'	Estudio 2	Combinado	Descripción
20	Reducción del dolor abdominal de 1 punto en la mediana	52 % frente al 63 % (p=0,0039)	53 % frente al 62 % (p=0,0382)	53 % frente al 63 % (p=0,0005)	El respondedor se define como aquella persona que tuvo una reducción de 1 punto en la puntuación media semanal de dolor abdominal en comparación con el valor de referencia durante al menos 2 semanas durante el PEP. - La mediana de referencia se basa en las tres últimas entradas diarias antes de la fecha de la primera dosis. - La mediana semanal posterior al inicio se basa en todas las entradas diarias en esa semana.
25					
30	Reducción del dolor abdominal de 2 puntos en la mediana	33 % frente al 37 % (p=0,3155)	30 % frente al 41 % (p=0,0049)	32 % frente al 39 % (p=0,0064)	Ver más arriba
35	Reducción del dolor abdominal de 3 puntos en la mediana	19 % frente al 22 % (p=0,3443)	17 % frente al 21 % (p=0,2329)	18 % frente al 21 % (p=0,1333)	Ver más arriba
40	Dolor abdominal diario < 2	32 % frente al 40 % (p=0,0373)	31 % frente al 39 % (p=0,0383)	31 % frente al 39 % (p=0,0036)	El respondedor se define como aquella persona que tuvo dolor abdominal diario inferior a 2 veces durante al menos el 50 % de los días de una semana determinada durante al menos 2 semanas durante el PEP.
45	Reducción general de la mediana del dolor abdominal semanal en >= 25 %	52 % frente al 63 % (p=0,0051)	52 % frente al 62 % (p=0,0170)	52 % frente al 62 % (p=0,0003)	El respondedor se define como aquel cuya mediana de puntuación semanal de dolor abdominal disminuyó al menos un 25 % en comparación con mediana de referencia de la puntuación de dolor durante al menos 2 semanas durante el PEP. -La mediana de referencia se basa en las tres últimas entradas diarias antes de la fecha de la primera dosis. - La mediana semanal posterior al inicio se basa en todas las entradas diarias en esa semana.
50					
55	Reducción general de la mediana del dolor abdominal semanal en >= 50 %	34 % frente al 44 % (p=0,0080)	35 % frente al 44 % (p=0,0117)	34 % frente al 44 % (p=0,0003)	Ver más arriba
60	Reducción general de la mediana del dolor abdominal semanal en >= 75 %	19 % frente al 23 % (p=0,2169)	17 % frente al 20 % (p=0,3648)	18 % frente al 21 % (p=0,1334)	Ver más arriba
65	Reducción del dolor abdominal de 1 punto en promedio	41 % frente al 52 % (p=0,0065)	43 % frente al 52 % (p=0,0156)	42 % frente al 52 % (p=0,0003)	El respondedor se define como aquella persona que tuvo una reducción de 1 punto en la puntuación media semanal de dolor abdominal en comparación con el valor de referencia durante al menos 2 semanas durante el PEP.

	Criterios de valoración	Estudio'	Estudio 2	Combinado	Descripción
5	Reducción media del dolor abdominal de 2 puntos	18 % frente al 26 % (p=0,0181)	18 % frente al 25 % (p=0,0198)	18 % frente al 25 % (p=0,001)	Ver más arriba
	Reducción media del dolor abdominal de 3 puntos	6 % frente al 7 % (p=0,4475)	6 % frente al 7 % (p=0,4828)	6 % frente al 7 % (p=0,3676)	Ver más arriba
10	Dolor abdominal diario < 2	32 % frente al 40 % (p=0,0373)	31 % frente al 39 % (p=0,0383)	31 % frente al 39 % (p=0,0036)	El respondedor se define como aquella persona que tuvo dolor abdominal diario inferior a 2 veces durante al menos el 50 % de los días de una semana determinada durante al menos 2 semanas durante el PEP.
15	Reducción global promedio del dolor abdominal semanal en >= 25 %	47 % frente al 56 % (p=0,0125)	47 % frente al 58 % (p=0,0036)	47 % frente al 57 % (p=0,0001)	El respondedor se define como aquel cuya puntuación media semanal de dolor abdominal disminuyó al menos un 25 % en comparación con la puntuación media de referencia de dolor durante al menos 2 semanas durante el PEP.
20	Reducción global promedio del dolor abdominal semanal en >= 50 %	28 % frente al 36 % (p=0,0280)	29 % frente al 35 % (p=0,1101)	28 % frente al 35 % (p=0,0075)	Ver más arriba
25	Reducción general promedio del dolor abdominal semanal en >= 75 %	10 % frente al 14 % (p=0,1045)	11 % frente al 14 % (p=0,3617)	11 % frente al 14 % (p=0,0780)	Ver más arriba
30	Síntoma de hinchazón del SII	29 % frente al 40 % (p=0,0045)	32 % frente al 41 % (p=0,0167)	30 % frente al 40 % (p=0,0002)	Alivio adecuado de los síntomas de hinchazón del SII durante al menos 2 de 4 semanas durante las semanas 3 a 6 (preguntas semanales)
35	Respuesta duradera durante todo el período de estudio de 3 meses				
40	- Síntomas globales del SII (semanalmente)	P=0,0477 (ver la tabla 14.2.5a)	P=0,0053 (ver la tabla 14.2.5a)	P=0,0007 (ver la tabla 3.05a)	Número de meses en los que los sujetos respondieron mensualmente durante el período de estudio de 3 meses. Los respondedores mensuales se definen como aquellos que lograron un alivio adecuado durante al menos 2 de 4 semanas.
45	- Síntoma de hinchazón del SII (semanalmente)	P=0,1042 (ver la tabla 14.2.5a)	P=0,0031 (ver la tabla 14.2.5a)	P=0,0011 (ver la tabla 3.05a)	Ver más arriba
50	- Dolor abdominal (diario)	P=0,0495 (ver la tabla 14.2.6a)	P=0,0435 (ver la tabla 14.2.6a)	P=0,0118 (ver tabla 3.06a)	Número de meses en los que los sujetos respondieron mensualmente durante el período de estudio de 3 meses. Los respondedores mensuales se definen como aquellos que lograron un alivio del dolor abdominal durante al menos 2 de 4 semanas. El alivio semanal se define como una respuesta de los sujetos que tuvieron
55					- 0 (nada) o 1 (apenas) el 50 % de los días dentro de una semana determinada, o 0, 1 o 2 (algo) el 100 % de los días dentro de una semana determinada.

Tabla 29 Definiciones

60	Población de estudio	Estudio 1	Estudio 2	Definición
	Intención de tratar	623	635	Sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis del fármaco del estudio.
65	Intención de tratar modificada	461 (73 %)	501 (78 %)	Sujetos asignados al azar que tomaron al menos una dosis del fármaco del estudio y alcanzaron los siguientes criterios:

Población de estudio	Estudio 1	Estudio 2	Definición
			○ Tasa de cumplimiento de al menos el 90 % ○ Tener al menos 4 semanas de seguimiento después del final de la dosificación.

Los criterios de valoración del estudio fueron los síntomas globales del SII y el AUC en el dolor abdominal durante el estudio.

Otros criterios de valoración medidos fueron:

Reducción del dolor abdominal de 1 punto en promedio con respecto al valor de referencia;

Reducción del dolor abdominal de 2 puntos en promedio con respecto al valor de referencia;

Reducción del dolor abdominal de 3 puntos en promedio con respecto al valor de referencia;

Dolor abdominal diario de <2 en promedio con respecto al valor de referencia;

Reducción global de la mediana de dolor abdominal semanal en ≥ 25 % en promedio con respecto al valor de referencia;

Reducción global de la mediana de dolor abdominal semanal en ≥ 50 % en promedio con respecto al valor de referencia;

Reducción global de la mediana de dolor abdominal semanal en ≥ 75 % en promedio con respecto al valor de referencia;

Reducción del dolor abdominal de 1 punto en promedio con respecto al valor de referencia;

Reducción del dolor abdominal de 2 puntos en promedio con respecto al valor de referencia;

Reducción del dolor abdominal de 3 puntos en promedio con respecto al valor de referencia;

Dolor abdominal diario de <2 en promedio con respecto al valor de referencia;

Reducción global de la mediana de dolor abdominal semanal en ≥ 25 % en promedio con respecto al valor de referencia;

Reducción global de la mediana de dolor abdominal semanal en ≥ 50 % en promedio con respecto al valor de referencia;

Reducción global de la mediana de dolor abdominal semanal en ≥ 75 % en promedio con respecto al valor de referencia;

Síntoma de hinchazón del SII;

Respuesta duradera durante los tres meses de estudio

Síntomas globales del SII (semanalmente);

Síntoma de hinchazón del SII (semanalmente);

Dolor abdominal (diario).

Las proporciones de sujetos con un alivio adecuado se indican en las tablas 27-29.

Los dos estudios demostraron que la rifaximina 550 mg TID durante 14 días proporciona un alivio estadísticamente significativo de los síntomas del SII durante un período de tres meses, como se demostró al evaluar los criterios de valoración primarios y secundarios.

Los criterios de valoración primarios y secundarios evaluados en este estudio fueron el efecto del tratamiento en el porcentaje de sujetos que informaron un alivio adecuado de los síntomas globales del SII, una reducción del dolor abdominal y un alivio adecuado de los síntomas de hinchazón del SII. Estos resultados se muestran en los apéndices. Los datos demuestran que un número mayor de sujetos que tomaron rifaximina experimentaron un alivio adecuado de los síntomas globales del SII, el dolor abdominal y la hinchazón.

Ejemplo 7 (ejemplo de referencia)

Alivio del dolor abdominal y reducción de los síntomas del SII según puntuación promedio diaria

Los estudios se diseñaron para evaluar la eficacia de la rifaximina oral a 550 mg TID para proporcionar un alivio adecuado de los síntomas del SII durante tres meses. La medida de la eficacia se basa en las respuestas de los sujetos a las preguntas de la Evaluación global del sujeto (SGA) semanal durante la duración del estudio en relación con los síntomas del SII.

- 5 Se realizó un análisis para determinar los pacientes que tenían una disminución del dolor y las molestias abdominales relacionados con el SII en función del tiempo. Además, se identificaron sujetos que tenían una puntuación de consistencia de las heces < 4 y una reducción de al menos 1 punto en la puntuación promedio diaria del SII.

- 10 Los resultados se presentan en las tablas 30-33 y representan a los sujetos con puntuaciones de consistencia de las heces <4, una disminución de al menos un 30 % en el dolor abdominal y una disminución en la puntuación de síntomas de SII de al menos 1.

- 15 En consecuencia, se describe un método para tratar el síndrome del intestino irritable (SII), en donde el método incluye administrar 550 mg de rifaximina TID a un sujeto que lo necesita, en donde hay una disminución de al menos el 25 % en el dolor abdominal relacionado con el SII y una puntuación de consistencia de las heces <4, tratando de este modo el SII. En algunas realizaciones, la administración de 550 mg de rifaximina TID da como resultado una disminución de al menos 1 punto en la puntuación promedio diaria del SII. En algunas realizaciones, la administración de 550 mg de rifaximina TID da como resultado una disminución del 30 % del dolor abdominal relacionado con el SII. En algunas realizaciones, la administración de 550 mg de rifaximina TID da como resultado una disminución del 35 % del dolor abdominal relacionado con el SII.

En algunos aspectos, el SII es un SII con predominio de diarrea. En algunas realizaciones, el SII es un SII con predominio alternante.

- 25 En algunos aspectos, al sujeto se le administra rifaximina durante entre aproximadamente 14 días y aproximadamente 24 meses.

En algunos aspectos, los síntomas de referencia se establecen antes del tratamiento.

- 30 En algunos aspectos, el sujeto que se trata es blanco.

En algunos aspectos, la disminución de al menos un 25 % del dolor abdominal relacionado con el SII y una puntuación de consistencia de las heces <4 se producen en un punto de tiempo de 1 mes después del tratamiento con rifaximina.

- 35 En algunos aspectos, la disminución de al menos un 25 % del dolor abdominal relacionado con el SII y una puntuación de consistencia de las heces <4 se producen en un punto de tiempo de 2 meses después del tratamiento.

- 40 En algunos aspectos, la disminución de al menos un 25 % del dolor abdominal relacionado con el SII y una puntuación de consistencia de las heces <4 se produce en un punto de tiempo de 3 meses después del tratamiento.

En algunos aspectos, el método incluye además determinar el sexo de un sujeto y administrar la cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina a un sujeto femenino.

- 45 En algunos aspectos, el método incluye administrar 550 mg de rifaximina TID al sujeto durante 14 días.

En algunos aspectos, la administración de 550 mg de rifaximina TID da como resultado que al menos el 25 % de los sujetos tratados con rifaximina tengan una disminución de al menos un 30 % en el dolor relacionado con el SII, una puntuación de consistencia de las heces <4 y una disminución de al menos 1 punto en la puntuación promedio diaria del SII.

- 50 En algunos aspectos, la administración de 550 mg de rifaximina TID da como resultado que al menos el 30 % de los sujetos tratados con rifaximina tengan una disminución de al menos un 30 % en el dolor relacionado con el SII, una puntuación de consistencia de las heces <4 y una disminución de al menos 1 punto en la puntuación promedio diaria del SII.

- 55 En algunos aspectos, la administración de 550 mg de rifaximina TID da como resultado que al menos el 35 % de los sujetos tratados con rifaximina tengan una disminución de al menos un 30 % en el dolor relacionado con el SII, una puntuación de consistencia de las heces <4 y una disminución de al menos 1 punto en la puntuación promedio diaria del SII.

Tabla 30

60

65

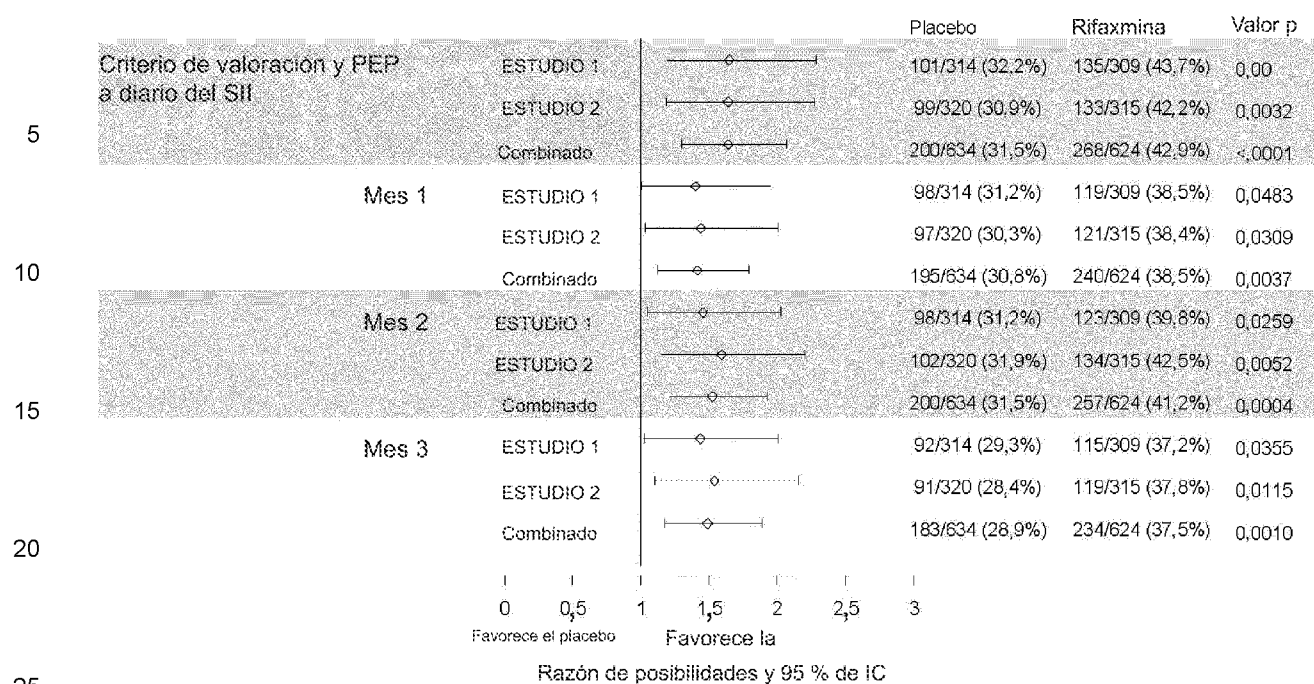


Tabla 31

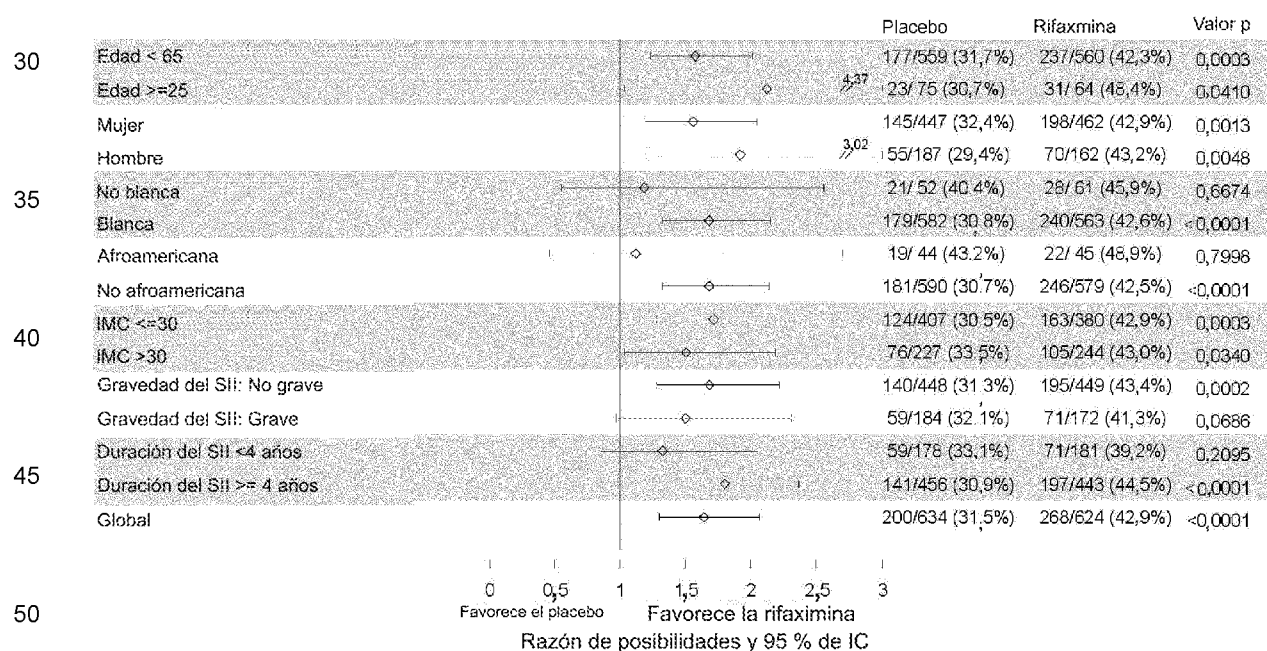


Table 32

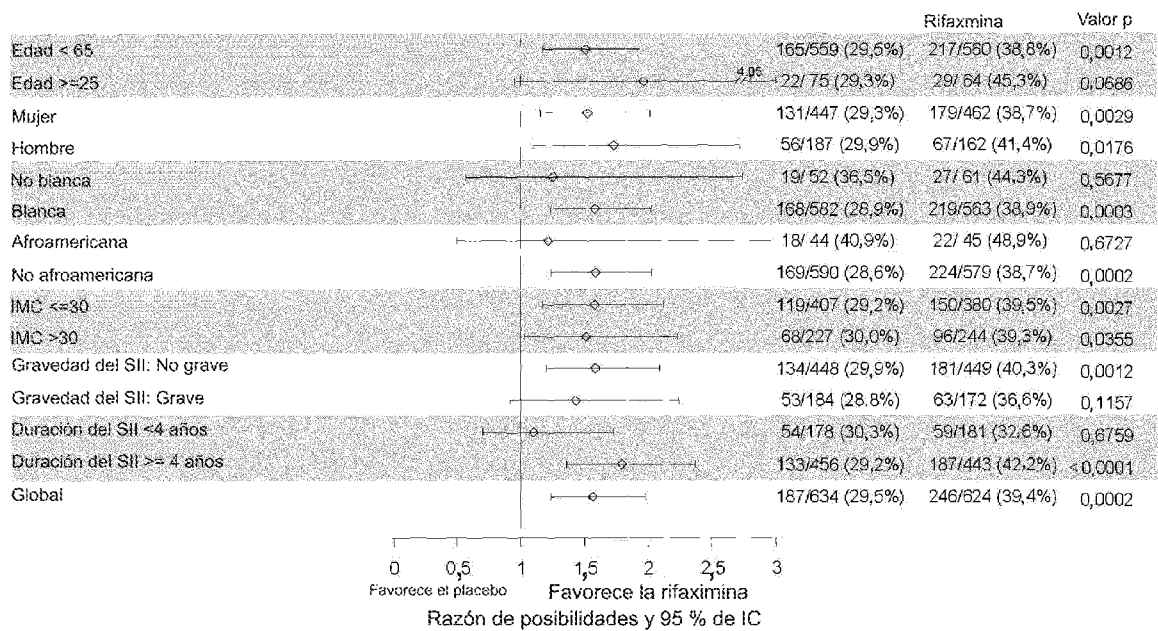
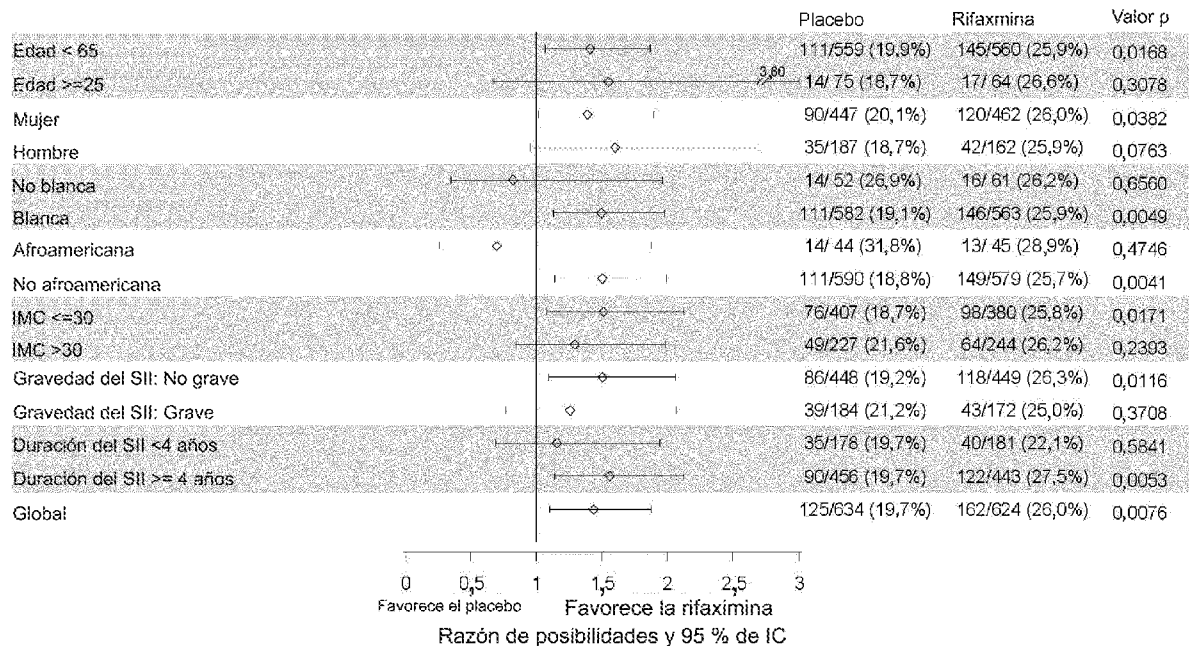


Tabla 33



Ejemplo 8

Repetición del tratamiento del SII-D en pacientes con rifaximina

Los inventores desarrollaron un método de tratamiento repetido. Los inventores tuvieron en cuenta los datos de la tabla 34 (a continuación) al desarrollar los métodos de tratamiento repetido novedosos de la invención descritos en la presente memoria. El estudio es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en sujetos adultos con SII sin estreñimiento confirmado mediante los criterios de diagnóstico de Roma III. El objetivo primario del estudio es evaluar la eficacia del tratamiento repetido con rifaximina 550 mg TID en sujetos que respondieron al tratamiento inicial con rifaximina. En la figura 14 se ilustra un diseño de estudio ilustrativo.

Tabla 34 Datos existentes sobre el uso repetido de rifaximina en el SII

	Población de estudio (duración)	Dosis y duración de RFX	Número de repetición del tratamiento	Resultados
5	Pimentel y col. (>6 años)	• 400-550 mg TID durante 14 días	De 1 a 6 tratamientos repetidos	- Respuesta inicial al tratamiento: 75 % (11/148)
10	169 pacientes con SII sin estreñimiento (Roma III)			- Respuesta al tratamiento repetido (al menos 1): 75 % - Primero: 54/65, Segundo: 38/40, Tercero: 17/18 - La duración del beneficio es de unos 4 m
15	Weinstock (>6 años)	• 1200-1650 mg/día durante 10 días	1 a 5 tratamientos repetidos	- Respuesta al tratamiento inicial: 75 % (74/99)
20	99 pacientes con SII sin estreñimiento (Roma II)			- El 27 % no necesitó repetición de tratamiento - El 41 % mantuvo la respuesta durante una media de 1,6 años - El 51 % solo 1-2 repetición de tratamiento en 2 años
25	Jolley (~ 1 año)	• 1200 mg/día durante 10 días	2400 mg/día durante 10 días (si no hay respuesta en 2-4 semanas)	Para pacientes con SII-D: - Respuesta al tratamiento inicial: 56 % (25/45)
30	162 pacientes con SII (Roma III; 28 % SII-D)			- Respuesta al tratamiento repetido (al menos 1): 54 % (13/24) - Alivio completo (>90 %): 11 % (5/45) - Alivio completo (>90 %) después de tratamiento repetido: 13 % (3/24)
35	Yang y col. (1,25 años)	• 1200 mg/día durante 10 días	1200 mg/día durante 10 días	- Respuesta inicial al tratamiento: 69 % (58/84)
40	84 pacientes con SII (Roma I)			- Respuesta al tratamiento repetido (al menos 1): 100 % - Primero: 16/16, Segundo: 4/4 - Respuesta inicial a un antibiótico distinto de la rifaximina: 38 % (27/61) - Respuesta al tratamiento repetido con un antibiótico distinto de la rifaximina: 25 % (2/8)
45	Abreviaturas: SII = síndrome del intestino irritable; SII no-E = SII sin estreñimiento; SII-D = SII con predominio de diarrea; RFX = rifaximina; y TID = 3 veces al día.			

Este estudio consta de varias fases de tratamiento y se inicia con un tratamiento de preinclusión con placebo durante la fase 1 de detección/tratamiento. La preinclusión con placebo se incluye en el diseño para descalificar a los sujetos de la inscripción si ya no cumplen con los criterios de ingreso relacionados con los síntomas del SII al finalizar la fase de detección/tratamiento 1 (p. ej., una mejoría espontánea). Los pacientes que cumplan con los criterios de ingreso se inscriben en una fase abierta de tratamiento 2, en donde todos los sujetos recibirán 550 mg de rifaximina TID durante 2 semanas y se les hará un seguimiento durante un período de seguimiento de 4 semanas sin tratamiento. Los sujetos que logran el éxito del tratamiento tanto en el dolor abdominal relacionado con el SII como en la consistencia de las heces durante al menos dos de las cuatro semanas del período de seguimiento se clasifican como respondedores y entran en una fase 1 de mantenimiento sin tratamiento. Los no respondedores se retiran del estudio, para proporcionar una población enriquecida de sujetos que responden al tratamiento con rifaximina. La duración de la fase 1 de mantenimiento sin tratamiento es variable (hasta 18 semanas en total) y depende de la recurrencia (p. ej., ausencia de éxito del tratamiento tanto para el dolor abdominal relacionado con el SII como para la consistencia de las heces).

Los sujetos permanecieron a ciegas cuando recibieron el placebo durante el tratamiento 1. Los sujetos con recurrencia entran en la fase de tratamiento DBR 3. Los sujetos se asignan al azar 1:1 para recibir 550 mg de rifaximina TID o placebo TID durante 2 semanas con un seguimiento de 4 semanas sin tratamiento, a continuación entran en una segunda fase sin tratamiento durante un máximo de 6 semanas (fase 2 de mantenimiento).

Todos los sujetos de la fase 2 de mantenimiento entran en la fase de tratamiento SRT 4, donde reciben el mismo tratamiento que el asignado anteriormente (550 mg de rifaximina TID o placebo TID durante 2 semanas con un seguimiento de 4 semanas sin tratamiento).

5 La figura 14 expone un estudio específico de tratamiento repetido.

Un “respondedor” al tratamiento se define como un sujeto que muestra al menos 2 semanas de mejoría en un período de seguimiento de 4 semanas sin tratamiento en ambos síntomas primarios del SII (p. ej., dolor abdominal y consistencia de las heces).

10 Se considera que los sujetos han cumplido con los criterios de recurrencia o han “recaído” cuando experimentan la recurrencia del dolor abdominal o la consistencia de las heces durante al menos 3 semanas durante un período de seguimiento de 4 semanas. Se observaron tasas de “recaída” similares en los sujetos que cumplieron con la definición de respondedor durante el PEP de estudios anteriores para ambas definiciones de “recaída”: p. ej., cuando la recaída se define como la ausencia de éxito del tratamiento para el dolor abdominal durante al menos tres de cuatro semanas consecutivas; o como pérdida de la consistencia de las heces durante al menos tres de cuatro semanas consecutivas. Por lo tanto, no es necesaria la recurrencia de ambos síntomas para definir una “recaída”.

20 Fase de tratamiento 1: Fase de selección: durante el tratamiento 1, los sujetos reciben placebo TID a ciegas durante un máximo de 13 días y se les exige que respondan a las preguntas diarias relacionadas con los síntomas del SII durante al menos 7 días. Los posibles sujetos también pueden someterse a una colonoscopia, si es necesario. Este período de preinclusión con placebo se incluye en el ensayo para descalificar a los sujetos que experimenten una mejoría espontánea y disminuir la alta respuesta al placebo que típicamente se observa en los ensayos sobre el SII. Se realiza una monitorización de seguridad periódica durante cada visita a la clínica.

25 Fase de tratamiento 2: Fase de tratamiento inicial: los sujetos elegibles reciben un ciclo de dos semanas de rifaximina 550 mg TID, con cuatro semanas de seguimiento sin tratamiento. Al finalizar esta fase de tratamiento inicial y seguimiento, se evalúa la respuesta de los sujetos. Los sujetos respondedores entran en una fase de mantenimiento sin tratamiento (es decir, la fase 1 de mantenimiento), mientras que los no respondedores se retiran del estudio.

30 Fase 1 de mantenimiento: esta fase tiene una duración variable para los sujetos, dependiendo de si hay o no una recurrencia de los síntomas del SII. Los sujetos se evalúan continuamente para determinar la respuesta continua, así como la recurrencia de los síntomas del SII después de 2 semanas en la fase de mantenimiento 1. Los sujetos que cumplen con los criterios de recurrencia entran en la fase de tratamiento doble ciego, aleatorizado (primera repetición). Los sujetos que no cumplan con los criterios de recurrencia al finalizar la fase 1 de mantenimiento pueden continuar hasta 12 semanas adicionales hasta que experimenten una recurrencia; o hasta que cumplan con los requisitos de inscripción para la fase de tratamiento doble ciego y aleatorizado (primera repetición).

40 Fase de tratamiento 3: Fase de tratamiento doble ciego, aleatorizado (primera repetición) y análisis intermedio: en esta fase, los sujetos que experimentaron una recurrencia durante la fase 1 de mantenimiento se asignan al azar 1:1 para recibir 550 mg de rifaximina TID o placebo TID durante 2 semanas, con un seguimiento de cuatro semanas sin tratamiento. El análisis primario de eficacia se realiza al finalizar la fase de tratamiento 3 (tratamiento DBR).

45 Fase 2 de mantenimiento: los respondedores que se encuentran en la fase de tratamiento doble ciego y aleatorizado (primera repetición) son elegibles para la fase 2 de mantenimiento y continúan con un período de seguimiento adicional sin tratamiento de hasta 8 semanas. Los sujetos que experimentan recurrencia pasan inmediatamente a la fase de segunda repetición de tratamiento. Los sujetos que no cumplan con los criterios de recurrencia al finalizar la fase 2 de mantenimiento de 8 semanas se retiran del estudio.

50 Fase de tratamiento 4: Fase de segunda repetición de tratamiento y fin del estudio: los sujetos con recurrencia en la fase 2 de mantenimiento son elegibles para entrar en la fase de segunda repetición de tratamiento y recibir un segundo tratamiento repetido de rifaximina 550 mg TID o placebo TID durante 2 semanas con un seguimiento sin tratamiento de cuatro semanas. La asignación de tratamiento de la fase de tratamiento doble ciego, aleatorizado (primera repetición) se mantiene en esta fase (es decir, los sujetos que entren en la fase de tratamiento 4 seguirán recibiendo el mismo tratamiento que en el tratamiento 3). Al finalizar esta fase, los sujetos se someten a evaluaciones de fin de estudio.

Los pacientes seleccionados para la inclusión cumplen con los criterios de diagnóstico de Roma III para el SII-D. Los criterios de Roma III son el estándar actual aceptado para diagnosticar el SII en el entorno clínico y son coherentes con las directrices de la FDA. La tabla 4 describe los criterios para diagnosticar y subtipificar el SII utilizando Roma III.

60 Además, durante el período de elegibilidad diario, se requieren las siguientes puntuaciones promedio diarias de los síntomas del SII en todas las categorías para participar en los diseños de estudio propuestos:

65 - Una puntuación promedio ≥ 3 para el dolor abdominal (escala: 0-10, donde 0 indica que no hay dolor y 10 indica el peor dolor imaginable).

- Una puntuación promedio ≥ 3 para la hinchazón (escala: 0-6, que clasifica según qué tan molesta ha sido la hinchazón relacionada con el SII en las últimas 24 horas, 0 = nada; 1 = apenas; 2 = algo; 3 = moderadamente; 4 = bastante; 5 = mucho; 6 = demasiado).

5 - Una puntuación de 6 o más en cuanto a la consistencia de las heces utilizando la escala de forma de heces de Bristol durante al menos 2 de cada 7 días (Nota: los sujetos no serán elegibles para el estudio si presentan heces duras o grumosas [escala de Bristol tipo 1 o 2, compatible con el estreñimiento], durante el período de elegibilidad).

10 Los criterios de exclusión incluyen los siguientes: antecedentes del paciente coherentes con un SII con predominio de estreñimiento; antecedentes del paciente de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), diabetes, enfermedad tiroidea inestable, cirugía abdominal previa, VIH, enfermedad renal o hepática; y/o el uso actual de al menos uno de los siguientes medicamentos/medicinas: alosetrón, tegaserod, lubiprostona, un medicamento antipsicótico, un medicamento antiespasmódico, un antidepresivo (excepto dosis estable de TCA o ISRS), warfarina, antidiarreicos, probióticos, narcóticos, un antibiótico dentro de los 14 días anteriores y/o rifaximina dentro de los 60 días anteriores.

15 Los sujetos registran los síntomas del SII en un IVRS durante la evaluación para confirmar la elegibilidad y se habrán sometido a una colonoscopia en los últimos 2 años para descartar enfermedades inflamatorias intestinales u otras causas de los síntomas del SII. Los profesionales de la salud calificados excluyen otras afecciones médicas y medicamentos que puedan causar confusión.

20 Criterios de valoración

25 Los objetivos del estudio son: (1) evaluar la eficacia del tratamiento repetido con rifaximina 550 mg TID en sujetos con SII-D que respondieron al tratamiento inicial con rifaximina 550 mg TID, y (2) evaluar la seguridad de la rifaximina 550 TID en sujetos con SII-D.

30 El criterio de valoración primario es la proporción de sujetos respondedores al tratamiento repetido tanto para el dolor abdominal relacionado con el SII como para la consistencia de las heces durante las 4 semanas de seguimiento sin tratamiento (o período de evaluación primaria [PEP]) en la fase de tratamiento de repetición doble ciego (DBR, por sus siglas en inglés).

Los criterios de valoración secundarios incluyen:

35 • la proporción de sujetos respondedores al tratamiento repetido tanto en lo que respecta al dolor abdominal relacionado con el SII como a la consistencia de las heces, con una mejora de al menos 1 punto en el promedio semanal de los síntomas diarios del SII en comparación con el valor de referencia durante el PEP en la fase de tratamiento DBR;

40 • la proporción de sujetos respondedores al tratamiento repetido en lo que respecta a la hinchazón durante el PEP en la fase de tratamiento DBR;

• la proporción de sujetos respondedores durante el PEP en la fase de tratamiento DBR basada en:

- dolor abdominal relacionado con el SII

45 - consistencia de las heces

- síntomas del SII

50 - urgencia

• tiempo hasta la recurrencia durante la fase de tratamiento 2 y durante la fase 1 de mantenimiento de seguimiento para lo siguiente:

55 - dolor abdominal relacionado con el SII o consistencia de las heces

- dolor abdominal relacionado con el SII

- consistencia de las heces

60 • tiempo hasta la recurrencia durante la fase de tratamiento DBR y durante la fase 2 de mantenimiento de seguimiento para lo siguiente:

- dolor abdominal relacionado con el SII o consistencia de las heces

65 - dolor abdominal relacionado con el SII

- consistencia de las heces
- cambio con respecto al valor de referencia en cada semana en todas las fases del estudio para lo siguiente:
- 5 - dolor abdominal
- consistencia de las heces
- hinchazón
- 10 - síntomas del SII
- urgencia
- 15 • cambio con respecto al valor de referencia en la calidad de vida basado en el cuestionario de calidad de vida para el SII (CV-SII)
- proporción de pacientes respondedores al tratamiento con rifaximina durante el PEP después de la fase de tratamiento DBR en comparación con su perfil de respuesta (sí/no) durante el período de seguimiento de 4 semanas sin tratamiento en la fase de segunda repetición de tratamiento (SRT).
- 20 • La proporción de sujetos respondedores durante el período de seguimiento de 4 semanas sin tratamiento en la fase SRT se basa en:
- 25 - dolor abdominal relacionado con el SII
- consistencia de las heces
- síntomas del SII
- 30 - urgencia
- número total de deposiciones tipo 1 = grumos duros separados, como nueces (difíciles de expulsar) o tipo 2 = heces con forma de salchicha pero grumosas según las heces de BSS (escala de la forma de heces de Bristol) por semana
- 35 Definiciones de criterio de valoración de eficacia
- Éxito del tratamiento
- 40 La respuesta semanal para el criterio de valoración primario se define basándose en las preguntas relacionadas con los síntomas del SII, de la siguiente manera:
- el éxito del tratamiento semanal en cuanto al dolor abdominal relacionado con el SII se define como una mejoría del 30 % o más con respecto al valor de referencia en la puntuación promedio semanal del dolor abdominal, basado en la respuesta del sujeto a la siguiente pregunta diaria:
- 45 “Con respecto a su síntoma de SII específico de dolor abdominal, en una escala del 0 al 10, ¿cuál fue su peor dolor abdominal relacionado con el SII en las últimas 24 horas? “Cero” significa que no siente dolor alguno; “Diez” significa el peor dolor posible que pueda imaginar”.
- 50 • el éxito del tratamiento semanal en cuanto a la consistencia de las heces se logra cuando un sujeto tiene una reducción del 50 % en el número de deposiciones, con una puntuación ≥ 6 en 7 días, en comparación con el valor de referencia, basándose en la respuesta del sujeto a la siguiente pregunta diaria basada en la escala de forma de heces de Bristol:
- 55 “En una escala del 1-7, ¿cuál fue la forma general de sus deposiciones en las últimas 24 horas? 1 = Grumos duros separados, como nueces (difíciles de expulsar); 2 = En forma de salchicha pero grumosas; 3 = Como una salchicha pero con grietas en la superficie; 4 = Como una salchicha o una serpiente, lisa y blanda; 5 = Manchas suaves con bordes de corte transparente (fáciles de expulsar); 6 = Piezas esponjosas con bordes irregulares, heces blandas; 7 = Heces acuosas, sin trozos sólidos; totalmente líquidas”.
- 60 Los respondedores son pacientes que, después de la administración de rifaximina, experimentan (1) una disminución en la puntuación promedio semanal de “peor dolor de las últimas 24 horas” de ≥ 30 % en comparación con los niveles de referencia y (2) una reducción ≥ 50 % en el número de días a la semana con al menos una deposición con una consistencia $\geq$ tipo 6 en la escala de forma de heces de Bristol en comparación con el valor de referencia.
- 65

El éxito del tratamiento semanal para la hinchazón relacionada con el SII se evalúa mediante la siguiente pregunta: “Con respecto a su síntoma específico de hinchazón del SII, en una escala del 0 al 6, ¿qué tan molesta fue la hinchazón relacionada con el SII en las últimas 24 horas? 0 = en absoluto; 1 = apenas; 2 = algo; 3 = moderadamente; 4 = bastante; 5 = mucha; 6 = demasiado”. El éxito del tratamiento para la hinchazón se logra cuando un sujeto califica su hinchazón diaria relacionada con el SII de la siguiente manera: 0 (nada) o 1 (apenas) al menos el 50 % de los días de una semana determinada; o 0 (nada), 1 (apenas) o 2 (algo) el 100 % de los días de una semana determinada

El éxito del tratamiento semanal para los síntomas del SII (informado diariamente) se evalúa mediante la siguiente pregunta: “Con respecto a todos sus síntomas del SII, en una escala del 0 al 6, ¿qué tan molestos fueron los síntomas del SII en las últimas 24 horas? 0 = en absoluto; 1 = apenas; 2 = algo; 3 = moderadamente; 4 = bastante; 5 = mucha; 6 = demasiado”. El éxito del tratamiento para los síntomas del SII se logra cuando un sujeto califica sus síntomas diarios del SII de la siguiente manera: 0 (nada) o 1 (apenas) al menos el 50 % de los días de una semana determinada; o 0 (nada), 1 (apenas) o 2 (algo) al 100 % de los días de una semana determinada.

El éxito del tratamiento semanal en caso de urgencia se define como una mejoría del 30 % o más con respecto al valor de referencia en el porcentaje de días con urgencia, basándose en la respuesta del sujeto a la siguiente pregunta diaria: “¿Ha sentido o experimentado una sensación de urgencia hoy con alguna de sus deposiciones? (Sí/No)”

Los pacientes son respondedores en un mes determinado si tienen una respuesta positiva durante ≥ 2 de 4 semanas. Se considerará que los pacientes cumplen con un criterio de recurrencia cuando el tratamiento del dolor abdominal o la consistencia de las heces no tengan éxito durante al menos tres semanas de un período de evaluación de 4 semanas.

Los criterios de valoración exploratorios planificados para el estudio incluyen los siguientes:

- caracterización descriptiva de la proporción de pacientes respondedores (sí/no) a la rifaximina después de la fase de tratamiento doble ciego y aleatorizado (primera repetición) frente a su perfil de respuesta (sí/no) en la fase de segunda repetición de tratamiento.

- Evaluaciones de biomarcadores

Los criterios de valoración de seguridad incluirán la monitorización y la evaluación de los efectos adversos, los parámetros de laboratorio clínico, los signos vitales y los exámenes físicos.

Poblaciones de análisis y criterios de valoración de eficacia

Se planifican tres poblaciones de análisis para las evaluaciones de eficacia:

- La población ITT incluirá a todos los sujetos asignados al azar que ingirieron al menos una dosis del fármaco del estudio.

- La población que recibe tratamiento doble ciego y aleatorizado (primera repetición) incluirá a los sujetos que respondieron al tratamiento inicial y que fueron aleatorizados para recibir al menos una dosis del fármaco del estudio en la fase de primera repetición de tratamiento. Esta servirá como la población de análisis principal.

- La población de segunda repetición de tratamiento incluirá a los sujetos que respondieron al tratamiento repetido inicial y recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio en la fase de segunda repetición de tratamiento.

El análisis principal de eficacia se realizará en la población que recibe tratamiento doble ciego y aleatorizado (primera repetición) y se realizará al finalizar la fase de tratamiento doble ciego y aleatorizado (primera repetición). El análisis utilizará el método Cochran-Mantel-Haenszel de ajuste para el centro de análisis (PROC FREQ en SAS/STAT). La respuesta semanal se establecerá como no respuesta cuando el sujeto complete menos de 4 días de registro.

Tratamiento de los sujetos

Formulación y suministro

El fármaco del estudio se suministra en forma de comprimidos que contienen rifaximina o el placebo correspondiente. Cada comprimido de rifaximina contiene 550 mg de rifaximina y los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, edetato disódico, palmitoestearato de glicerol, hipromelosa, celulosa microcristalina, propilenglicol, óxido de hierro rojo, glicolato de almidón sódico, talco y dióxido de titanio. Se suministra el placebo correspondiente.

Dosificación y calendario de dosificación

A cada sujeto se le proporciona un fármaco de estudio a ciegas. Todos los sujetos reciben:

- Placebo TID durante un máximo de 13 días durante el tratamiento 1, y

- Rifaximina 550 mg TID durante 2 semanas con un seguimiento de 4 semanas.

Los sujetos que continúan con la fase de tratamiento DBR se asignan al azar 1:1 a los siguientes brazos:

- 550 mg de rifaximina TID durante 2 semanas con un seguimiento de 4 semanas, o
- Placebo TID durante 2 semanas con un seguimiento de 4 semanas.

Durante las fases de tratamiento DBR/tratamiento 3 y SRT/tratamiento 4, a cada sujeto se le proporciona el fármaco del estudio en el día 1 del tratamiento DBR y el día 1 del SRT. Los sujetos que ingresan a la fase de SRT continúan recibiendo el mismo tratamiento que se les asignó anteriormente durante la fase de tratamiento DBR.

Tratamiento 2, día 1/valor de referencia

Para los sujetos que cumplen con todos los criterios de elegibilidad del estudio, se debe cumplimentar lo siguiente:

- Evaluación de las respuestas a las preguntas diarias promedio sobre los síntomas del SII.

Para participar en el estudio, se requieren las siguientes puntuaciones diarias promedio de los síntomas del SII: (1) una puntuación promedio superior o igual a 3 para el dolor abdominal, (2) una puntuación promedio superior o igual a 3 para la hinchazón y (3) al menos 2 días en la última semana con una consistencia de heces del tipo 6 (trozos esponjosos con bordes irregulares, heces blandas) o tipo 7 (heces acuosas, sin trozos sólidos; completamente líquidas), utilizando la BSS.

- También se puede realizar la recolección de una muestra de heces para identificar la presencia de infecciones entéricas (p. ej., *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *Shigella*, óvulos y parásitos y/o *Clostridium difficile*), así como la administración de la calidad de vida para el SII.

Fase I de mantenimiento

La fase 1 de mantenimiento consiste en llamadas telefónicas para evaluar si hay no respondedores. Se evaluarán las respuestas a las preguntas diarias promedio sobre los síntomas del SII. Si el sujeto presenta una recurrencia, se debe programar al sujeto para el tratamiento 3.

Fase de tratamiento 3

Debe cumplimentarse lo siguiente:

- Evaluación de las respuestas a las preguntas diarias promedio sobre los síntomas del SII; recolección de muestras de heces; realización de un examen físico dirigido a los síntomas; y administración de la calidad de vida para el SII.

Final de la fase de tratamiento 3

Se han cumplimentado las siguientes evaluaciones: (1) recolección de muestras de heces y (2) evaluación de las respuestas a las preguntas diarias sobre los síntomas del SII.

Fase 2 de mantenimiento

La fase 2 de mantenimiento comprende el seguimiento y la evaluación de la recaída y la administración de la calidad de vida para el SII.

Fase de tratamiento 4

Se cumplimenta lo siguiente: (1) una evaluación del cumplimiento y las respuestas a las preguntas diarias promedio sobre los síntomas del SII, y (2) la administración de la calidad de vida para el SII.

Finalización de la fase de tratamiento 4

Se han cumplimentado las siguientes evaluaciones: (1) realización de un examen físico dirigido a los síntomas y (2) evaluación de las respuestas a las preguntas diarias sobre los síntomas del SII.

Finalización de la fase de seguimiento del estudio

La visita de finalización del estudio consiste en lo siguiente: realización de un examen físico; administración de la calidad de vida para el SII y recolección de muestras de heces.

Evaluaciones de eficacia

Los síntomas diarios del SII se recopilan y analizan para evaluar la eficacia.

5 Las preguntas diarias sobre el SII incluyen:

- ¿Cuántas deposiciones tuvo en las últimas 24 horas?

10 • En una escala del 1 al 7, ¿cuál fue la puntuación de su evacuación intestinal menos formada en las últimas 24 horas?

- 1 = Grumos duros separados, como nueces (difíciles de expulsar)

15 - 2 = En forma de salchicha pero grumosas

- 3 = Como una salchicha pero con grietas en la superficie

- 4 = Como una salchicha o una serpiente, lisa y suave

20 - 5 = Manchas suaves con bordes de corte transparente (fáciles de expulsar)

- 6 = Trozos esponjosos con bordes irregulares, heces blandas

25 - 7 = Heces acuosas, sin trozos sólidos; totalmente líquidas.

- ¿Ha sentido o experimentado una sensación de urgencia en las últimas 24 horas con alguna de sus deposiciones? Sí/No

30 • Con respecto a su síntoma específico de dolor abdominal, en una escala del 0 al 10, ¿cuál fue su peor dolor abdominal relacionado con el SII en las últimas 24 horas? “Cero” significa que no siente dolor alguno; “Diez” significa el peor dolor posible que pueda imaginar. Con respecto a su síntoma específico de hinchazón del SII, en una escala del 0 al 6, ¿qué tan molesta fue la hinchazón relacionada con el SII en las últimas 24 horas?

- 0 = nada 4 = bastante

35 - 1 = apenas 5 = mucho

- 2 = un poco 6 = demasiado

40 - 3 = moderadamente

- Con respecto a todos sus síntomas del SII, en una escala del 0 al 6, ¿qué tan molestos fueron sus síntomas del SII en las últimas 24 horas?

45 - 0 = nada 4 = bastante

- 1 = apenas 5 = mucho

50 - 2 = un poco 6 = demasiado

- 3 = moderadamente

55 En consecuencia, en la presente memoria se describe un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que se realizará en aproximadamente 250 centros en los Estados Unidos. El criterio de valoración primario es la proporción de sujetos respondedores al tratamiento repetido tanto en lo que respecta al dolor abdominal relacionado con el SII como a la consistencia de las heces durante las 4 semanas de seguimiento sin tratamiento (período de evaluación primaria o PEP) en la fase de repetición de tratamiento doble ciego (o DBR). Los criterios de valoración secundarios clave son 1) la proporción de sujetos respondedores al tratamiento repetido tanto en lo que respecta al dolor abdominal relacionado con el SII como a la consistencia de las heces, con una mejora de al menos 1 punto en el promedio semanal de los síntomas diarios del SII en comparación con el valor de referencia durante el PEP en la fase de tratamiento DBR y 2) la proporción de sujetos respondedores al tratamiento repetido en cuanto a la hinchazón durante el PEP en la fase de tratamiento DBR.

60

Ejemplo 9 (ejemplo de referencia)

65 Efecto del tratamiento: respuesta sostenida de las semanas 7 a 12, con recurrencia de los síntomas después del período de evaluación primaria

Se llevó a cabo una evaluación de los sujetos inscritos después del período de evaluación primaria en el estudio descrito en los ejemplos 5-7. Los sujetos a los que se administró rifaximina para el tratamiento del SII tuvieron una respuesta sostenida. Específicamente, durante cualquier período de cuatro semanas del ensayo, un sujeto tuvo una respuesta sostenida. Los sujetos sin recurrencia se definen como aquellos que tienen una puntuación de consistencia de las heces inferior a 4, el dolor abdominal se reduce en al menos un 30 por ciento, o ambos. Los resultados se exponen en las tablas 35 y 36.

Tabla 35

Criterios de valoración	4 semanas consecutivas	Placebo (N = 634)		Rifaximina (N = 624)	
		Sin recurrencia	Recurrencia	Sin recurrencia	Recurrencia
Consistencia de las heces	4-7 semanas	432 (68,1 %)	8 (1,3 %)	492 (78,8 %)	8 (1,3 %)
	5-8 semanas	424 (66,9 %)	13 (2,1 %)	484 (77,6 %)	13 (2,1 %)
	6-9 semanas	411 (64,8 %)	16 (2,5 %)	471 (75,5 %)	16 (2,6 %)
	7-10 semanas	395 (62,3 %)	9 (1,4 %)	455 (72,9 %)	9 (1,4 %)
	8-11 semanas	386 (60,9 %)	7 (1,1 %)	446 (71,5 %)	3 (0,5 %)
	9-12 semanas	379 (59,8 %)	8 (1,3 %)	443 (71,0 %)	13 (2,1 %)
	Respuesta duradera y sostenida	371 (58,5 %)		430 (68,9 %)	
Dolor abdominal	4-7 semanas	270 (42,6 %)	22 (3,5 %)	324 (51,9 %)	24 (3,8 %)
	5-8 semanas	248 (39,1 %)	11 (1,7 %)	300 (48,1 %)	19 (3,0 %)
	6-9 semanas	237 (37,4 %)	7 (1,1 %)	281 (45,0 %)	15 (2,4 %)
	7-10 semanas	230 (36,3 %)	12 (1,9 %)	266 (42,6 %)	15 (2,4 %)
	8-11 semanas	218 (34,4 %)	11 (1,7 %)	251 (40,2 %)	14 (2,2 %)
	9-12 semanas	207 (32,6 %)	9 (1,4 %)	237 (38,0 %)	14 (2,2 %)
	Respuesta duradera y sostenida	198 (31,2 %)		223 (35,7 %)	
Dolor abdominal y consistencia de las heces	4-7 semanas	239 (37,7 %)	17 (2,7 %)	301 (48,2 %)	23 (3,7 %)
	5-8 semanas	222 (35,0 %)	10 (1,6 %)	278 (44,6 %)	20 (3,2 %)
	6-9 semanas	212 (33,4 %)	7 (1,1 %)	258 (41,3 %)	14 (2,2 %)
	7-10 semanas	205 (32,3 %)	14 (2,2 %)	244 (39,1 %)	11 (1,8 %)
	8-11 semanas	191 (30,1 %)	10 (1,6 %)	233 (37,3 %)	14 (2,2 %)
	9-12 semanas	181 (28,5 %)	9 (1,4 %)	219 (35,1 %)	12 (1,9 %)
	Respuesta duradera y sostenida	172 (27,1 %)		207 (33,2 %)	

Tabla 36 Resultados del primer y segundo estudio

Criterios de valoración	4 semanas consecutivas	Rifaximina (N = 624)	
		Sin recurrencia	Recurrencia
Dolor abdominal o consistencia de las heces	5 semanas	286 (45,8 %)	12 (1,9 %)
	3-6 semanas	274 (43,9 %)	23 (3,7 %)
	4-7 semanas	251 (40,2 %)	17 (2,7 %)
	5-8 semanas	234 (37,5 %)	16 (2,6 %)
	6-9 semanas	218 (34,9 %)	10 (1,6 %)
	7-10 semanas	208 (33,3 %)	10 (1,6 %)
	8-11 semanas	198 (31,7 %)	8 (1,3 %)
	9-12 semanas	190 (30,4 %)	10 (1,6 %)
	Respuesta duradera y sostenida	180 (28,8 %)	

EJEMPLO 10 (ejemplo de referencia)

Estabilidad o disminución de las tasas de infecciones frecuentes en pacientes cirróticos que reciben un tratamiento a largo plazo con rifaximina

Los pacientes con cirrosis pueden tener un mayor riesgo de infecciones y hospitalizaciones posteriores, lo que lleva a un aumento de la mortalidad. Se observó que el tratamiento a largo plazo con 550 mg de rifaximina BID (RFX) demuestra una protección continua contra la encefalopatía hepática (EH) y proporciona una reducción del riesgo de hospitalizaciones en pacientes cirróticos, en un ensayo de mantenimiento abierto (OLM, por sus siglas en inglés), después de un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (ECA). Se puede encontrar una descripción del OLM y el ECA en el documento WO 2011/005388, "METHODS OF TREATING HEPATIC ENCEPHALOPATHY". En el análisis que figura a continuación, se examinó el efecto del tratamiento con RFX a largo plazo sobre las tasas de infección y el uso de antibióticos.

Los pacientes con cirrosis y ≥ 2 episodios manifiestos de EH en un plazo de 12 meses se inscribieron en el ECA (RFX = 140; placebo [PBO] = 159); 170 pacientes nuevos, además de 70 pacientes con RFX y 82 pacientes con PBO que se retiraron del ECA, se inscribieron en el OLM. El "grupo todo RFX" (n = 392) estuvo formado por pacientes tratados con RFX en ambos estudios. Se compararon las tasas de infección por año de exposición por persona (PEY, por sus siglas en inglés) entre los grupos de ECA y todos los grupos de RFX, y se examinó el uso de antibióticos a lo largo del tiempo.

En el RCT de 6 meses, la exposición a RFX fue de 50 PEY frente a 46 PEY en el grupo de PBO. La exposición a RFX a largo plazo fue de una mediana de 427 (2-1427) días, o 510 días PEY. Se encontró que la tasa general de infección era menor en los pacientes que usaron RFX a largo plazo en comparación con los grupos RCT de PBO y RFX. Se observó que las tasas de infecciones frecuentes en los pacientes cirróticos disminuían o permanecían estables a largo plazo (tabla 37). En general, el uso de antibióticos (orales e intravenosos) se mantuvo igual o disminuyó con el tiempo.

Tabla 37: Área bajo la curva y promedio ponderado en el tiempo para las concentraciones de amoníaco venoso (población ITT)

Plazo, N (tasa*)	Pacientes de RCT		Todos los pacientes con RFX
	PBO (n = 159)	RFX (n = 140)	(n=392)
	PEY=46	PEY=50	PEY=510
Cualquier infección	49 (0,132)	46 (0,112)	214 (0,072)
Celulitis	3 (0,066)	3 (0,006)	34 (0,071)
Infección por <i>C. difficile</i>	0	2 (0,040)	6 (0,012)
Peritonitis	6 (0,131)	3 (0,060)	22 (0,044)
Neumonía	1 (0,022)	4 (0,080)	42 (0,084)
Sepsis/shock séptico	5 (0,109)	2 (0,040)	31 (0,062)
Tracto urinario/riñón	14 (0,320)	9 (0,187)	83 (0,193)

* La tasa se calcula como el número de sujetos/PEY.

Los resultados muestran que el tratamiento a largo plazo con rifaximina 550 mg BID no afectó negativamente a las tasas de infección ni aumentó el uso de antibióticos en pacientes cirróticos con EH.

Ejemplo 11 (ejemplo de referencia)

Tratamiento de las infecciones por *C. difficile*

Se llevó a cabo un tratamiento doble ciego, aleatorizado de 10 días de rifaximina 400 mg TID frente a vancomicina 125 mg QID, un ensayo sin inferioridad para el tratamiento de la *C. difficile*.

Criterios de inscripción

Los criterios para participar en el ensayo fueron:

- edad ≥ 18 años;
- tener diarrea aguda en el momento del examen, definida como ≥ 3 deposiciones no formadas en las últimas 24 horas y al menos un signo de infección entérica (fiebre, náuseas, pérdida del apetito, vómitos, dolor/molestias abdominales intensos); y
- una prueba positiva para toxina fecal de *C. difficile*

Criterios de valoración

El criterio de valoración primario de la eficacia del estudio se definió como la proporción de sujetos que lograron el éxito clínico. Específicamente, el éxito clínico se definió como la ausencia de dolor abdominal intenso en la prueba de curación (TOC, por sus siglas en inglés), la ausencia de fiebre ($<38^{\circ}\text{C}$) en la TOC y <3 deposiciones no formadas durante dos días consecutivos en la TOC.

El margen de no inferioridad para el criterio de valoración primario se definió como el límite inferior del IC del 95 % con un delta superior al -15 %.

El estudio inscribió a 238 sujetos, a la mitad de los cuales se les administró rifaximina (400 mg TID) y a la otra mitad vancomicina (125 mg QID). La tabla 38 muestra las estadísticas demográficas de los sujetos inscritos.

Tabla 38

		Rifaximina (N = 117)	Vancomicina (N = 115)	Total (N=232)
Edad (media, SD)		58,9 (16,2)	60,0 (18,1)	59,5 (17,1)
Grupo de edad				
<65		74 (63 %)	65 (57 %)	139 (60 %)
≥ 65		43 (37 %)	50 (43 %)	93 (40 %)
Sexo				
Masculino		43 (37 %)	48 (42 %)	91 (39 %)
Femenino		74 (63 %)	67 (58 %)	141 (61 %)
Raza				
Blanca		103 (88 %)	102 (89 %)	205 (88 %)
No blanca		14 (12 %)	13 (11 %)	27 (12 %)

Las características de referencia de la población inscrita se exponen en la tabla 39.

Tabla 39

		Rifaximina (N = 117)	Vancomicina (N = 115)	Total (N=232)
Fiebre				
Sí		7 (6 %)	5 (4 %)	12 (5 %)
No		110 (94 %)	110 (96 %)	220 (95 %)
Pretratado contra C Dificile				
Sí		23 (20 %)	25 (22 %)	48 (21 %)
No		94 (80 %)	90 (78 %)	184 (79 %)
Medicamentos de pretratados				
Metronidazol		22 (19 %)	22 (19 %)	44 (19 %)
Vancomicina		2 (2 %)	3 (3 %)	5 (2 %)
Otros		3 (3 %)	0	3 (1 %)

Como se ilustra en las tablas 38 y 39, las características demográficas y de referencia fueron comparables entre los grupos; la mayoría de los sujetos (92,7 %) tenían una ICD leve.

El éxito clínico del tratamiento contra ICD con rifaximina se expone en la tabla 40. El éxito clínico se definió como: Ausencia de dolor abdominal intenso en la TOC, ausencia de fiebre ($<38^{\circ}\text{C}$) en la TOC y <3 deposiciones no formadas durante dos días consecutivos en la TOC. Prueba de curación definida el día 14 $\pm$ 1 día.

Tabla 40

	Rifaximina (N = 117)	Vancomicina (N = 115)	Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)
Éxito clínico [1]			
Sí	67 (57 %)	73 (64 %)	-6.2 %
No	50 (43 %)	42 (37 %)	(-18,8 %, 6,4 %)

La tabla 41 presenta un resumen de los síntomas entéricos en la TOC.

Tabla 41

	Rifaximina (N = 117)	Vancomicina (N = 115)	Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)
Dolor/malestar abdominal intenso	N=108	N=111	-11,5 %
No	80 (74 %)	95 (86 %)	(-22,1 %, -0,98 %)
Sí	28 (26 %)	16 (14 %)	
Fiebre	N=108	N=111	-7,5 %
No	98 (91 %)	109 (98 %)	(-13,5 %, -1,5 %)
Sí	10 (9 %)	2 (2 %)	
Diarrea	N=108	N=111	-1,5 %
No	86 (80 %)	90 (81 %)	(-12,0 %, 9,1 %)
Sí	22 (20 %)	21 (19 %)	

Las tablas 42 y 43 muestran un análisis de subgrupos de diarrea en la TOC.

Tabla 42

	Rifaximina	Vancomicina	Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)
Grupo de edad			
<65	N=69	N=62	-3,8 %
Sin diarrea	53 (77 %)	50 (81 %)	(-17,8 %, 10,2 %)
Diarrea	16 (23 %)	12 (19 %)	
>=65	N=39	N=49	3,0 %
Sin diarrea	33 (85 %)	40 (82 %)	(-12,7 %, 18,7 %)
Diarrea	6 (15 %)	9 (18 %)	
Sexo			
Masculino	N=40	N=47	1,3 %
Sin diarrea	32 (80 %)	37 (79 %)	(-15,8 %, 18,3 %)
Diarrea	8 (20 %)	10 (21 %)	
Femenino	N=68	N=64	-3,4 %
Sin diarrea	54 (79 %)	53 (83 %)	(-16,7 %, 9,9 %)
Diarrea	14 (21 %)	11 (17 %)	

Tabla 43

	Rifaximina	Vancomicina	Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)
Grupo de edad			
<65	N=69	N=62	-3,8 %
Sin diarrea	53 (77 %)	50 (81 %)	(-17,8 %, 10,2 %)
Diarrea	16 (23 %)	12 (19 %)	
>=65	N=39	N=49	3,0 %
Sin diarrea	33 (85 %)	40 (82 %)	(-12,7 %, 18,7 %)

	Rifaximina	Vancomicina	Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)
Grupo de edad			
Diarrea	6 (15 %)	9 (18 %)	
Sexo			
Masculino	N=40	N=47	1,3 %
Sin diarrea	32 (80 %)	37 (79 %)	(-15,8 %, 18,3 %)
Diarrea	8 (20 %)	10 (21 %)	
Femenino	N=68	N=64	-3,4 %
Sin diarrea	54 (79 %)	53 (83 %)	(-16,7 %, 9,9 %)
Diarrea	14 (21 %)	11 (17 %)	

La tabla 44 muestra los resultados de un análisis para determinar el porcentaje de sujetos que presentan recurrencia de la ICD. La recurrencia se definió como diarrea, y una prueba de toxinas fecales dio positivo para *C. difficile*, que se produjo después del éxito clínico inicial.

Tabla 44

	Rifaximina (N = 67)	Vancomicina (N = 73)	Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)
Sin recurrencia	61 (91 %)	63 (86 %)	4,7 %
Recurrencia	(69 %)	10 (14 %)	(-5,7 %, 15,2 %)

Los sujetos que tuvieron una cura global de la diarrea se muestran en la tabla 45. La curación global de la diarrea se definió como la curación de la diarrea de los sujetos en la TOC sin recurrencia en el seguimiento.

Tabla 45

	Rifaximina (N = 117)	Vancomicina (N = 115)	Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)
Cura global de la diarrea			
Sí			
No	83 (71 %)	85 (74 %)	-3,0 %
	34 (29 %)	30 (26 %)	(-14,5 %, 8,5 %)

La tabla 46 muestra la tasa de recurrencia de la ICD por persona/año.

Tabla 46

	Rifaximina (N = 117)	Vancomicina (N = 115)	Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)
Recurrencia			
Sí	(65 %)	10 (7 %)	
No	111 (95 %)	105 (93 %)	
Tasa de recurrencia por Exposición persona/año	0,613	0,912	0,67 (Relación) (0,24, 1,86)

Los sujetos que tenían enfermedades continuas se muestran en la tabla 47:

Tabla 47

	Rifaximina (N = 117)	Vancomicina (N = 115)	Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)
Enfermedad continua [1]			
No	90 (77 %)	99 (86 %)	-9,2 %
Sí	27 (23 %)	16 (14 %)	(-19,1 %, 0,8 %)

La tabla 48 muestra el ajuste de eficacia para el uso concomitante de medicamentos.

Tabla 48

	Rifaximina (N = 117)	Vancomicina (N = 115)	Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)
Éxito clínico			
Sí	58 (50 %)	69 (60 %)	-10,4 %
No	59 (50 %)	46 (40 %)	(-23,2 %, 2,3 %)
Diarrea	N=109	N=112	-8,1 %
No	71 (65 %)	82 (73 %)	(-20,2 %, 4,1 %)
Sí	38 (35 %)	30 (27 %)	

La tabla 49 muestra el número de deposiciones no formadas durante el período de tratamiento.

Tabla 49

	Rifaximina (N = 117)	Vancomicina (N = 115)	Diferencia de tratamiento (IC del 95 %) Relación (IC del 95 %)
Número medio ajustado de deposiciones no formadas - ANOVA [1]	2,36	1,90	0,46 (-0,08, 1,00) 1,20 (0,90, 1,59)
Diferencia global de tratamiento en el número de deposiciones no formadas: modelo mixto [2]			0,32 (-0,08, 0,72) 1,22 (0,96, 1,56)
[1] El modelo ANOVA incluyó el tratamiento y el centro como efectos principales.			
[2] El modelo de efectos mixtos incluyó el tratamiento, el centro y el día del estudio como efectos fijos.			

Tiempo transcurrido hasta el último análisis de heces no formadas

La figura 16 muestra el número de días entre el inicio del tratamiento doble ciego y la última deposición no formada antes de lograr el éxito clínico. Los sujetos que completaron el estudio sin lograr el éxito clínico fueron censurados el día 14.

Tiempo transcurrido hasta la resolución del análisis de diarrea

El número de días entre el inicio del tratamiento doble ciego y la resolución de la diarrea, que se definió como la ausencia de deposiciones no formadas durante al menos 48 horas antes del día 10, se muestran en la figura 17.

La figura 18 muestra el número promedio de deposiciones no formadas por día del estudio.

Los resultados de este estudio demuestran que la rifaximina es eficaz para tratar la ICD y la recurrencia de la ICD. Además, los resultados demuestran que la rifaximina es comparable a la vancomicina para tratar la ICD. También se observaron pruebas que respaldan este efecto en los estudios que se llevaron a cabo para determinar la seguridad y la eficacia de la administración de rifaximina para tratar a pacientes que padecen encefalopatía hepática (EH). En el estudio de EH, se observó que la incidencia de la infección por *C. Difficile* fue significativamente menor en pacientes tratados con rifaximina en comparación con los pacientes tratados con lactulosa ($p < 0,007$).

REIVINDICACIONES

1. Rifaximina para usar en la repetición de tratamiento de un sujeto que tiene SII con predominio de diarrea (SII-D), que es un respondedor a un tratamiento inicial de SII-D con rifaximina y que presenta una recurrencia del dolor abdominal o consistencia de las heces durante al menos 3 semanas durante un período de evaluación de 4 semanas, que comprende
 - una fase de tratamiento inicial que comprende 2 semanas de administración de 550 mg de rifaximina tres veces al día (TID) y 2 semanas de seguimiento sin tratamiento,
 - una primera fase de mantenimiento sin tratamiento de una duración de hasta de 8 a 12 semanas adicionales,
 - una fase de primera repetición de tratamiento que comprende una administración durante 2 semanas de 550 mg de rifaximina TID y un seguimiento de 2 semanas sin tratamiento,
 - una segunda fase de mantenimiento sin tratamiento de hasta 8 semanas,
 - una fase de segunda repetición de tratamiento que comprende una administración durante 2 semanas de 550 mg de rifaximina TID y un seguimiento de 2 semanas sin tratamiento.
2. Rifaximina para el uso de la reivindicación 1, en donde la primera y la segunda fase de mantenimiento sin tratamiento tienen, cada una, una duración de 8 semanas.
3. Rifaximina para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde los síntomas del SII son
 - dolor abdominal con una puntuación promedio ≥ 3 (escala 0-10, de los criterios de diagnósticos de Roma III para el SII-D),
 - hinchazón con un promedio ≥ 3 (escala 0-6 de los criterios de diagnóstico de Roma III para el SII-D),
 - consistencia de las heces con una puntuación ≥ 6 (escala de forma de heces de Bristol).
4. Rifaximina para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde los 550 mg de rifaximina se administran en forma de comprimidos para uso oral.

Figura 1

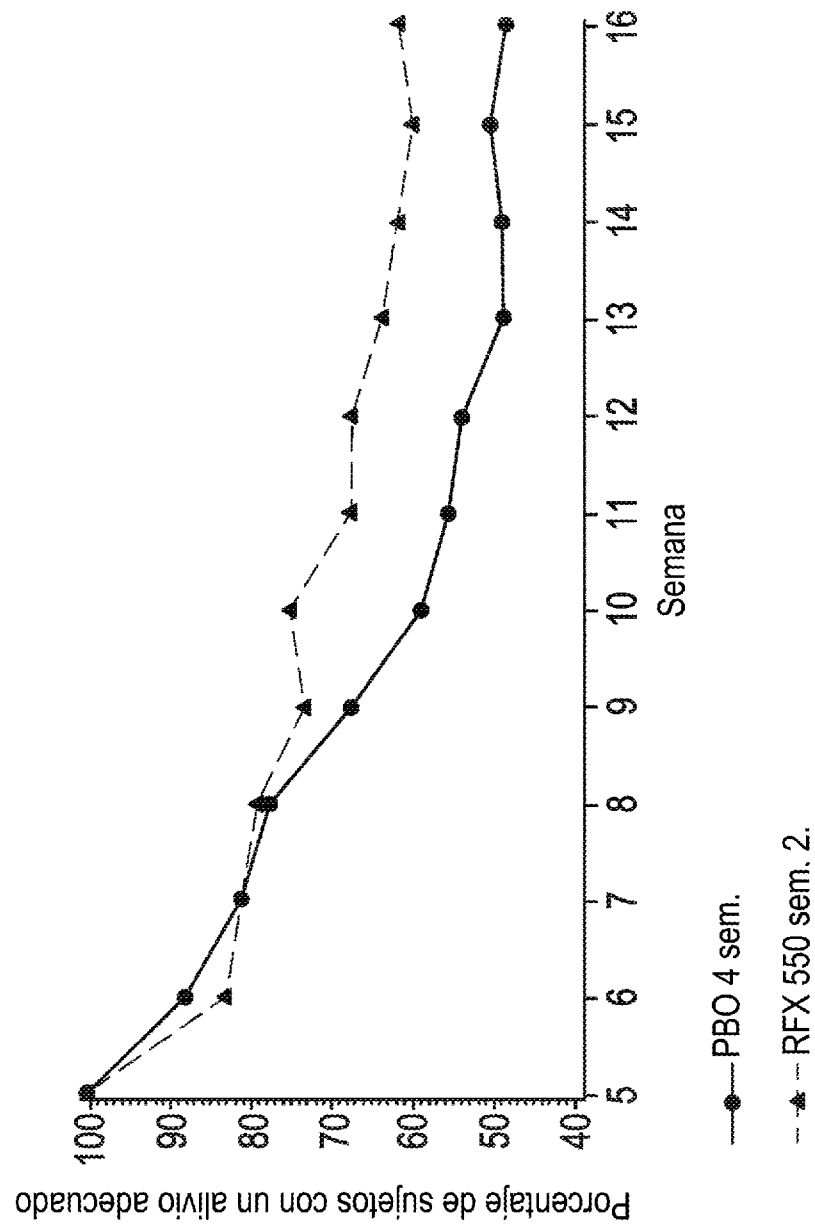


Figura 2

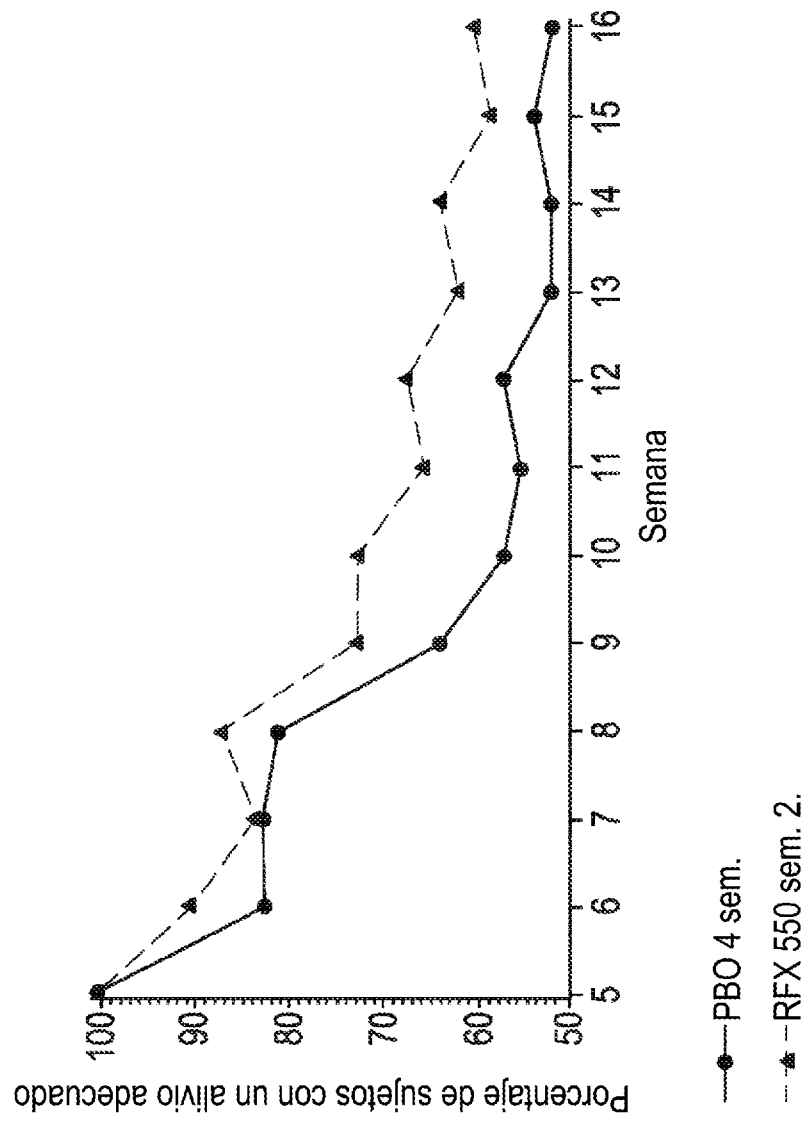


Figura 3

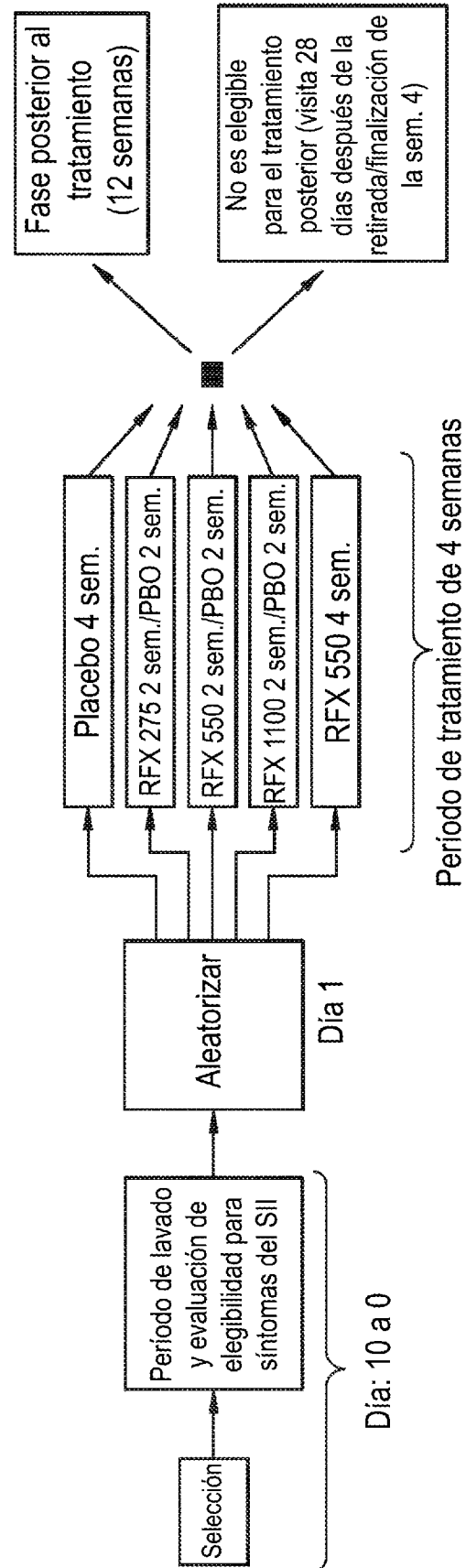


Figura 4

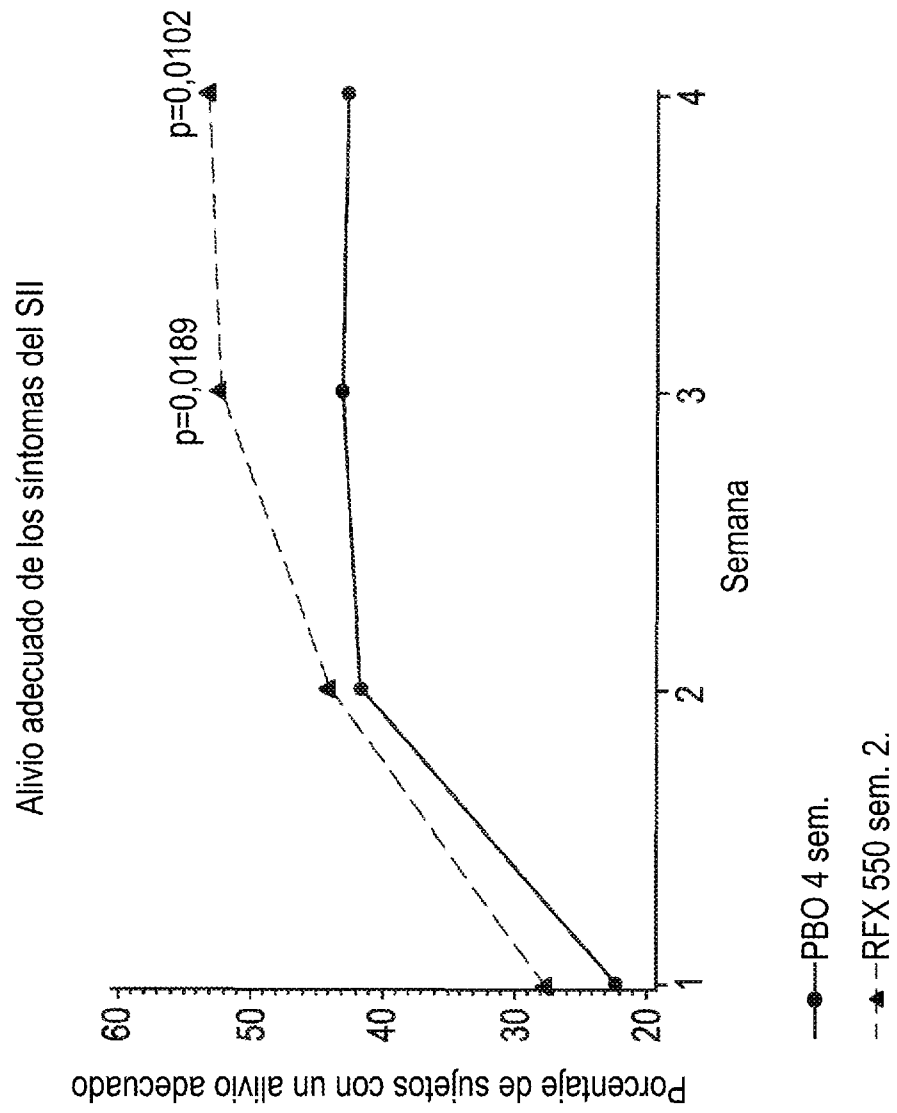


Figura 5

Alivio adecuado de los síntomas del SII

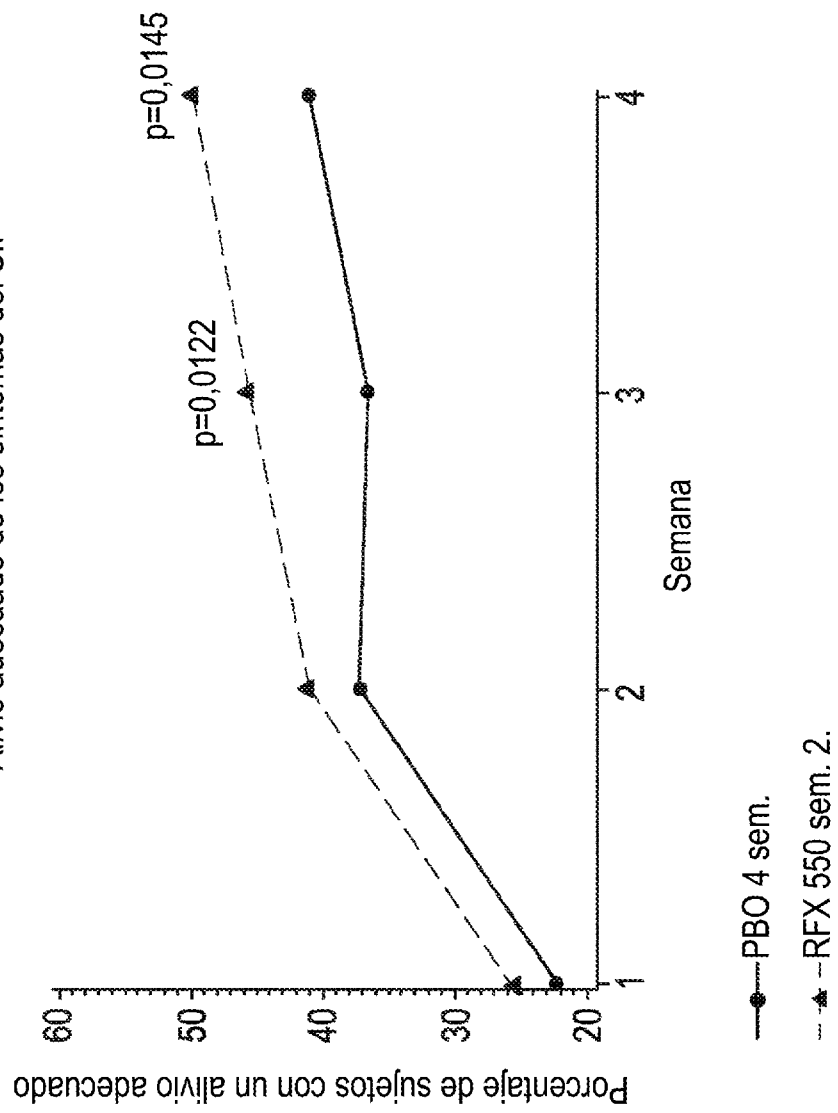
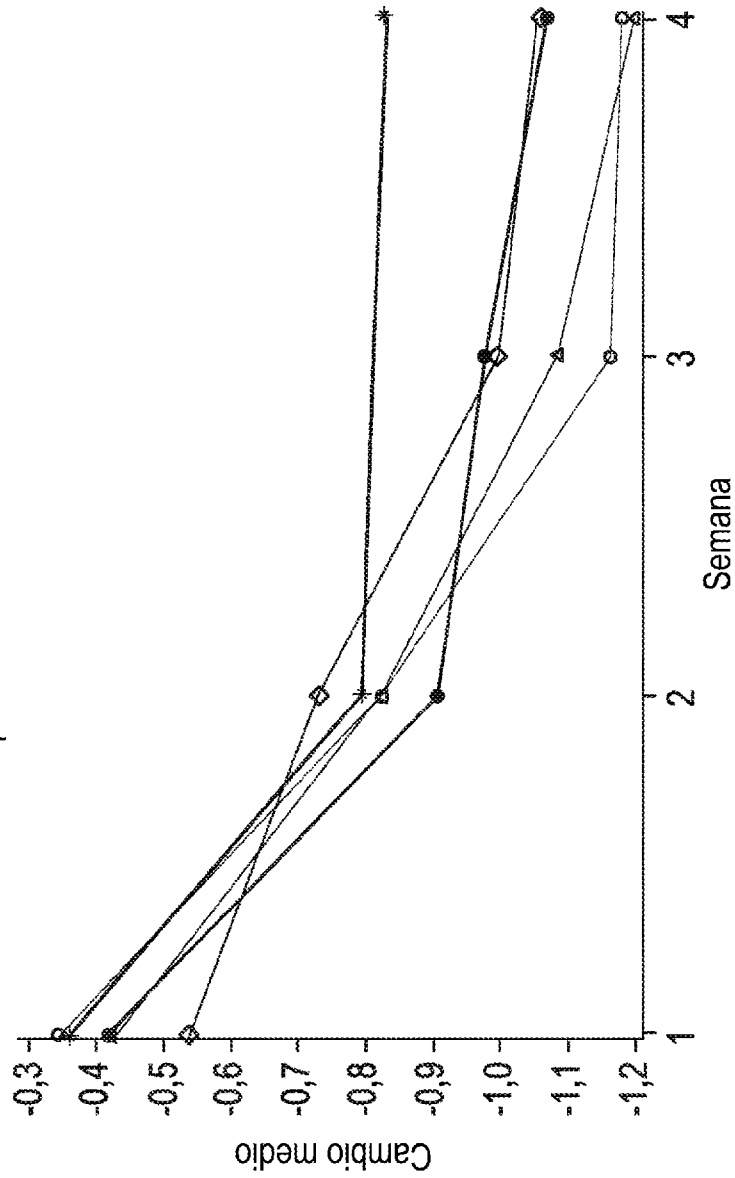


Figura 6

Cambio con respecto al valor de referencia en la hinchazón



- PBO 4 sem.
- RFX 1100 2 sem.
- ◇— RFX 275 2 sem.
- △— RFX 550 2 sem.
- *— RFX 550 4 sem.

Figura 7
Criterio de valoración primario
SGA SII semanas 3 a 6 (PEP)

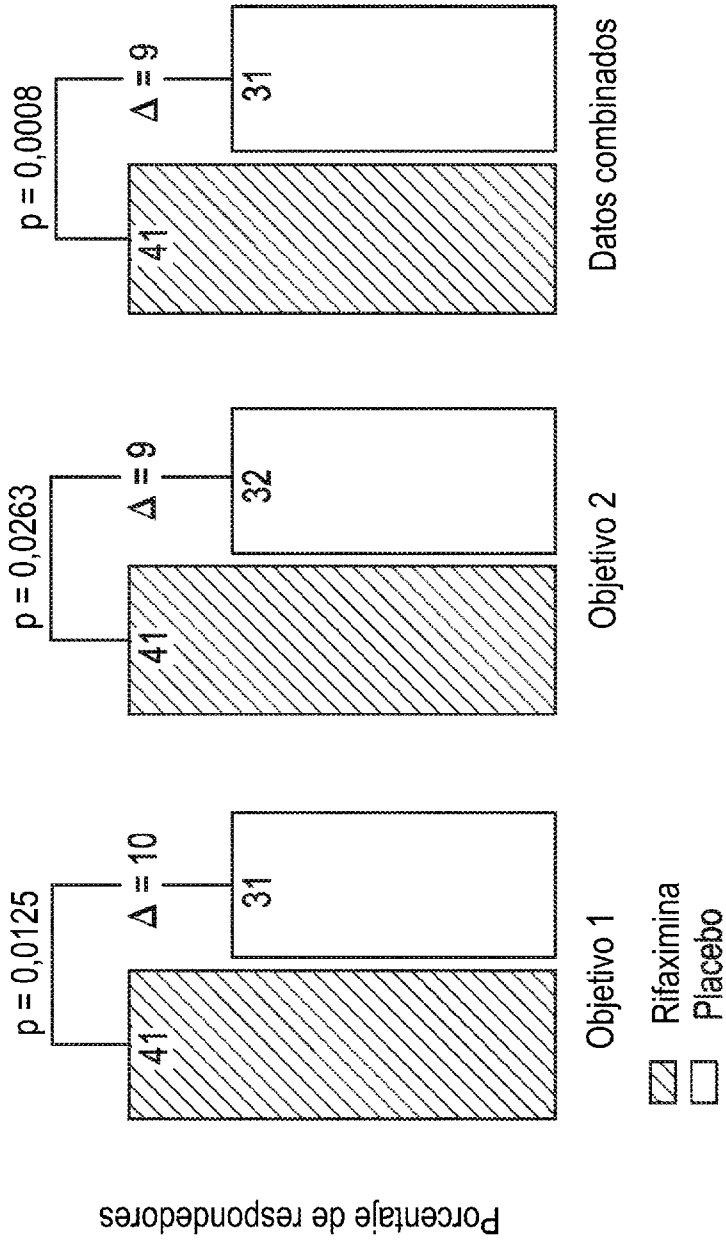


Figura 8

Criterio de valoración secundario clave:
Hinchazón por SII semanas 3 a 6 (PEP)

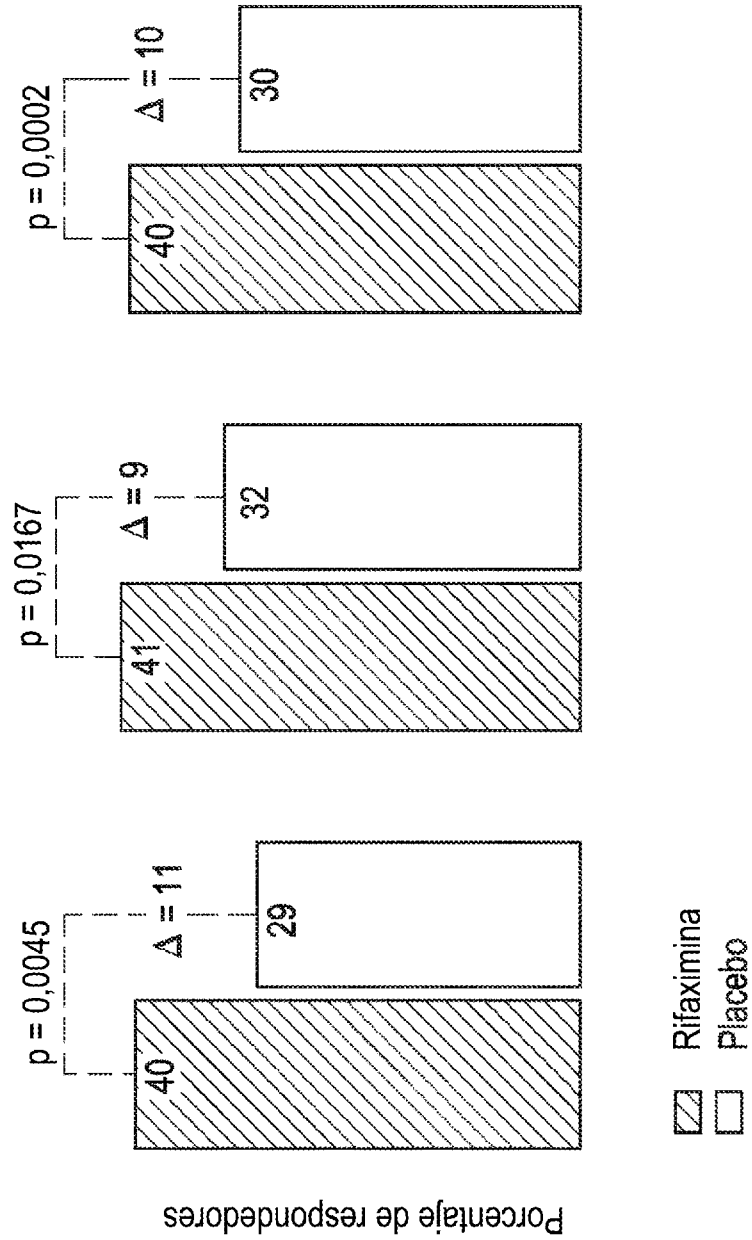


Figura 9

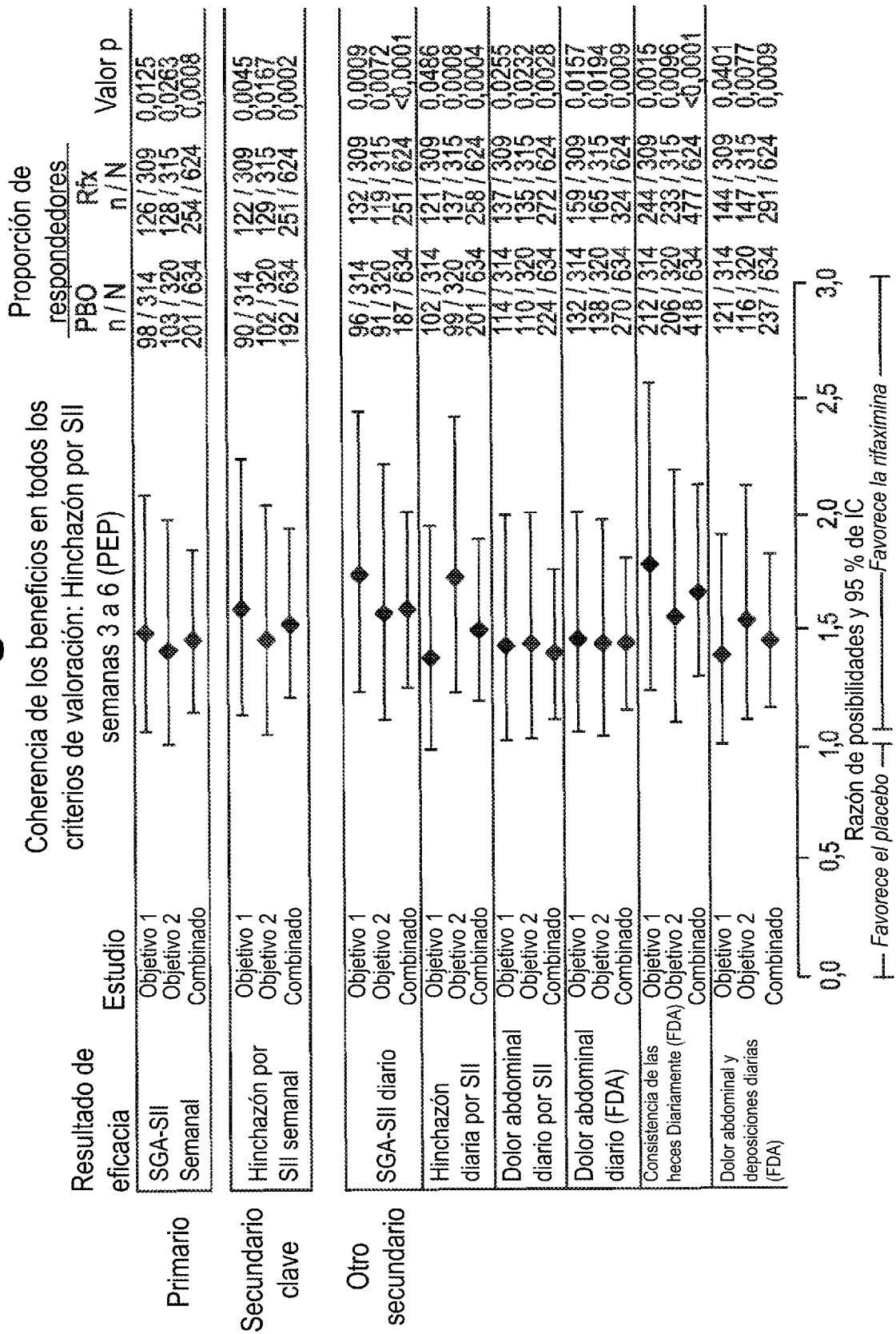


Figura 10

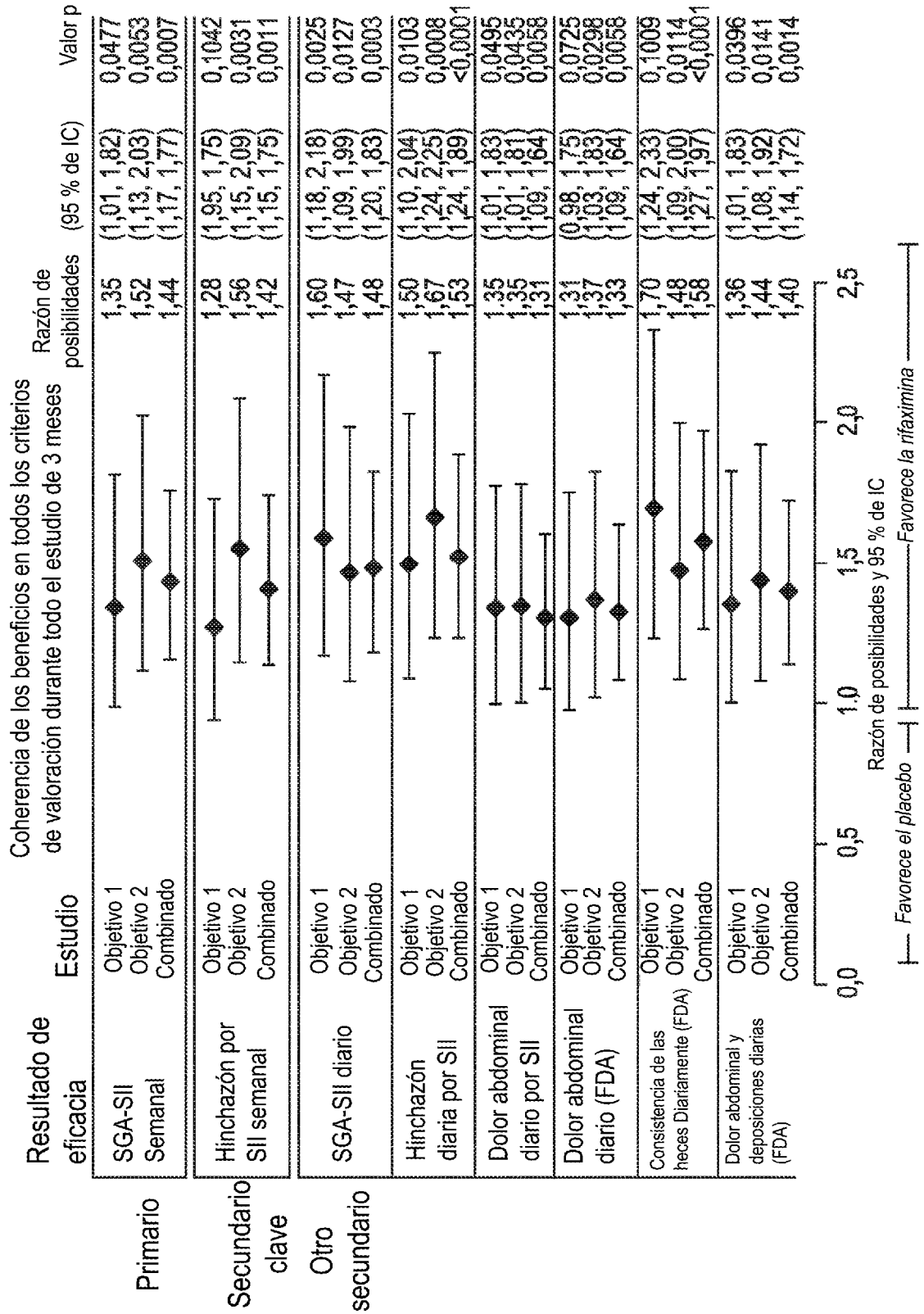


Figura 11

Impacto de la rifaximina en el alivio de los síntomas del SII en el primer mes

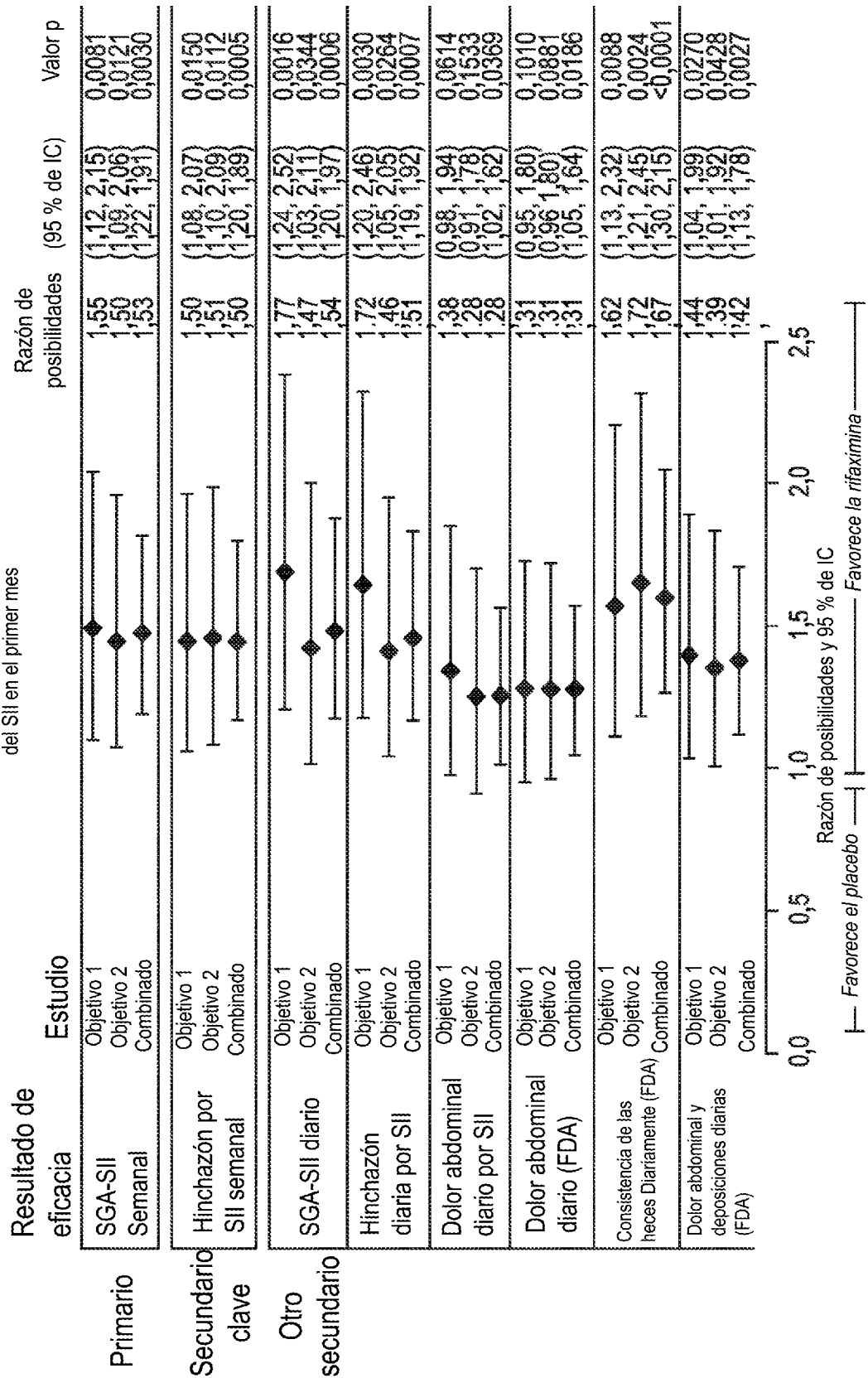


Figura 12

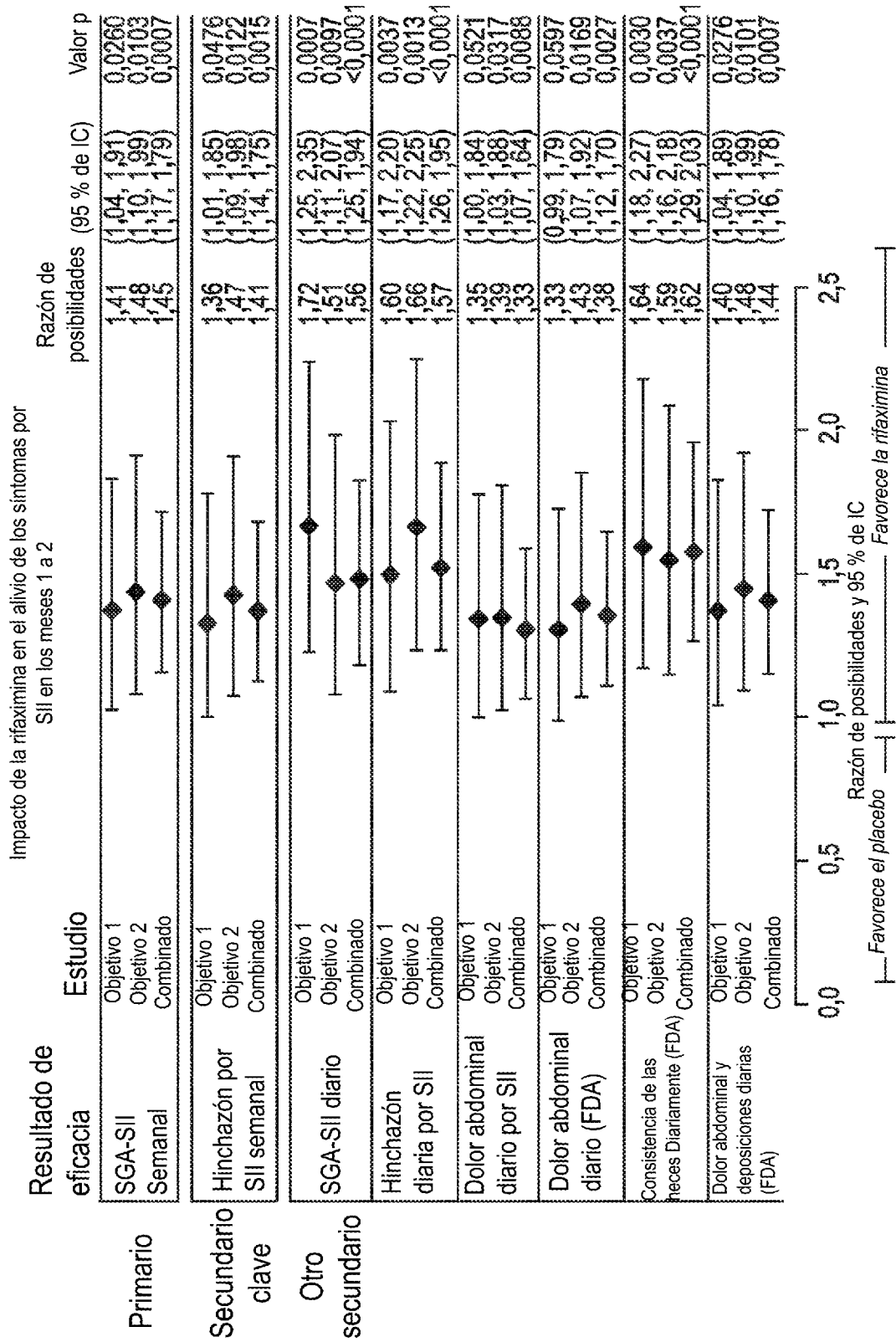


Figura 13

Cambio en los síntomas diarios del SII por SGA con respecto al valor de referencia en las semanas 1 a 12

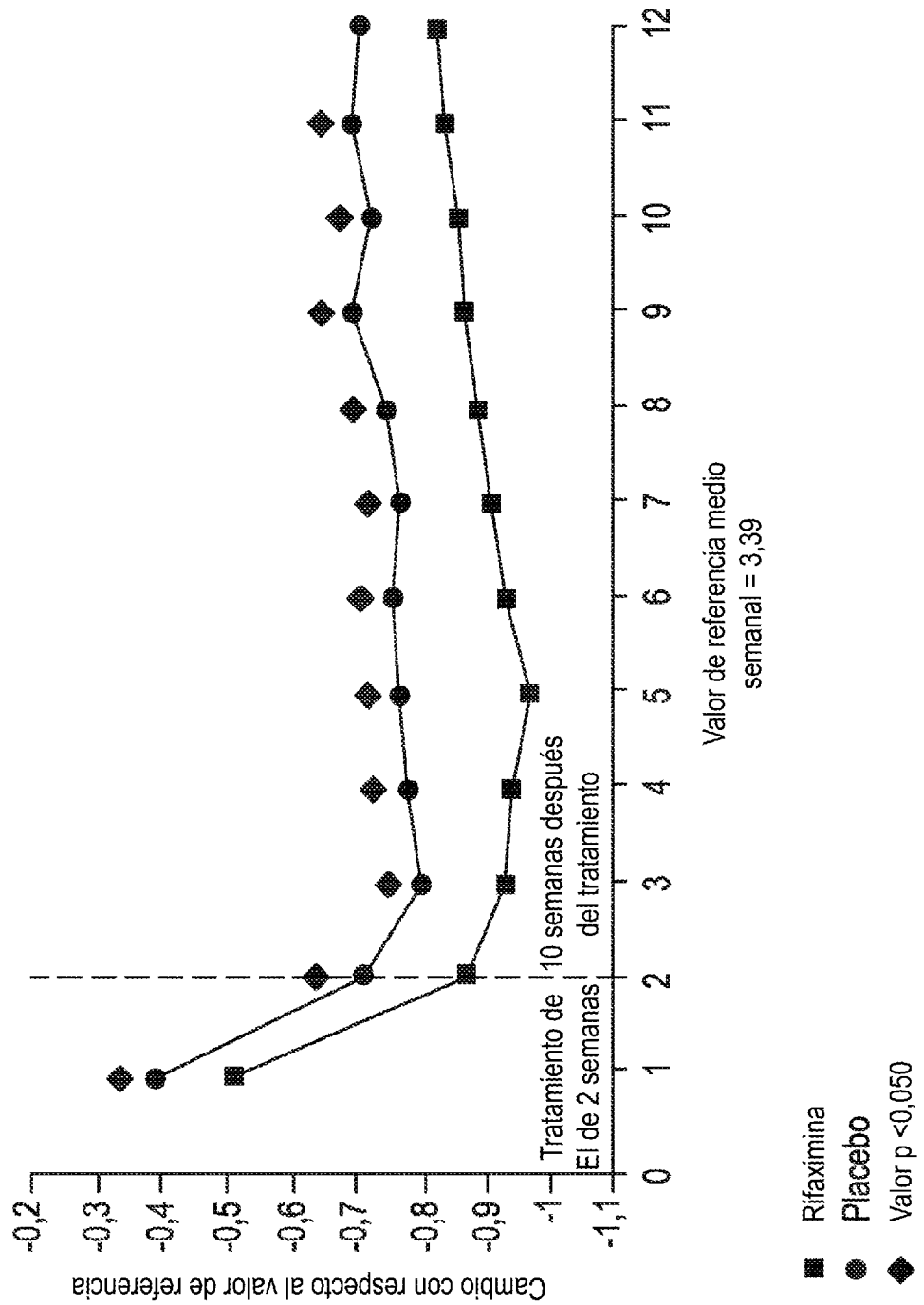
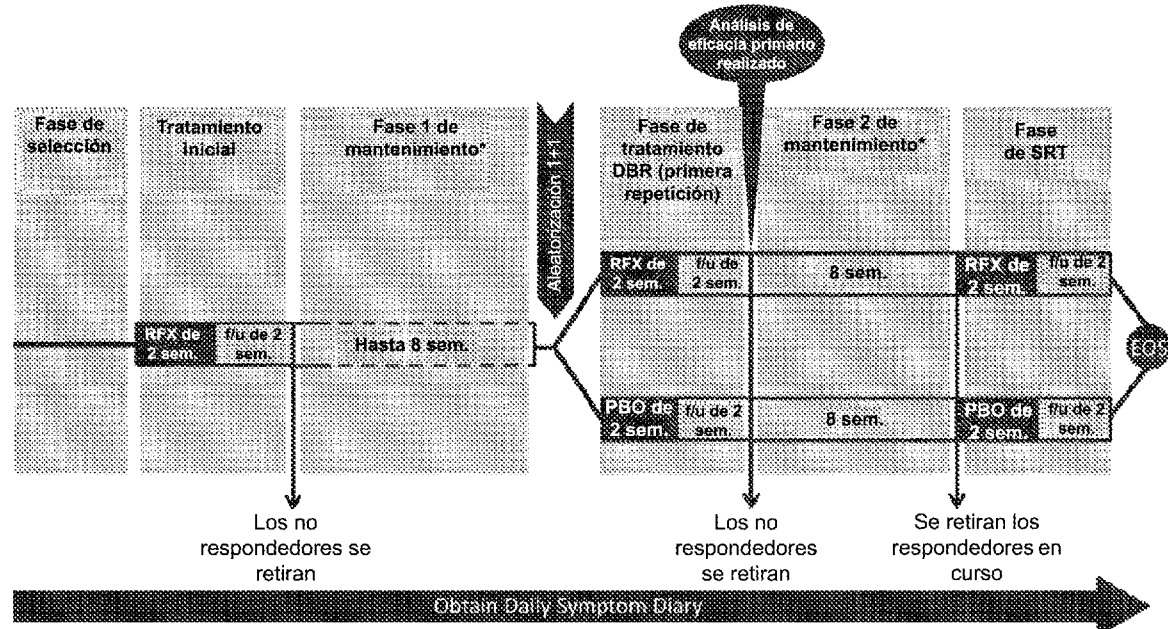


Figura 14 Diseño propuesto para un estudio de tratamiento repetido



Abreviaturas: RFX = rifaximina; PBO = placebo; f/u = seguimiento; DBR = Doble ciego, aleatorizado; SRT = segunda repetición del tratamiento; y EOS = finalización del estudio.

*Durante las fases de mantenimiento, los sujetos con recurrencia entran en las fases de tratamiento repetido:

- Fase 1 de mantenimiento: Los sujetos que no cumplan con los criterios de recurrencia al final de la fase de mantenimiento de 8 semanas podrán continuar hasta 12 semanas adicionales hasta que experimenten una recurrencia; o hasta que se complete la inscripción en la fase DBR (tratamiento repetido).

- Fase 2 de mantenimiento: Los sujetos que no cumplan con los criterios de recurrencia al final de las 8 semanas se retirarán del estudio.

La exposición sistémica a la rifaximina es significativamente menor que la de otros antibióticos utilizados en el SII/SIBO

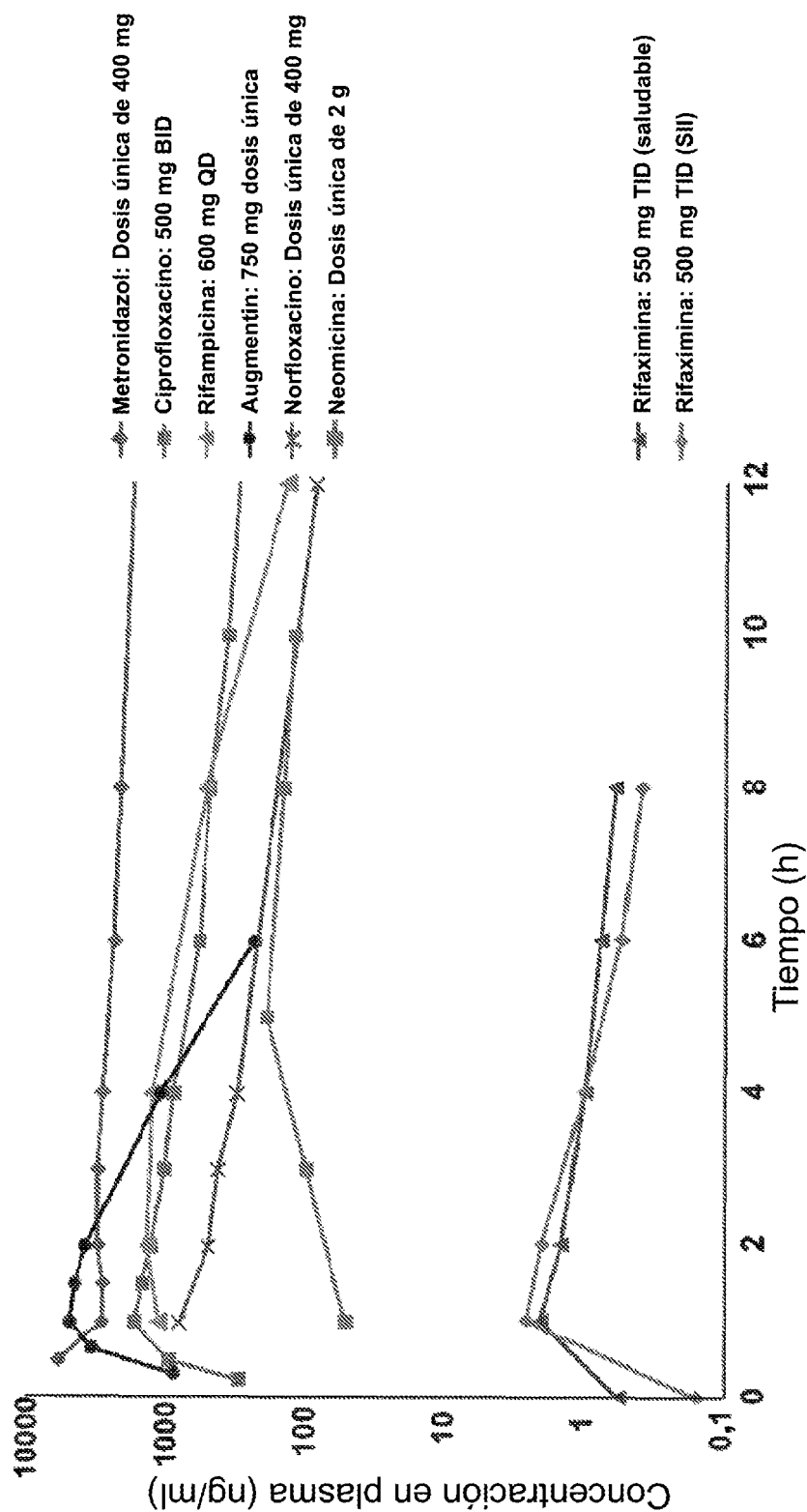
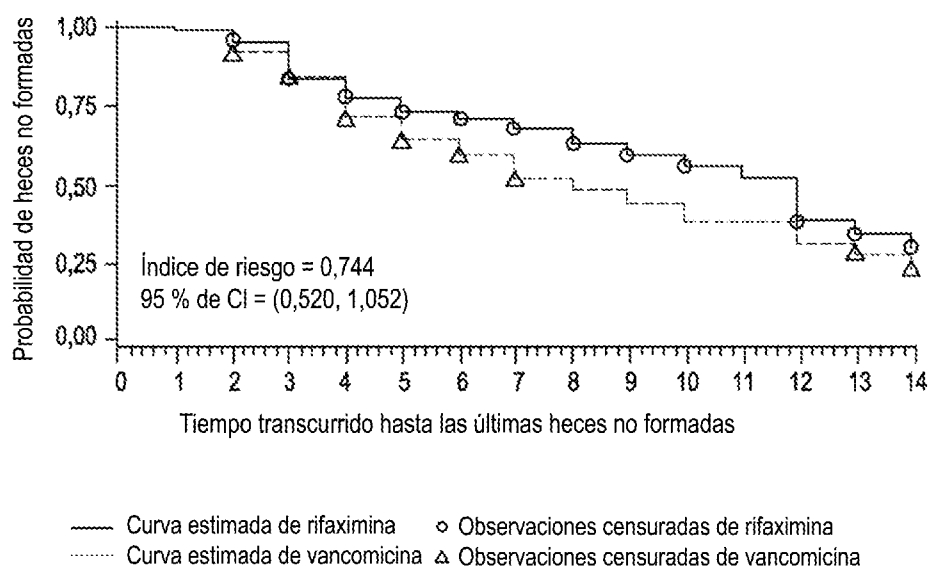


Figura 15

Figura 16

Salix Pharmaceuticals, Inc.
Producto: RFCL3001

Página 1 de 1



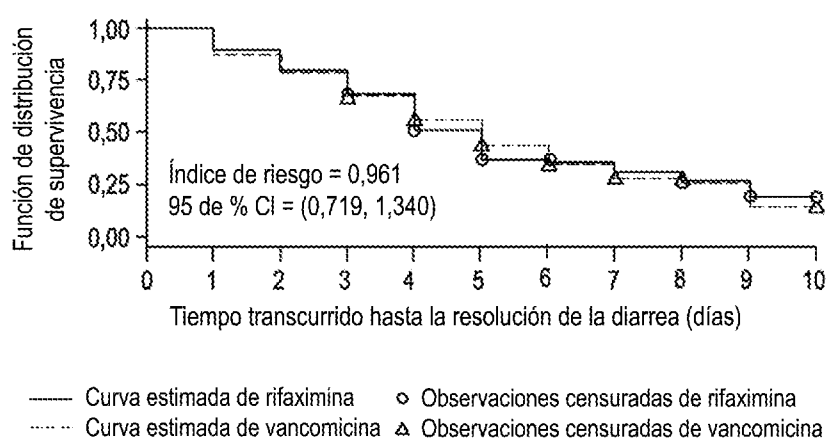
Nota: La estimación del índice de riesgo (rifaximina en comparación con vancomicina) se obtiene del modelo de riesgos proporcionales de Cox con efecto para el tratamiento, estratificado por centro de análisis. Intervalo de confianza y valor p basados en las estadísticas de Wald. La rifaximina se considera no inferior a la vancomicina si el límite inferior del IC unilateral del 97,5 % del índice de riesgo de la rifaximina en comparación con la vancomicina excede 0,67.

Programa: F_LIFETEST_sax Run02OCT2011_1808 DatasetEFFICACYCreated08SEP11001714

Figura 17

Salix Pharmaceuticals, Inc.
Producto: RFCL3001

Página 1 de 1



Nota: La estimación del índice de riesgo (rifaximina en comparación con vancomicina) se obtiene del modelo de riesgos proporcionales de Cox con efecto para el tratamiento, estratificado por centro de análisis. Intervalo de confianza y valor p basados en las estadísticas de Wald. La rifaximina se considera no inferior a la vancomicina si el límite inferior del IC unilateral del 97,5 % del índice de riesgo de la rifaximina en comparación con la vancomicina excede 0,67.

Proyecto: F_LIFETEST_sax Run13SEP2011 1158DatasetEFFICACYCreated 08SEP11091714

Figura 18

**Número promedio de deposiciones no formadas durante
el período de tratamiento por día de estudio**

