

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

R_x Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Triflogilse

Viên nén bao phim

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ.

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim **Triflogilse** chứa:

Thành phần hoạt chất: Rifaximin 550 mg

Thành phần tá dược: Vừa đủ..... 1 viên

(Microcrystalline cellulose 101; Natri starch glycolate; Talc; Colloidal silicon dioxide; Magnesi stearate; Hypromellose; Polyethylene glycol 6000; Titan dioxide; Oxide sắt đỏ)

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm: Viên nén hình oval, bao phim màu hồng, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lạnh lặn

3. Chỉ định

- Triflogilse được chỉ định làm giảm tái phát các đợt bệnh não gan ở những bệnh nhân ≥ 18 tuổi.
- Cần xem xét hướng dẫn chính thức về việc sử dụng kháng sinh.

4. Liều dùng - Cách dùng

4.1. Liều dùng

- Liều khuyến cáo: Triflogilse dùng 01 viên/lần, sử dụng 2 lần/ngày với liệu pháp điều trị dài hạn để giảm tái phát các đợt bệnh não gan quá mức.
- Trong các nghiên cứu, 91% bệnh nhân sử dụng lactulose phối hợp rifaximin cho hiệu quả điều trị bệnh não gan hơn dùng Lactulose đơn thuần.

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.

4.2. Cách dùng

Dùng đường uống. Uống với nước cùng hoặc không cùng với thức ăn.

5. Chống chỉ định

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Các trường hợp tắc ruột.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Các phản ứng da nghiêm trọng

Các phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (SCAR) bao gồm: Hội chứng Stevens Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), có thể đe dọa tính mạng hoặc tử vong, đã được báo cáo (tần



suất không rõ) liên quan đến điều trị bằng rifaximin. Tại thời điểm kê đơn, bệnh nhân cần được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng và theo dõi chặt chẽ các phản ứng trên da. Nếu các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý các phản ứng này xuất hiện, cần ngừng dùng rifaximin ngay lập tức và cân nhắc phương pháp điều trị thay thế (nếu phù hợp). Nếu bệnh nhân phát triển phản ứng nghiêm trọng như SJS hoặc TEN khi sử dụng rifaximin, không được bắt đầu lại điều trị bằng rifaximin ở bệnh nhân này bất cứ lúc nào.

Tiêu chảy do Clostridium difficile

- Tiêu chảy do *Clostridium difficile* 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. Không thể loại trừ khả năng liên quan giữa điều trị bằng rifaximin với tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* và viêm đại tràng giả mạc.
- Do thiếu dữ liệu và khả năng gây rối loạn nghiêm trọng hệ vi khuẩn đường ruột với hậu quả chưa biết, không khuyến cáo dùng đồng thời rifaximin với các rifamycin khác.
- Cần thông báo cho bệnh nhân rằng mặc dù thuốc hấp thụ không đáng kể (dưới 1%), gần như tất cả các dẫn xuất của rifamycin, rifaximin có thể gây ra tình trạng nước tiểu đổi màu đỏ.

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).

Sử dụng đồng thời với chất ức chế P-glycoprotein (P-gp)

Việc dùng đồng thời các thuốc ức chế P-gp với rifaximin có thể làm tăng đáng kể nồng độ rifaximin trong huyết tương. Cần thận trọng khi cần dùng đồng thời rifaximin và một chất ức chế P-gp như ciclosporin.

Xét nghiệm INR tăng và giảm

Cả hai trường hợp giảm và tăng INR (trong một số trường hợp có biến cố chảy máu) đã được báo cáo ở những bệnh nhân duy trì dùng warfarin và kết hợp kê đơn rifaximin. Nếu cần dùng đồng thời, cần theo dõi xét nghiệm INR khi thêm hoặc ngừng điều trị bằng rifaximin. Có thể cần điều chỉnh liều dùng thuốc chống đông đường uống để duy trì mức chống đông mong muốn.

Natri (Sodium)

Triflogilse có dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên nén bao phim, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai, cho con bú và khả năng sinh sản

Phụ nữ mang thai

Có rất ít hoặc không có dữ liệu về việc sử dụng rifaximin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy tác dụng thoáng qua lên quá trình cốt hóa và các biến thể xương ở thai nhi. Để phòng ngừa, không khuyến cáo sử dụng rifaximin trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

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

Khả năng sinh sản

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

8. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và 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 sử dụng máy móc.

9. Tương tác và tương kỵ của thuốc

9.1. Tương tác thuốc

- Chưa có dữ liệu về việc dùng rifaximin cho những đối tượng đang dùng thuốc kháng khuẩn nhóm rifamycin khác để điều trị nhiễm khuẩn toàn thân.
- Nghiên cứu *in vitro* cho thấy rifaximin không ức chế các enzyme chuyển hóa thuốc chính cytochrome P-450 (CYP) (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và CYP3A4). Trong các nghiên cứu *in vitro*, rifaximin không gây cảm ứng CYP1A2 và CYP2B6 nhưng là chất gây cảm ứng yếu của CYP3A4.
- Ở những đối tượng khỏe mạnh, các nghiên cứu tương tác thuốc lâm sàng đã chứng minh rằng rifaximin không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của cơ chất CYP3A4, tuy nhiên ở những bệnh nhân suy gan, không thể loại trừ rằng rifaximin có thể làm giảm mức độ phơi nhiễm với cơ chất CYP3A4 khi dùng đồng thời với rifaximin (ví dụ như warfarin, thuốc chống động kinh, thuốc chống loạn nhịp, thuốc tránh thai đường uống), do mức độ tiếp xúc cao hơn so với những đối tượng khỏe mạnh.
- Những thay đổi về INR đều đã được báo cáo ở những bệnh nhân duy trì dùng warfarin và rifaximin theo toa. Nếu cần dùng đồng thời, INR nên được theo dõi cẩn thận khi thêm hoặc ngừng rifaximin. Có thể cần điều chỉnh liều thuốc chống đông đường uống để duy trì INR mục tiêu.
- Một nghiên cứu *in vitro* cho thấy rifaximin là cơ chất của P-glycoprotein (P-gp) và được chuyển hóa bởi CYP3A4. Hiện tại, chưa rõ việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế P-gp và/hoặc CYP3A4 có thể làm tăng mức độ phơi nhiễm toàn thân của rifaximin hay không.
- Ở những đối tượng khỏe mạnh, sử dụng đồng thời đơn liều ciclosporin 600 mg, một chất ức chế P-glycoprotein mạnh, với đơn liều rifaximin 550 mg dẫn đến tăng 83 lần và 124 lần giá trị C_{max} trung bình và AUC_{∞} trung bình của rifaximin. Ý nghĩa lâm sàng của sự gia tăng nồng độ toàn thân này vẫn chưa được biết.
- Khả năng xảy ra tương tác thuốc-thuốc ở cấp độ vận chuyển hệ thống đã được đánh giá qua các nghiên cứu *in vitro* và các nghiên cứu này cho thấy tương tác lâm sàng giữa rifaximin và các hợp chất khác được vận chuyển ra ngoài bởi P-gp và các protein vận chuyển khác (MRP2, MRP4, BCRP và BSEP) là khó xảy ra.

9.2. Tương kỵ của thuốc

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR)

Tóm tắt dữ liệu lâm sàng:

Các phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (SCAR), bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), đã được báo cáo liên quan đến điều trị bằng rifaximin.

Phân loại ADR: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); Thường gặp ($\geq 1/100$ tới $< 1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1.000$ tới $< 1/100$), Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ tới $< 1/1.000$), Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); và Không rõ (do không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng có hại 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	Ít gặp	Hiếm gặp	Không rõ
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Nhiễm <i>Clostridial</i> ,	Viêm phổi, viêm mô tế	

MedDRA phân loại theo hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Không rõ
		nhiễm trùng đường - tiết niệu, nhiễm nấm <i>Candida</i>	bào, 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 hoá và dinh dưỡng		Biếng ăn, tăng kali máu	Mất nước	
Rối loạn tâm thần	Trầm cảm	Trạng thái bối rối, lo âu, ngủ nhiều, mất ngủ		
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu, chóng mặt	Rối loạn cân bằng, mất trí nhớ, co giật, rối loạn sự chú ý, giảm cảm giác, suy giảm trí nhớ		
Rối loạn hệ mạch		Nóng bừng	Tăng huyết áp, hạ huyết áp	Tiền ngất, ngất
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Khó thở	Tràn dịch màng phổi	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	
Rối loạn tiêu hoá	Đau bụng trên, trướng bụng, tiêu chảy, buồn nôn, ói mửa, cổ trướng	Đau bụng, giãn tĩnh mạch thực quản tiến triển 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			Hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), viêm da, chàm
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Cơ thắt cơ, đau khớp	Đau cơ	Đau lưng	
Rối loạn thận và tiết niệu		Bí tiểu, tiểu rắt	Protein niệu	
Các rối loạn toàn	Phù ngoại biên	Phù, sốt	Suy nhược	

MedDRA phân loại theo hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Không rõ
thân và tại chỗ				
Cận lâm sàng				Bất thường về chỉ số INR
Chấn thương, ngộ độc và biến chứng sau phẫu thuật		Ngã	Vết bầm tím, đau khi phẫu thuật	

Báo cáo khi nghi ngờ gặp các tác dụng không mong muốn

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com

11. Quá liều và xử trí

Quá liều: Chưa có trường hợp quá liều rifaximin được báo cáo. Trong nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân bị tiêu chảy khi du lịch, liều lên đến 1800 mg/ngày đã được dung nạp mà không gây bất cứ triệu chứng lâm sàng nghiêm trọng 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.

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

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc kháng sinh, chống nhiễm khuẩn đường ruột.

Phân loại ATC: A07AA11.

Cơ chế tác động:

Rifaximin là một loại thuốc kháng khuẩn thuộc nhóm rifamycin có khả năng liên kết không thuận nghịch với tiểu đơn vị beta của enzyme RNA polymerase phụ thuộc DNA của vi khuẩn và do đó ức chế quá trình tổng hợp RNA 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, bao gồm cả các loài sản xuất amoniac. Rifaximin có thể ức chế sự phân chia của vi khuẩn khử amin urê, do đó làm giảm sản xuất amoniac và các hợp chất khác được cho là quan trọng đối với quá trình sinh bệnh của bệnh não gan.

Cơ chế đề kháng:

- Sự phát triển của tình trạng 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 về tính nhạy cảm của hệ vi khuẩn đường ruột ở những bệnh nhân bị tiêu chảy du lịch đã không phát hiện ra sự xuất hiện của các vi khuẩn gram dương kháng thuốc (*Enterococci*) và gram âm kháng thuốc (*E. coli*) trong quá trình điều trị bằng rifaximin kéo dài ba ngày.
- Sự phát triển của tình trạng đề kháng thuốc ở hệ vi khuẩn đường ruột bình thường đã được điều tra lặp đi lặp lại, bằng cách sử dụng rifaximin liều cao ở những người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân mắc bệnh viêm ruột. Các chủng kháng thuốc rifaximin đã phát triển, nhưng không ổn định và không cư trú đường tiêu hóa hoặc thay thế các chủng nhạy cảm với rifaximin. Khi ngừng điều trị, các chủng kháng thuốc đã biến mất nhanh chóng.
- Dữ liệu thử nghiệm và lâm sàng cho thấy rằng việc điều trị bằng rifaximin cho những bệnh nhân mang chủng *Mycobacterium tuberculosis* hoặc *Neisseria meningitidis* sẽ không chọn lọc kháng rifampicin.

Độ nhạy cảm:

- Rifaximin là một tác nhân kháng khuẩn không được hấp thu. Không thể sử dụng thử nghiệm nhạy cảm *in vitro* để xác định một cách đáng tin cậy tính nhạy cảm hoặc kháng thuốc của vi khuẩn đối với rifaximin. Hiện tại không có đủ dữ liệu để hỗ trợ việc thiết lập điểm giới hạn lâm sàng cho thử nghiệm tính nhạy cảm.
- Rifaximin đã được đánh giá *in vitro* trên một số tác nhân gây bệnh bao gồm vi khuẩn sản xuất amoniac như *Escherichia coli* spp, *Clostridium* spp, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp. Do hấp thụ rất thấp từ đường tiêu hóa-ruột nên rifaximin không có hiệu quả lâm sàng đối với các tác nhân gây bệnh xâm lấn, mặc dù các vi khuẩn này nhạy cảm trong ống nghiệm.

13. 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 alpha, hầu như hấp thu kém (dưới 1%). Sau khi dùng liều rifaximin lặp lại ở những người tình nguyện khỏe mạnh và những bệnh nhân bị tổn thương niêm mạc ruột (bệnh viêm ruột), nồng độ rifaximin trong huyết tương là không đáng kể (dưới 10 ng/mL). Ở những bệnh nhân não gan, sử dụng rifaximin 550 mg 2 lần/ngày cho thấy nồng độ rifaximin trung bình cao hơn khoảng 12 lần so với những người tình nguyện khỏe mạnh theo chế độ liều dùng tương ứng. Sự gia tăng hấp thu rifaximin toàn thân không tương quan về mặt lâm sàng đã được ghi nhận thấy khi dùng rifaximin trong vòng 30 phút sau bữa sáng nhiều chất béo.

Phân bố

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

Chuyển hóa

Phân tích mẫu phân cho thấy rifaximin được tìm thấy dưới dạng phân tử nguyên vẹn, có nghĩa rifaximin không bị phân hủy hoặc 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, ¹⁴C-rifaximin hầu như được bài tiết hoàn toàn qua phân (96,9% liều dùng). Sự tái hấp thu ¹⁴C-rifaximin trong nước tiểu không vượt quá 0,4% liều dùng.

Tính tuyến tính/không tuyến tính

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

Nhóm đối tượng đặc biệt

Suy thận

Chưa có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng rifaximin ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Suy gan

Dữ liệu lâm sàng có sẵn cho những bệnh nhân suy gan cho thấy mức phơi nhiễm toàn thân cao hơn mức quan sát thấy ở những người khỏe mạnh. Mức phơi nhiễm toàn thân của rifaximin cao hơn khoảng 10, 13 và 20 lần tương ứng ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A), trung bình (Child-Pugh B) và nặng (Child-Pugh C) so với những người tình nguyện khỏe mạnh. Sự tăng mức phơi nhiễm rifaximin ở những đối tượng suy gan nên được giải thích dựa trên tác dụng tại chỗ của

rifaximin trong đường tiêu hóa và sự chuyển hóa chậm của thuốc, cũng như dữ liệu an toàn hiện có của rifaximin ở những đối tượng bị xơ gan. Do đó, không khuyến cáo điều chỉnh liều vì rifaximin cho tác dụng tại chỗ.

Trẻ em

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

14. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

15. Điều kiện bảo quản, Hạn dùng, Tiêu chuẩn chất lượng:

Điều kiện bảo quản: Nhiệt độ không quá 30°C .

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: BP hiện hành.

16. Tên – Địa chỉ cơ sở sản xuất :

Công ty TNHH DRP Inter

Lô EB8, Đường số 19A, Khu công nghiệp Hiệp Phước
- Xã Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, Tp. Hồ Chí Minh

