

Rx	Không gặp	Hiếm gặp	Không thường gặp	Thường gặp	MedDRA phân loại thước lệ cơ quan
Để xa tầm tay trẻ em Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC Mỗi viên nén bao phim chứa: Thành phần hoạt chất: Rifaximin 550 mg. Thành phần tá dược: cellulose vi tinh thể, polyvinylpyrrolidone K-30, vitamin C, bột talc siêu trắng, magnesi stearat, colloidal silicon dioxid, tinh bột natri glycolat, croscarmellose natri, instacoat universal A05R00959. DẠNG BẢO CHẾ Viên nén bao phim màu cam, hình thuôn dài. Chỉ ĐỊNH Điều trị hội chứng ruột kích thích với tiêu chảy (IBS-D) ở người lớn. Giảm tái phát bệnh não gan ở những bệnh nhân ≥ 18 tuổi. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG Liều lượng Hội chứng ruột kích thích với tiêu chảy: Liều khuyến cáo của REXIF -550 uống 1 viên/lần, ngày 3 lần trong 14 ngày. Bệnh nhân có triệu chứng tái phát có thể tiếp tục điều trị gấp đôi thời gian với phác đồ liều điều trị tương tự. Bệnh não gan: Liều khuyến cáo của REXIF - 550 uống 1 viên/lần x 2 lần/ngày. Trẻ em Tính an toàn và hiệu quả của Rifaximin 550 mg ở trẻ em (dưới 18 tuổi) chưa được thiết lập. Người cao tuổi Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi vì các dữ liệu an toàn và hiệu quả của Rifaximin 550 mg cho thấy không có sự khác biệt giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi. Suy gan Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan. Suy thận Không có dữ liệu về việc thay đổi liều ở bệnh nhân suy thận, cần thận trọng khi dùng ở bệnh nhân suy thận. Cách dùng Dùng đường uống, uống với nước cùng hoặc không cùng với thức ăn. CHỐNG CHỈ ĐỊNH Quá mẫn với rifaximin, dẫn xuất của rifamycin hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc. Các trường hợp tắc ruột. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC Sử dụng ở trẻ em Mức độ an toàn và hiệu quả của rifaximin để ngăn ngừa bệnh não gan tái phát chưa được thiết lập ở bệnh nhân dưới 18 tuổi. Sử dụng ở người già Trong nghiên cứu có kiểm soát sử dụng rifaximin ở bệnh nhân bệnh não gan, 19,4% bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên, trong khi 2,3% bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên. Không có sự khác biệt về mức độ an toàn và hiệu quả được ghi nhận giữa những đối tượng này và những người trẻ hơn, và những kinh nghiệm trên lâm sàng đã báo cáo chưa xác định sự khác biệt trong đáp ứng giữa người già và người trẻ tuổi nhưng không loại trừ tăng sự nhạy cảm ở một số người già. Tiêu chảy do Clostridium difficile Tiêu chảy do <i>Clostridium difficile</i> đã được báo cáo khi sử dụng hầu hết các kháng sinh bao gồm cả rifaximin, mức độ có thể thay đổi từ tiêu chảy nhẹ đến tử vong. Điều trị bằng thuốc kháng sinh làm thay đổi hệ vi khuẩn đường ruột và có thể dẫn tới sự sinh sôi quá mức của <i>C. difficile</i>. <i>C. difficile</i> sản sinh độc tố A và B góp phần gây tiêu chảy do <i>C. difficile</i>. Các chủng <i>C. difficile</i> sản sinh độc tố quá mức gây gia tăng bệnh tật hoặc tử vong do những bệnh nhiễm khuẩn này có thể dai dẳng khi điều trị bằng thuốc kháng sinh và có thể cần phải cắt ruột. Tiêu chảy do <i>Clostridium difficile</i> nên được xem xét ở tất cả bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi sử dụng thuốc kháng sinh. Cần ghi nhận tiền sử dùng thuốc do tiêu chảy bởi <i>C. difficile</i> đã được báo cáo xuất hiện trên 2 tháng sau khi dùng các thuốc kháng sinh. Nếu nghi ngờ hoặc chắc chắn tiêu chảy do <i>C. difficile</i>, nên ngừng sử dụng kháng sinh đang sử dụng mà kháng sinh đó không có tác dụng kháng <i>C. difficile</i>. Cần truyền dịch và chất điện giải thích hợp, bổ sung protein, điều trị bằng kháng sinh kháng <i>C. difficile</i> và đánh giá khả năng phẫu thuật theo chỉ định lâm sàng. Suy thận Không có dữ liệu lâm sàng nào về việc sử dụng rifaximin ở những bệnh nhân suy thận. Bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C) Tăng phơi nhiễm toàn thân ở bệnh nhân suy gan. Thử nghiệm lâm sàng giới hạn ở những bệnh nhân có điểm MELD < 25. Do đó, cần cân trọng khi dùng rifaximin ở những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C). Phát triển vi khuẩn kháng thuốc Phát triển các chủng vi khuẩn kháng thuốc kể cả <i>Staphylococcus aureus</i> nếu bệnh nhân phơi nhiễm với rifaximin lâu dài. Những chủng kháng rifaximin cũng đề kháng với rifampicin. Do đó, không khuyến cáo sử dụng rifaximin ở những bệnh nhân ít có nguy cơ bị phát triển bệnh não gan giai đoạn muộn hoặc những bệnh nhân có đáp ứng tốt với thuốc thay thế.					

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Ảnh hưởng lên khả năng sinh sản

Không có ảnh hưởng lên khả năng sinh sản ở chuột cống khi điều trị bằng rifaximin ở uống liều lên đến 300 mg/kg/ngày (khoảng 2,5 lần liều tối đa khuyến cáo ở người dựa trên diện tích bề mặt cơ thể)

Sử dụng ở phụ nữ có thai

Phụ nữ có thai nhóm B1

Nghiên cứu tiền lâm sàng của thuốc rifaximin/chất chuyển hoá qua nhau thai chưa được thực hiện. Chưa có bằng chứng về quái thai ở chuột hoặc thỏ mang thai được điều trị bằng rifaximin ở liều tương ứng lên đến 300 và 1000 mg/kg/ngày trong suốt thời kỳ hình thành cơ quan của thai nhi. Liều ở chuột gấp 2,5 lần liều tối đa khuyến cáo ở người dựa trên diện tích bề mặt. So sánh với phơi nhiễm lâm sàng (AUC huyết tương) ở liều tối đa khuyến cáo trên người, phơi nhiễm ở thỏ tăng nhẹ so với người tình nguyện khoẻ mạnh nhưng ít hơn bệnh nhân suy gan. Do ảnh hưởng trên hệ vi sinh vật đường ruột, hiệu quả của thuốc tránh thai đường uống có thể giảm sau khi dùng rifaximin. Tuy nhiên, những tương tác này chưa được báo cáo phổ biến. Nên dùng biện pháp tránh thai bổ sung, đặc biệt là khi hàm lượng estrogen dưới 50 µg.

Sử dụng ở phụ nữ cho con bú

Chưa biết rifaximin/chất chuyển hoá của nó có bài tiết vào sữa người hay không. Nguy cơ trên trẻ chưa được loại trừ. Nên quyết định ngừng cho trẻ bú sữa hoặc ngừng rifaximin tùy theo lợi ích của việc cho trẻ bú sữa so với lợi ích của việc điều trị đối với người mẹ.

Dùng rifaximin đường uống ở liều đến 300 mg/kg/ngày (khoảng 2,5 lần liều tối đa khuyến cáo ở người tùy theo diện tích bề mặt cơ thể) ở chuột cống từ giai đoạn sớm của thai kỳ đến khi trẻ cai sữa không cho thấy có tác dụng không mong muốn nào trên thai hoặc quá trình sinh, hoặc khả năng sống của thai, sự phát triển và khả năng sinh sản của trẻ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chóng mặt đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng. Tuy nhiên, rifaximin có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Do hấp thu không đáng kể từ đường tiêu hoá sau khi uống rifaximin nên nguy cơ tương tác thuốc toàn thân thấp. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy rifaximin không ức chế các isozym cytochrom P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và CYP3A4 ở nồng độ lên đến 200 ng/mL (ít nhất 10 lần C_{max} lâm sàng). Rifaximin không ức chế những enzym này khi dùng trên lâm sàng.

Trong nghiên cứu *in vitro* gợi ý rifaximin gây cảm ứng CYP3A4, nhưng ở những bệnh nhân có chức năng gan bình thường, rifaximin ở liều khuyến cáo không gây cảm ứng CYP3A4. Hiện chưa biết rifaximin có ảnh hưởng đáng kể lên được động học của những cơ chất của CYP3A4 dùng đồng thời với rifaximin ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan có sự gia tăng nồng độ rifaximin hay không.

Do ảnh hưởng trên hệ vi sinh vật đường ruột, hiệu quả của thuốc tránh thai estrogen dùng đường uống có thể giảm sau khi dùng rifaximin. Tuy nhiên, khuyến cáo dùng thuốc tránh thai bổ sung, đặc biệt là khi hàm lượng estrogen dưới 50 mg.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các phản ứng bất lợi quan sát được trong nghiên cứu có đối chứng với giả dược RFHE3001, nghiên cứu dài hạn RFHE3002 và kinh nghiệm sau khi sản phẩm lưu hành trên thị trường, được liệt kê bởi MedDRA theo hệ cơ quan và tần suất gặp.

Loại tần suất được quy ước như sau:

Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); không thường gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), không biết (tần suất không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn).

Trong mỗi nhóm tần số, phản ứng phụ được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 1: Tác dụng phụ được liệt kê bởi MedDRA theo hệ cơ quan và tần suất gặp.

MedDRA phân loại theo hệ cơ quan	Thường gặp	Không thường gặp	Hiếm gặp	Không biết
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Nhiễm Clostridium, nhiễm trùng đường tiết niệu, Candida	Viêm phổi, viêm mô liên kết dưới da, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm mũi	
Rối loạn về máu và hệ bạch huyết		Thiếu máu		Giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch				Phản ứng phản vệ, phù mạch, quá mẫn
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Biếng ăn, tăng kali máu	Mất nước	
Rối loạn tâm thần	Trầm cảm	Tình trạng lú lẫn, lo âu, mất ngủ		
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt, nhức đầu	Rối loạn cân bằng, mất trí nhớ, co giật, rối loạn sự chú ý, giảm cảm giác, suy giảm trí nhớ		
Rối loạn mạch máu		Bốc hỏa	Tăng huyết áp, hạ huyết áp	Ngất xỉu
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Khó thở	Tràn dịch màng phổi	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng trên, đầy bụng, tiêu chảy, buồn nôn, ợ mửa, cổ trướng	Đau bụng, giãn tĩnh mạch thực quản xuất huyết, khô miệng, khó chịu dạ dày	Táo bón	
Rối loạn gan mật				Xét nghiệm bất thường chức năng gan
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban, ngứa			Viêm da
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Co thắt cơ, đau khớp	Chứng nhứt gân	Đau lưng	
Rối loạn thận và tiết niệu		Khó tiểu, tiểu gắt	Protein niệu	
Các rối loạn toàn thân và tại chỗ	Phù ngoại biên	Phù, sốt	Suy nhược	
Điều tra				Bất thường về chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR)
Trấn thương, ngộ độc và biến chứng về hành động		Ngã	Vết bầm tím, đau khi thao tác	

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Chưa có thông tin về điều trị đặc hiệu cho quá liều rifaximin.

Trong nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân bị tiêu chảy khi du lịch đã dùng nạp với liều lên đến 1800 mg/ngày mà không gây bất cứ triệu chứng lâm sàng nào. Ngay cả những bệnh nhân/đối tượng có hệ vi khuẩn đường ruột bình thường, dùng liều rifaximin 2400 mg/ngày trong 7 ngày không gây bất cứ triệu chứng lâm sàng do liều cao.

Trong các trường hợp quá liều, khuyến cáo điều trị theo triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác dụng

Rifaximin là một kháng sinh có tác dụng tại chỗ được bán tổng hợp dựa trên rifamycin SV.

Rifaximin tác dụng bằng cách gắn vào tiểu đơn vị beta của RNA polymerase phụ thuộc DNA của vi khuẩn dẫn đến ức chế sự tổng hợp RNA vi khuẩn.

Rifaximin có phổ kháng khuẩn rộng kháng lại hầu hết các vi khuẩn Gram dương và Gram âm, hiếu khí và kỵ khí gây nhiễm khuẩn ruột.

Do thuốc được hấp thu rất kém từ đường ruột, rifaximin có tác dụng tại chỗ ở ruột và không có tác dụng chống lại các tác nhân gây bệnh xâm lấn ngay cả những vi khuẩn nhạy cảm trên *in vitro*.

Trong điều trị ngăn ngừa tái phát bệnh não gan, rifaximin được cho là có tác dụng trên hệ vi khuẩn đường ruột.

Cơ chế đề kháng

Sự phát triển đề kháng với rifaximin chủ yếu là do sự hồi phục nhiễm sắc thể, một bước thay đổi trong gen *rpoB* mã hóa RNA polymerase của vi khuẩn.

Các nghiên cứu lâm sàng nghiên cứu những thay đổi trong tính nhạy cảm của hệ vi khuẩn đường ruột của những bệnh nhân bị tiêu chảy khi đi du lịch đã không thể phát hiện ra sự xuất hiện của vi khuẩn Gram dương kháng thuốc (ví dụ như *enterococci*) và Gram âm (*E. coli*) trong ba ngày điều trị với rifaximin.

Sự phát triển đề kháng trong hệ vi khuẩn đường ruột bình thường đã được điều tra lặp đi lặp lại, liều cao rifaximin ở người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân viêm ruột. Chúng kháng với rifaximin phát triển, nhưng không ổn định và không cư trú ở đường tiêu hóa hoặc thay thế chủng rifaximin nhạy cảm. Khi ngừng điều trị chúng kháng thuốc đã nhanh chóng biến mất. Dữ liệu thực nghiệm và lâm sàng gợi ý rằng điều trị bằng rifaximin trên bệnh nhân ẩn chứa các chủng *Mycobacterium tuberculosis* hay *Neisseria meningitidis* sẽ không chọn đề kháng với rifampicin.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Những nghiên cứu dược động học trên chuột cống, chó và người xác định rằng sau khi uống rifaximin ở dạng đồng hình α hầu như không được hấp thu (ít hơn 1%). Sau khi sử dụng rifaximin 550 mg đơn liều và đa liều ở người khỏe mạnh, thời gian trung bình để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là khoảng 1 giờ. Thông số dược động học (PK) thay đổi nhiều và tỷ lệ tích lũy trên AUC là 1,37.

Sau khi dùng liều rifaximin lặp lại ở người tình nguyện khỏe mạnh và những bệnh nhân tổn thương niêm mạc ruột (bệnh viêm ruột), nồng độ rifaximin trong huyết tương không đáng kể (dưới 10 ng/ml). Một sự gia tăng hấp thu rifaximin toàn thân không tương quan về mặt lâm sàng đã được ghi nhận khi dùng rifaximin trong vòng 30 phút sau bữa ăn nhiều chất béo. Ở những bệnh nhân bệnh não gan, nồng độ đỉnh của rifaximin trong huyết tương trung bình đạt 13,5 ng/ml sau khi dùng rifaximin 800 mg 3 lần/ngày trong 7 ngày. Lượng thuốc tìm được sau 7 ngày dưới 0,1% liều dùng. Thông số dược động học của bệnh nhân có tiền sử bệnh não gan được đánh giá sau khi dùng rifaximin 550 mg 2 lần/ngày. Thông số dược động học thay đổi lớn và phơi nhiễm rifaximin trung bình (AUC_τ) ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh não gan (147 ng.giờ/ml) cao hơn khoảng 12 lần so với những người tình nguyện khỏe mạnh sau khi dùng phác đồ với liều tương tự (12,3 ng.giờ/ml). Khi thông số dược động học được phân tích dựa trên phân loại Child-Pugh A và B, AUC_τ trung bình cao hơn tương ứng 10 lần và 13 lần so với những đối tượng khỏe mạnh.

Phân bố

Rifaximin gắn trung bình với protein huyết tương ở người. *In vivo*, tỷ lệ gắn protein trung bình là 67,5% ở những đối tượng khỏe mạnh và 62% ở những bệnh nhân suy gan khi dùng rifaximin 550 mg

Chuyển hoá

Nghiên cứu cân bằng khối thực hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh gợi ý lượng rifaximin đã hấp thu được trải qua quá trình chuyển hoá với lượng đào thải qua thận tối thiểu ở dạng thuốc không đổi. Enzym chịu trách nhiệm chính để chuyển hoá rifaximin chưa được biết rõ.

Đào thải

Rifaximin hầu như được đào thải qua phân.

Trong một nghiên cứu cân bằng khối, sau khi uống 400 mg rifaximin gắn C14 ở người tình nguyện khỏe mạnh, trong tổng số 96,94% thuốc tìm lại được, 96,62% thuốc gắn phóng xạ được tìm lại trong phân chủ yếu ở dạng thuốc không đổi và 0,32% thuốc được tìm lại trong nước tiểu hầu hết là chất chuyển hoá với 0,03% ở dạng thuốc không biến đổi. Rifaximin chiếm 18% hoạt tính phóng xạ trong huyết tương.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Bảo quản nơi khô mát dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Nhà sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

ATRA PHARMACEUTICALS LIMITED

Plot No. H-19, M.I.D.C., Waluj, Aurangabad – 431 133,

Maharashtra State, Ấn Độ.