

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx - THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

BV RIFAXIMIN 550

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.

ĐỌC TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần được chất:

Rifaximin550,0 mg.

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose 101, Edetate disodium, Hydroxypropyl cellulose-L, Sodium starch glycolate, Colloidal silicon dioxide, Stearic acid, Hypromellose 6cps, Tacl, Titanium dioxide, Polyethylen glycol 6000, Ferric oxide (red), Sunset yellow lake.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim. Viên nén bao phim hình bầu dục, màu đỏ cam, hai mặt khum-tron.

CHỈ ĐỊNH:

BV RIFAXIMIN 550 được chỉ định để giảm tái phát các đợt bệnh náo gan lâm sàng ở bệnh nhân $\geq$ 18 tuổi (xem mục *Đặc tính dược lực học*).

Cần xem xét hướng dẫn chính thức về việc sử dụng hợp lý các thuốc kháng sinh.

CÁCH DÙNG VÀ LIỀU DÙNG:

Cách dùng

Uống với 1 ly nước. Có thể uống cùng hoặc không cùng bữa ăn

Liều dùng

1 viên/ lần, 2 lần/ ngày để điều trị lâu dài nhằm giảm tái phát các đợt bệnh náo gan lâm sàng (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, đặc tính dược lực học và đặc tính dược động học*).

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của BV RIFAXIMIN 550 ở trẻ em (dưới 18 tuổi) chưa được thiết lập.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều lượng vì dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của BV RIFAXIMIN 550 cho thấy không có sự khác biệt giữa bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Suy thận

Mặc dù không thể đoán trước được việc thay đổi liều nhưng nên thận trọng khi sử dụng ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận (xem mục *Đặc tính dược động học*).

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:

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

Do thiếu dữ liệu và khả năng gây rối loạn nghiêm trọng hệ vi khuẩn đường ruột mà không rõ hậu quả, không khuyến cáo sử dụng đồng thời rifaximin với các rifamycin khác.

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

Suy gan: sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C) và ở những bệnh nhân có điểm MELD (Mô hình bệnh gan giai đoạn cuối) > 25 (xem mục *Đặc tính dược động học*).

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

Tăng và giảm tỷ lệ trong xét nghiệm đánh giá mức độ hình thành các cục máu đông (INR) (trong một số trường hợp có biến cố chảy máu) đã được báo cáo ở những bệnh nhân được duy trì dùng warfarin và được kê đơn rifaximin. Nếu cần sử dụng đồng thời, cần theo dõi cẩn thận chỉ số INR khi dùng bổ sung hoặc ngừng điều trị bằng rifaximin. Có thể cần phải điều chỉnh liều thuốc chống đông máu đường uống để duy trì mức độ chống đông máu mong muốn (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản là không chứa natri.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không có hoặc có rất ít dữ liệu về việc sử dụng rifaximin ở phụ nữ mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy tác dụng nhất thời lên quá trình cốt hóa và biến đổi xương ở thai nhi. Để phòng ngừa, không nên sử dụng rifaximin trong thời kỳ mang thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Chưa rõ liệu rifaximin/ các chất chuyển hóa có được bài tiết vào sữa mẹ hay không.

Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ bú sữa mẹ.

Phải đưa ra quyết định ngừng cho con bú hay ngừng/ tránh điều trị bằng rifaximin, có tính đến lợi ích của việc cho con bú đối với trẻ và lợi ích của việc điều trị đối với mẹ.

Khả năng sinh sản

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

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 kiểm soát. Tuy nhiên, rifaximin ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc:

Không có kinh nghiệm về việc sử dụng rifaximin cho những đối tượng đang dùng một thuốc kháng sinh rifamycin khác để điều trị nhiễm khuẩn toàn thân.

Dữ liệu *in vitro* cho thấy rifaximin không ức chế các enzym chuyển hóa thuốc cytochrome P-450 (CYP) chính (CYPs1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4). Trong các nghiên cứu cảm ứng *in vitro*, rifaximin không cảm ứng CYP1A2 và CYP2B6 nhưng là chất cảm ứng yếu CYP3A4.

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

Việc giảm và tăng chỉ số INR đã được báo cáo ở những bệnh nhân được kê đơn warfarin và rifaximin. Nếu cần sử dụng đồng thời, cần theo dõi cẩn thận chỉ số INR khi thêm hoặc ngừng sử dụng rifaximin. Có thể cần phải điều chỉnh liều thuốc chống đông đường uống.

Một nghiên cứu *in vitro* cho thấy rifaximin là chất ức chế vừa phải P-glycoprotein (P-gp) và được chuyển hóa bởi CYP3A4. Chưa rõ liệu các thuốc ức chế P-gp và/hoặc CYP3A4 dùng đồng thời có thể làm tăng nồng độ rifaximin toàn thân hay không.

Ở người khỏe mạnh, sử dụng đồng thời một liều duy nhất ciclosporin (600 mg), một thuốc ức chế P-glycoprotein mạnh, với một liều duy nhất rifaximin (550 mg) dẫn đến tăng C_{max} và AUC trung bình của rifaximin lên gấp 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 đã được đánh giá *in vitro* và các nghiên cứu này gợi ý rằng khó có khả năng xảy ra tương tác lâm sàng giữa rifaximin và các hợp chất khác thoát ra qua P-gp và các protein vận chuyển khác (MRP2, MRP4, BCRP và BSEP).

Tương kỵ thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Các phản ứng bất lợi sau có thể liên quan đến rifaximin, được phân theo nhóm cơ quan và tần suất: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm ($< 1/10.000$), không rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)

Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần:

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Không xác định
Nhiễm trùng và nhiễm độc		Nhiễm Clostridial, nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm nấm	Viêm phổi, viêm mô tế bào, nhiễm trùng đường hô hấp trên,	

		candida	viêm mũi	
Rối loạn hệ thống tạo máu và hệ bạch huyết		Thiếu máu		Giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ thống miễn dịch				Phản ứng phản vệ, phù mạch, quá mẫn
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Chán ăn, tăng kali máu	Mất nước	
Rối loạn tâm thần, trầm cảm		Trạng thái lú lẫn, lo lắng, mất ngủ		
Rối loạn mạch máu		Nóng bừng	Tăng huyết áp, hạ huyết áp	Tiền ngất, ngất
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Khó thở	Tràn dịch màng phổi	Bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính	
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng trên, chướng bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, cổ trướng	Đau bụng, xuất huyết giãn tĩnh mạch thực quản, khô miệng, khó chịu ở dạ dày	Táo bón	
Rối loạn gan mật				Xét nghiệm chức năng gan bất thường
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban, ngứa			Viêm da, chàm
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Co thắt cơ, đau khớp	Đau cơ	Đau lưng	
Rối loạn thận và tiết niệu		Khó tiểu, tiểu gắt	Protein niệu	
Rối loạn chung và tại chỗ dùng	Phù ngoại biên	Phù, sốt	Suy nhược	
Cận lâm sàng				Bất thường chỉ số INR (xét nghiệm đánh giá mức độ hình thành các cục máu đông)
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng của thủ thuật		Té ngã	Đụng dập, đau khi thực hiện thủ thuật	

Báo cáo phản ứng có hại (ADR): Báo cáo các phản ứng có hại được nghi ngờ của thuốc sau khi lưu hành là rất quan trọng. Nó cho phép theo dõi liên tục tỷ lệ giữa lợi ích/rủi ro của thuốc. Các

chuyên gia y tế tiến hành công bố các phản ứng có hại được nghi ngờ thông qua hệ thống báo cáo quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI và ADR Quốc gia).

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:

Không có trường hợp quá liều nào được báo cáo.

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

Trong trường hợp vô tình dùng quá liều, nên điều trị triệu chứng và chăm sóc hỗ trợ.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: nhóm kháng sinh đường ruột, mã ATC: A07AA11

Cơ chế tác dụng

Rifaximin là một loại thuốc kháng sinh thuộc nhóm rifamycin liên kết không thể đảo ngược với tiểu đơn vị beta của RNA polymerase phụ thuộc enzyme DNA của vi khuẩn và do đó ức chế tổng hợp RNA của vi khuẩn.

Rifaximin có phổ kháng khuẩn rộng chống lại hầu hết các vi khuẩn gram dương và âm, hiếu khí và kỵ khí, bao gồm cả các loài sinh amoniac. Rifaximin có thể ức chế sự phân chia của vi khuẩn khử urê, do đó làm giảm việc sản xuất amoniac và các hợp chất khác được cho là quan trọng đối với cơ chế bệnh sinh của bệnh não gan.

Cơ chế đề kháng:

Sự phát triển đề kháng với rifaximin chủ yếu là sự thay đổi một bước nhiễm sắc thể có thể đảo ngược trong rpoB mã hóa RNA polymerase của vi khuẩn.

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

Sự phát triển đề kháng ở hệ vi khuẩn đường ruột bình thường đã được nghiên cứu bằng cách lặp lại liều cao rifaximin ở những tình nguyện viên khỏe mạnh và bệnh nhân mắc bệnh viêm ruột. Các chủng kháng rifaximin đã phát triển nhưng không ổn định và không cư trú ở 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 bằng rifaximin ở những bệnh nhân mang chủng vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis* hoặc *Neisseria meningitidis* sẽ không chọn kháng rifampicin.

Tính nhạy cảm:

Rifaximin là một thuốc kháng sinh không hấp thu.

In vitro: Thử nghiệm độ nhạy cảm không thể được sử dụng để xác định một cách đáng tin cậy tính nhạy cảm hoặc khả năng đề kháng của vi khuẩn với rifaximin. Hiện tại không có đủ dữ liệu để hỗ trợ việc thiết lập điểm dừng lâm sàng cho thử nghiệm độ nhạy cảm.

Rifaximin đã được đánh giá *In vitro*, trên một số mầm bệnh bao gồm cả vi khuẩn sản xuất amoniac như *Escherichia coli* spp, *Clostridium* spp, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp. Do sự hấp thu rất thấp từ rifaximin qua đường tiêu hóa nên không có hiệu quả lâm sàng chống lại các mầm bệnh xâm lấn, mặc dù những vi khuẩn này rất nhạy cảm trong *in vitro*.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

Các nghiên cứu dược động học ở chuột, chó và người đã chứng minh rằng sau khi uống rifaximin ở dạng α đa hình được hấp thu kém (dưới 1%). Sau khi dùng lặp lại liều điều trị rifaximin ở 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 10ng/mL). Ở những bệnh nhân bị bệnh não gan (HE), sử dụng rifaximin 550 mg hai lần một ngày cho thấy nồng độ rifaximin trung bình cao hơn khoảng 12 lần so với mức được quan sát thấy ở những người tình nguyện khỏe mạnh theo chế độ dùng thuốc tương tự. 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.

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 hóa

Phân tích các chất chiết xuất từ phân đã chứng minh rằng rifaximin được tìm thấy ở dạng phân tử nguyên vẹn, gợi ý rằng rifaximin không bị phân hủy cũng như không bị chuyển hóa trong quá trình đi qua đường tiêu hóa.

Trong một nghiên cứu sử dụng rifaximin được đánh dấu bằng chất phóng xạ, lượng rifaximin được tìm thấy trong nước tiểu là 0,025% liều dùng, trong khi <0,01% liều dùng được tìm thấy dưới dạng 25-desacetylrifaximin, chất chuyển hóa rifaximin duy nhất đã được xác định ở người.

Thải trừ

Một nghiên cứu với rifaximin được đánh dấu bằng chất phóng xạ cho thấy rằng ¹⁴C-rifaximin hầu như được bài tiết hoàn toàn qua phân (96,9% liều dùng). Bài tiết qua nước tiểu không vượt quá 0,4% liều dùng.

Tuyến tính

Tốc độ và mức độ phơi nhiễm toàn thân ở người với rifaximin dường như được đặc trưng bởi động học phi tuyến tính (phụ thuộc vào liều) phù hợp với khả năng hấp thu rifaximin ở mức giới hạn tốc độ hòa tan.

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 đối với bệnh nhân suy gan cho thấy mức phơi nhiễm toàn thân cao hơn so với đối tượng khỏe mạnh. Nồng độ toàn thân của rifaximin cao hơn khoảng 10, 13 và 20 lần ở tương ứng ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A), trung bình (Child-Pugh B) và suy gan nặng (Child-Pugh C), so với ở người tình nguyện viên khỏe mạnh. Sự gia tăng phơi nhiễm toàn thân với rifaximin ở những người bị suy gan nên được giải thích dựa trên tác dụng tại chỗ của rifaximin trong đường tiêu hóa và sinh khả dụng toàn thân thấp của nó, cũng như dữ liệu an toàn về rifaximin có sẵn ở những người bị xơ gan.

Do đó không cần điều chỉnh liều lượng vì rifaximin có tác dụng tại chỗ.

Trẻ em

Được động học của rifaximin chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi ở mọi lứa tuổi. Dân số được nghiên cứu ở cả hai phương pháp giảm thiểu tái phát bệnh não gan (HE) và trong điều trị cấp tính bệnh não gan (HE) bao gồm những bệnh nhân ≥ 18 tuổi.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vi hoặc 6 vi hoặc 10 vi x 10 viên.

BẢO QUẢN: Nhiệt độ không quá 30°C.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: Tiêu chuẩn cơ sở.

NHÀ SẢN XUẤT: CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM BV PHARMA

Địa chỉ: Số 18, Đường Lê Thị Sọc, Ấp 2A, Xã Tân Thạnh Tây, Huyện Củ Chi, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.