



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



RIFACINCO

(Rifaximin.....200 mg)

Tên thuốc

RIFACINCO

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Đề xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Rifaximin 200 mg

Tá dược viên nhân: Microcrystallin cellulose, sodium starch glycolat, colloidal silicon dioxid, talc, glyceryl distearat, hypromellose (E15).

Tá dược màng bao: Hypromellose (E6), hypromellose (E15), polyethylen glycol (6000), edetat disodium, talc, titanium dioxid, iron oxid red.

Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Viên nén bao phim hình tròn, màu hồng nhạt, hai mặt lõm, cạnh và thành viên lành lặn.

Chỉ định

Điều trị tiêu chảy du lịch do các chủng *Escherichia coli* không xâm nhập ở người lớn và bệnh nhi từ 12 tuổi trở lên.

Hạn chế sử dụng: không nên được sử dụng ở những bệnh nhân bị tiêu chảy phức tạp do sốt hoặc có máu trong phân hoặc tiêu chảy do mầm bệnh khác ngoài *Escherichia coli*.

Cách dùng, liều dùng

Liều dùng

Dùng 200 mg (1 viên) mỗi 8 giờ trong 3 ngày (tổng cộng 9 liều).

Rifaximin không được dùng quá 3 ngày ngay cả khi các triệu chứng vẫn tiếp diễn và không được dùng đợt điều trị thứ hai (xem mục “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Rifaximin có thể được dùng cùng hoặc không với thức ăn.

Trẻ em

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em (dưới 18 tuổi).

Người già

Không cần hiệu chỉnh liều lượng vì dữ liệu an toàn và hiệu quả của thuốc cho thấy không có sự khác biệt giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi.

Suy gan

Không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan (xem mục “Đặc tính dược động học”).

Suy thận

Mặc dù không dự đoán trước được sự thay đổi về liều lượng, nhưng cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy thận (xem mục “Đặc tính dược động học”).

Cách dùng

Uống với một cốc nước.

Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất, bất kỳ thuốc nào thuộc nhóm rifamycin (ví dụ: rifampicin hoặc rifabutin) hoặc bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong mục “Thành phần công thức thuốc” (Phản ứng quá mẫn đã bao gồm viêm da tróc vảy, rối loạn thần kinh, mạch phù và sốc phản vệ).

Các trường hợp tắc ruột.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Dữ liệu lâm sàng cho thấy rifaximin không có tác dụng điều trị tiêu chảy du lịch do các tác nhân gây bệnh xâm nhập đường ruột như *Campylobacter jejuni*, *Salmonella spp.* và *Shigella*, là những vi khuẩn thường gây tiêu chảy giống bệnh kiết lỵ, đặc trưng bởi sốt, có máu trong phân và đi đại tiện nhiều lần.

Nếu các triệu chứng nặng hơn, nên ngừng điều trị bằng rifaximin.

Nếu các triệu chứng vẫn chưa hết sau 3 ngày điều trị, hoặc tái phát ngay sau đó, không nên dùng đợt thứ hai của rifaximin.

Tiêu chảy liên quan đến *clostridium difficile* (CDAD) đã được báo cáo khi sử dụng hầu hết các kháng sinh, bao gồm rifaximin. Không thể loại trừ mối liên quan tiềm ẩn giữa điều trị rifaximin với CDAD và viêm đại tràng giả mạc (PMC).

Bệnh nhân nên được thông báo rằng mặc dù thuốc hấp thu không đáng kể (dưới 1%), nhưng giống như tất cả các dẫn xuất rifamycin, rifaximin có thể làm nước tiểu đổi màu đỏ.

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời rifaximin và chất ức chế P-glycoprotein như ciclosporin (xem mục “Tương tác, tương kỵ của thuốc”).

Cả sự giảm và tăng chỉ số đông máu (INR) (trong một số trường hợp bị chảy máu) đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị duy trì bằng warfarin và được kê đơn rifaximin. Nếu cần dùng đồng thời, nên theo dõi cẩn thận chỉ số đông máu (INR) khi dùng kết hợp hoặc ngừng điều trị với rifaximin. Có thể cần hiệu chỉnh liều dùng thuốc chống đông máu đường uống để duy trì nồng độ thuốc chống đông máu mong muốn (xem mục “Tương tác, tương kỵ của thuốc”).

Thuốc này chứa sodium starch glycolat và edetat disodium nhưng hàm lượng natri trong mỗi viên nén bao phim ít hơn 1 mmol natri (23 mg), tức là về cơ bản 'không có natri'.

Trẻ em

Thuốc không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em (<18 tuổi).

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Chưa có hoặc có ít dữ liệu về việc sử dụng rifaximin ở phụ nữ có thai.

Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra những ảnh hưởng thoáng qua đến quá trình tạo xương và gây biến dạng xương ở thai nhi (xem mục “Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng”). Ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện này ở người vẫn chưa rõ.

Như một biện pháp phòng ngừa, việc sử dụng rifaximin trong thời kỳ mang thai không được khuyến cáo.

Cho con bú

Người ta chưa biết liệu rifaximin/các chất chuyển hóa có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Không thể loại trừ rủi ro đối với trẻ bú mẹ.

Phải đưa ra quyết định ngừng cho con bú hay ngừng/tránh điều trị với rifaximin dựa trên tính toán lợi ích của việc nuôi con bằng sữa mẹ và lợi ích của việc điều trị cho mẹ.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với khả năng sinh sản của nam hoặc nữ.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, chóng mặt và buồn ngủ đã được báo cáo nhưng rifaximin có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Không có kinh nghiệm sử dụng rifaximin cho người đang dùng một kháng sinh khác thuộc nhóm rifamycin để điều trị nhiễm trùng toàn thân do vi khuẩn.

Dữ liệu *in vitro* cho thấy rifaximin không ức chế các enzyme chuyển hóa thuốc cytochrom P-450 (CYP) (CYPs1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4).

Dữ liệu *in vitro* cho thấy rifaximin không cảm ứng CYP1A2 và CYP2B6 nhưng là chất cảm ứng yếu isoenzym CYP3A4 của cytochrom P450.

Ở người khỏe mạnh, các nghiên cứu tương tác thuốc trên lâm sàng đã chứng minh rằng rifaximin không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của các chất nền CYP3A4. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân suy gan, không thể loại trừ trường hợp khi sử dụng đồng thời, rifaximin có thể làm giảm sự phơi nhiễm của các chất nền CYP3A4 (ví dụ warfarin, thuốc chống động kinh, thuốc chống loạn nhịp tim, thuốc tránh thai) do phơi nhiễm toàn thân cao hơn người khỏe mạnh.

Cả sự giảm và tăng chỉ số đông máu (INR) đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị duy trì bằng warfarin và được kê đơn rifaximin. Nếu cần dùng đồng thời, nên theo dõi cẩn thận chỉ số đông máu (INR) khi dùng kết hợp hoặc ngừng điều trị với rifaximin. Có thể cần hiệu chỉnh liều lượng của thuốc chống đông máu đường uống.

Một nghiên cứu *in vitro* cho thấy rằng rifaximin là chất nền vừa phải của P-glycoprotein (P-gp) và được chuyển hóa bởi CYP3A4. Người ta vẫn chưa biết liệu dùng đồng thời cùng các thuốc ức chế CYP3A4 có thể làm tăng mức độ phơi nhiễm toàn thân của rifaximin hay không.

Ở người khỏe mạnh, dùng đồng thời một liều ciclosporin (600 mg), một chất ức chế P-glycoprotein mạnh, với một liều rifaximin (550mg) dẫn đến C_{max} và AUC_{∞} trung bình của rifaximin tăng lần lượt 83 lần và 124 lần.

Ý nghĩa lâm sàng của sự gia tăng phơi nhiễm toàn thân này vẫn chưa được biết rõ.

Khả năng tương tác thuốc-thuốc xảy ra ở cấp độ hệ thống vận chuyển tại ruột đã được đánh giá trong các nghiên cứu *in vitro* và những nghiên cứu này cho thấy rằng tương tác lâm sàng giữa rifaximin và các hợp chất khác được vận chuyển bởi P-gp và các protein vận chuyển khác là không thể (MRP2, MRP4, BCRP và BSEP).

Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc đánh giá việc dùng đồng thời rifaximin và các thuốc khác có thể được dùng trong đợt tiêu chảy du lịch (ví dụ: loperamid, than hoạt).

Trong trường hợp dùng than hoạt, nên uống rifaximin sau ít nhất 2 giờ.

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Trong các nghiên cứu lâm sàng ở người sử dụng rifaximin để điều trị tiêu chảy du lịch, các phản ứng có hại được cho là ít nhất có thể liên quan đến rifaximin đã được phân loại theo hệ cơ quan và tần suất.

Kinh nghiệm sau lưu hành

Trong quá trình sử dụng rifaximin sau khi được phê duyệt, các tác dụng không mong muốn khác đã được báo cáo. Tần suất của các phản ứng này không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Danh mục tần suất được xác định bằng cách sử dụng quy ước sau:

Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) và không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan phân loại theo MedDRA	Thường gặp	Ít gặp	Không rõ
Nhiễm trùng và nhiễm độc		Nhiễm nấm <i>candida</i> , Virus <i>Herpes simplex</i> , Viêm mũi – họng, Viêm họng, Nhiễm trùng đường hô hấp trên	Nhiễm trùng do <i>Clostridial</i>
Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết		Tăng bạch cầu lympho, Tăng bạch cầu đơn nhân, Giảm bạch cầu trung tính	Giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng phản vệ, Quá mẫn cảm
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Giảm khẩu vị, Mất nước	
Rối loạn tâm thần		Những giấc mơ bất thường, Chán nản, Mất ngủ, Lo lắng	
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt, Đau đầu	Giảm cảm giác, Đau nửa đầu, Dị cảm, Viêm xoang, Ngủ gà	Tiền ngất
Rối loạn mắt		Nhìn đôi	
Rối loạn tai và mê đạo		Đau tai, Chóng mặt	
Rối loạn tim		Đánh trống ngực	
Rối loạn mạch máu		Tăng huyết áp, Bốc hoả	

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		Ho, Khô họng, Khó thở, Nghẹt mũi, Đau hầu họng, Sổ mũi	
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng, Táo bón, Đại tiện gấp, Tiêu chảy, Đầy hơi, Chướng bụng, Buồn nôn, Nôn mửa, Mót rặn	Đau bụng trên, Môi khô, Rối loạn tiêu hóa, Rối loạn nhu động đường tiêu hóa, Phân cứng, Xuất huyết trực tràng, Phân nhầy, Rối loạn vị giác	
Rối loạn gan mật		Tăng Aspartat aminotransferase	Xét nghiệm chức năng gan bất thường
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban, hồng ban và ngoại ban, Cháy nắng	Phù mạch, Viêm da, Viêm da tróc vảy, Eczema, Ban đỏ, Ngứa, Ban xuất huyết, Mày đay
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau lưng, Co thắt cơ bắp, Yếu cơ, Đau cơ, Đau cổ	
Rối loạn thận và tiết niệu		Máu trong nước tiểu, Glucose niệu, Đái rắt, Đái nhiều, Protein niệu	
Rối loạn hệ thống sinh sản và tuyến vú		Đa kinh	

Các rối loạn chung và phản ứng tại chỗ	Sốt	Tình trạng suy nhược, Ốn lạnh, Đổ mồ hôi lạnh, Tăng tiết mồ hôi, Bệnh giống cúm, Phù ngoại biên, Đau và khó chịu	
Xét nghiệm chẩn đoán			Chỉ số đông máu (INR) bất thường

Báo cáo các tác dụng không mong muốn

Việc báo cáo các tác dụng không mong muốn sau khi thuốc được phê duyệt là rất quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi đánh giá lợi ích/rủi ro của thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe được yêu cầu báo cáo bất kỳ tác dụng không mong muốn nào tới:

Trung tâm DI &ADR Quốc gia

13 - 15 Lê Thánh Tông, Hà Nội

Website: www.canhgiacduoc.org.vn

Quá liều và cách xử trí

Trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân bị tiêu chảy du lịch, liều dùng lên đến 1800 mg/ngày được dung nạp mà không có bất kỳ triệu chứng lâm sàng nghiêm trọng nào. Ở những bệnh nhân/người có hệ vi khuẩn bình thường dùng liều rifaximin lên đến 2400 mg/ngày trong 7 ngày không gây ra bất kỳ triệu chứng lâm sàng nào có liên quan đến dùng liều cao.

Trong trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng và chăm sóc tích cực.

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn đường ruột.

Mã ATC: A07AA11.

Thuốc chứa rifaximin (4-desoxy-4'methyl pyrido (1', 2'-1,2) imidazo (5,4-c) rifamycin SV), ở dạng đa hình α .

Cơ chế hoạt động

Rifaximin là một kháng sinh thuộc nhóm rifamycin liên kết không thuận nghịch với tiểu đơn vị beta của enzym ARN polymerase phụ thuộc vào ADN của vi khuẩn và do đó ức chế sự tổng hợp ARN của 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 trùng đường ruột.

H M S C L

Do hấp thu từ đường dạ dày-ruột rất ít nên rifaximin ở dạng đa hình α có tác dụng tại chỗ trong lòng ruột và không có tác dụng chống lại các tác nhân gây bệnh xâm nhập trên lâm sàng.

Cơ chế đề kháng

Cơ chế chính của việc kháng rifaximin dường như liên quan đến một đột biến trong gen *rpoB* mã hóa ARN polymerase của vi khuẩn.

Tỷ lệ tiêu quần thể kháng thuốc giữa các vi khuẩn được phân lập từ bệnh nhân bị tiêu chảy du lịch là rất thấp.

Các nghiên cứu lâm sàng nghiên cứu sự thay đổi tính nhạy cảm của hệ vi khuẩn đường ruột ở những người bị bệnh tiêu chảy du lịch, đã không phát hiện được sự xuất hiện của các vi khuẩn gram dương (ví dụ *Enterococci*) và gram âm (*E. coli*) kháng thuốc trong quá trình điều trị ba ngày bằng rifaximin.

Sự phát triển sức đề kháng của hệ vi khuẩn đường ruột bình thường đã được nghiên cứu ở những người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân viêm ruột sử dụng rifaximin liều cao lặp lại. Các chủng đề kháng với rifaximin đã phát triển, nhưng không ổn định và không cư trú tại đường tiêu hóa hoặc thay thế các chủng nhạy cảm với rifaximin. Khi ngừng điều trị, các chủng kháng thuốc biến mất nhanh chóng.

Dữ liệu thực nghiệm và lâm sàng cho thấy rằng việc điều trị tiêu chảy du lịch bằng rifaximin ở những bệnh nhân có chủng vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis* hoặc *Neisseria meningitidis* không gây đề kháng với rifampicin.

Tính nhạy cảm

Rifaximin là kháng sinh không hấp thu. Thử nghiệm tính nhạy cảm *in vitro* không thể xác định tính nhạy cảm hoặc tính đề kháng của vi khuẩn đối với rifaximin một cách đáng tin cậy. Hiện tại chưa có đủ dữ liệu sẵn có để hỗ trợ việc thiết lập điểm gãy trên lâm sàng trong thử nghiệm tính nhạy cảm.

Rifaximin đã được đánh giá trong thử nghiệm *in vitro* về các tác nhân gây tiêu chảy du lịch. Các tác nhân gây bệnh này là: ETEC (*E. coli* sinh độc tố ruột), EAEC (*E. coli* bám dính kết tập ruột), Non-V *cholerae vibrios*. MIC₉₀ của các dòng vi khuẩn được thử nghiệm là 32 $\mu\text{g/ml}$, có thể dễ dàng đạt được trong lòng ruột do nồng độ cao của rifaximin trong phân.

Đặc tính dược động học

Hấp thu

Các nghiên cứu dược động học trên chuột, chó và người đã chứng minh rằng sau khi uống, rifaximin ở dạng đa hình α hầu như không hấp thu (dưới 1%). Sau khi dùng liều điều trị rifaximin trên những người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân bị tổn thương niêm mạc ruột (bệnh viêm ruột), nồng độ trong huyết tương không đáng kể (dưới 10

ng/ml). Sự tăng hấp thu rifaximin toàn thân không tương quan về mặt lâm sàng đã được ghi nhận sau khi dùng thuốc trong vòng 30 phút sau bữa ăn giàu chất béo.

Phân bố

Rifaximin liên kết vừa phải với protein huyết tương ở người. *In vivo*, tỷ lệ liên kết với protein trung bình là 67,5% ở người khỏe mạnh và 62% ở bệnh nhân suy gan khi dùng rifaximin.

Chuyển hoá

Phân tích các chất chiết tách từ phân đã chứng minh rằng rifaximin được tìm thấy dưới dạng phân tử nguyên vẹn, ngụ ý rằng nó không bị biến đổi và chuyển hóa trong quá trình di chuyển qua đường tiêu hóa.

Trong một nghiên cứu sử dụng rifaximin được đánh dấu phóng xạ, rifaximin được phát hiện trong nước tiểu khoảng 0,025% liều uống, trong khi dưới 0,01% liều được phát hiện dưới dạng 25-desacetylrifaximin, chất chuyển hóa duy nhất của rifaximin được phát hiện ở người.

Thải trừ

Một nghiên cứu sử dụng rifaximin đánh dấu phóng xạ cho thấy ¹⁴C-rifaximin bài tiết chủ yếu và hoàn toàn qua phân (96,9% liều uống). Lượng ¹⁴C-rifaximin phát hiện trong nước tiểu không vượt quá 0,4% liều uống.

Tuyến tính/không tuyến tính

Ở người, tốc độ và mức độ phơi nhiễm toàn thân của rifaximin dường như được đặc trưng bởi động học không tuyến tính (phụ thuộc vào liều dùng), phù hợp với khả năng hấp thu của rifaximin do có tốc độ hòa tan giới hạn.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng rifaximin ở bệnh nhân suy thận.

Suy gan

Dữ liệu lâm sàng có sẵn cho thấy bệnh nhân suy gan phơi nhiễm toàn thân cao hơn so với người khỏe mạnh. Mức độ phơi nhiễm toàn thân với rifaximin ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A), suy gan trung bình (Child-Pugh B) và suy gan nặng (Child-Pugh C) lần lượt cao hơn 10, 13 và 20 lần so với những người tình nguyện khỏe mạnh.

Sự tăng phơi nhiễm toàn thân với rifaximin ở người suy gan được giải thích dựa trên tác dụng tại chỗ ở đường tiêu hóa và sinh khả dụng toàn thân thấp của rifaximin, cũng như dữ liệu an toàn hiện có của rifaximin đối với người bị xơ gan.

Do đó, không khuyến cáo hiệu chỉnh liều vì rifaximin có tác dụng tại chỗ.

Trẻ em

Được động học của rifaximin chưa được nghiên cứu trên bệnh nhi ở mọi độ tuổi.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào đối với người dựa trên các nghiên cứu thông thường về dược lý an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính di truyền và khả năng gây ung thư.

Trong một nghiên cứu về sự phát triển phôi thai ở chuột cống, có sự chậm trễ nhẹ và thoát qua trong quá trình tạo xương nhưng không ảnh hưởng đến sự phát triển bình thường của chuột con đã được ghi nhận ở liều 300 mg/kg/ngày. Ở thỏ, sau khi uống rifaximin trong thời kỳ mang thai, sự gia tăng các biến dạng xương đã được quan sát thấy ở các liều dùng là phù hợp về mặt lâm sàng.

Ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện này vẫn chưa được biết.

Quy cách đóng gói

Hộp 1, 2, 3, 5, 10 vỉ PVC/Alu x vỉ 9 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 1, 2, 3, 5, 10 vỉ Alu/Alu x vỉ 9 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

CÔNG TY CP DƯỢC VẬT TƯ Y TẾ HÀ NAM

Cụm CN Hoàng Đông, phường Hoàng Đông, thị xã Duy Tiên, tỉnh Hà Nam, Việt Nam

