



## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx RIFIMAX 200

Rx RIFIMAX 550

(Viên nén bao phim rifaximin 200 mg)

(Viên nén bao phim rifaximin 550 mg)



*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

*Để xa tầm tay trẻ em*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

### THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

*Mỗi viên nén bao phim Rifimax 200 chứa:*

**Thành phần hoạt chất:** Rifaximin 200 mg.

**Thành phần tá dược:** Cellulose vi tinh thể, natri starch glycolat, polyethylen glycol 4000, hypromellose, dinatri EDTA, nước tinh khiết, talc tinh khiết, colloidal anhydrous silica, glycerol palmito stearat, magnesi stearat, instacoat SOL white (IC-S- 223), isopropyl alcohol, instacoat universal A05R00959 orange.

*[Thành phần tá dược Instacoat SOL White (IC-S-223): HPMC 2910/Hypromellose, polyethylen glycol, talc tinh khiết, titan dioxit]*

*[Thành phần tá dược Instacoat Universal A05R00959 Orange: HPMC 2910/Hypromellose, polyethylen glycol, talc tinh khiết, titan dioxit, lake sunset yellow]*

*Mỗi viên nén bao phim Rifimax 550 chứa:*

**Thành phần hoạt chất:** Rifaximin 550 mg.

**Thành phần tá dược:** Cellulose vi tinh thể, natri starch glycolat, polyethylen glycol 4000, hypromellose, dinatri EDTA, nước tinh khiết, talc tinh khiết, colloidal anhydrous silica, glycerol palmito stearat, magnesi stearat, instacoat SOL white (IC-S-223), isopropyl alcohol, instacoat universal A05R00959 orange.

*[Thành phần tá dược Instacoat SOL White (IC-S-223): HPMC 2910/Hypromellose, polyethylen glycol, talc tinh khiết, titan dioxit]*

*[Thành phần tá dược Instacoat Universal A05R00959 Orange: HPMC 2910/Hypromellose, polyethylen glycol, talc tinh khiết, titan dioxit, lake sunset yellow]*

### DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

**Mô tả dạng bào chế:**

**Rifimax 200:** Viên nén bao phim màu cam, hình tròn, hai mặt lõm, nhẵn.

**Rifimax 550:** Viên nén bao phim màu cam, hình thuôn dài, hai mặt nhẵn.

## CHỈ ĐỊNH

Để giảm sự phát triển của vi khuẩn kháng thuốc và duy trì hiệu quả của rifaximin và các loại thuốc kháng sinh khác, chỉ nên dùng rifaximin để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh nhiễm khuẩn đã được chứng minh hoặc nghi ngờ là do vi khuẩn nhạy cảm gây ra. Khi cấy vi khuẩn và có thông tin độ nhạy của vi khuẩn, cần xem xét lựa chọn hoặc điều chỉnh liệu pháp điều trị kháng sinh thích hợp. Trong trường hợp không có dữ liệu này, thông tin dịch tễ học địa phương và các mô hình nhạy cảm của vi khuẩn có thể áp dụng để lựa chọn liệu pháp điều trị theo kinh nghiệm.

### Tiêu chảy du lịch

Rifaximin được chỉ định để điều trị tiêu chảy du lịch ở người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên gây ra bởi các chủng *Escherichia coli*.

Chú ý: Không nên sử dụng rifaximin ở những bệnh nhân bị tiêu chảy phức tạp do sốt hoặc có máu trong phân hoặc tiêu chảy do các tác nhân gây bệnh không phải *Escherichia coli*.

### Bệnh não gan

Rifaximin được chỉ định để giảm nguy cơ tái phát bệnh não gan ở người lớn.

### Hội chứng ruột kích thích (IBS) kèm tiêu chảy

Rifaximin được chỉ định để điều trị hội chứng ruột kích thích kèm theo tiêu chảy (IBS-D) ở người lớn.

## CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

### Liều dùng

- **Điều trị tiêu chảy du lịch:** Liều khuyến cáo của rifaximin là 200 mg uống 3 lần/ngày trong vòng 3 ngày.
- **Bệnh não gan:** Liều khuyến cáo của rifaximin là 550 mg uống 2 lần/ngày.
- **Hội chứng ruột kích thích (IBS) kèm tiêu chảy:** Liều khuyến cáo của rifaximin là 550 mg uống 3 lần/ngày trong 14 ngày. Bệnh nhân tái phát các triệu chứng có thể được điều trị tiếp với liều như cũ và tăng gấp đôi thời gian điều trị.

### 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.

Phản ứng quá mẫn bao gồm viêm da tróc vảy, phù mạch thần kinh và sốc phản vệ.

## CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

### Tiêu chảy du lịch không gây ra bởi *Escherichia coli*

Rifaximin không có hiệu quả ở những bệnh nhân bị tiêu chảy phức tạp do sốt và/hoặc có máu trong phân hoặc tiêu chảy do các tác nhân gây bệnh khác không phải *Escherichia coli*.

Ngừng sử dụng thuốc nếu triệu chứng diễn biến xấu hơn hoặc kéo dài từ 24-48 giờ và nên cân nhắc thay đổi kháng sinh.

Rifaximin không hiệu quả trong tiêu chảy du lịch do *Campylobacter jejuni*. Hiệu quả của



rifaximin trong điều trị bệnh tiêu chảy ở khách du lịch do *Shigellaspp.* và *Salmonellaspp.* chưa được chứng minh. Không nên sử dụng rifaximin ở những bệnh nhân nghi ngờ có các tác nhân gây bệnh như *Campylobacter jejuni*, *Shigellaspp.*, hoặc *Salmonellaspp.*

### **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. 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 *C. difficile*.

*C. difficile* sản sinh độc tố A và B góp phần gây tiêu chảy do *C. difficile*. Các chủng *C. difficile* sản sinh độc tố quá mức gây gia tăng bệnh tật hoặc tử vong do những nhiễm khuẩn này có thể kháng trị với liệu pháp điều trị bằng kháng sinh và có thể cần phải cắt ruột. Tiêu chảy do *Clostridium difficile* 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 *C. difficile* đã được báo cáo vẫn xuất hiện trên 2 tháng sau khi dùng các thuốc kháng sinh.

Nếu nghi ngờ hoặc chắc chắn tiêu chảy do *C. difficile*, nên ngừng sử dụng kháng sinh đang sử dụng mà kháng sinh đó không có tác dụng kháng *C. difficile*. Cần truyền dịch và chất điện giải thích hợp, bổ sung protein, điều trị bằng kháng sinh kháng *C. difficile* và đánh giá khả năng phẫu thuật theo chỉ định lâm sàng.

### **Phát triển vi khuẩn kháng thuốc**

Sử dụng rifaximin để điều trị tiêu chảy du lịch khi không có bằng chứng chứng minh hoặc nghi ngờ chắc chắn hoặc không có chỉ định dự phòng sẽ không mang lại lợi ích cho bệnh nhân và làm tăng nguy cơ phát triển vi khuẩn kháng thuốc.

### **Bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C)**

Tăng nồng độ thuốc toàn thân ở bệnh nhân suy gan. Thử nghiệm lâm sàng giới hạn ở những bệnh nhân có điểm MELD < 25. Do đó, cần cẩn trọng khi dùng rifaximin ở những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C).

### **Sử dụng đồng thời với thuốc ức chế P-glycoprotein (P-gp)**

Sử dụng đồng thời các loại thuốc ức chế P-glycoprotein với rifaximin có thể làm tăng nồng độ rifaximin toàn thân. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời rifaximin và thuốc ức chế P-gp như cyclosporin. Ở những bệnh nhân bị suy gan, nồng độ rifaximin toàn thân có thể tăng thêm do các tác dụng không mong muốn tiềm ẩn của việc giảm chuyển hóa và dùng đồng thời với các chất ức chế P-glycoprotein.

### **Sử dụng ở trẻ em**

Tính an toàn và hiệu quả của rifaximin chưa được thiết lập ở bệnh nhân nhi dưới 12 tuổi bị tiêu chảy du lịch hoặc bệnh nhân dưới 18 tuổi mắc bệnh não gan và hội chứng ruột kích thích kèm tiêu chảy.

### **Sử dụng ở người cao tuổi**

Trong số những bệnh nhân tham gia nghiên cứu lâm sàng sử dụng rifaximin để điều trị bệnh não gan, có 19% bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên, trong đó 2% từ 75 tuổi trở lên. Trong các nghiên cứu lâm sàng về hội chứng ruột kích thích kèm tiêu chảy, có 11% bệnh nhân từ 65 tuổi

trở lên, trong đó 2% từ 75 tuổi trở lên. Không có sự khác biệt tổng thể về tính an toàn hoặc hiệu quả giữa các đối tượng này với các đối tượng trẻ tuổi hơn đối với hai chỉ định trên. Chưa có đủ dữ liệu trên những bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên trong các nghiên cứu lâm sàng dùng rifaximin để điều trị tiêu chảy du lịch để xác định sự khác biệt trong đáp ứng với những đối tượng trẻ tuổi. Kinh nghiệm lâm sàng được báo cáo khác chưa xác định được sự khác biệt trong đáp ứng giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi, nhưng không thể loại trừ tăng sự nhạy cảm ở một số người cao tuổi.

### **Suy thận**

Dược động học của rifaximin ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận chưa được nghiên cứu.

### **Suy gan**

Sau khi dùng rifaximin 550 mg x 2 lần/ ngày cho bệnh nhân có tiền sử bệnh não gan, nồng độ toàn thân (AUC) của rifaximin cao hơn khoảng 10, 14 và 21 lần tương ứng ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A), suy gan trung bình (Child-Pugh B) và suy gan nặng (Child-Pugh C), so với những người tình nguyện khỏe mạnh. Không cần chỉnh liều vì dường như rifaximin có tác dụng tại chỗ. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng rifaximin cho bệnh nhân suy gan nặng.

### **Thông tin về tá dược**

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trên mỗi đơn vị liều lượng, nghĩa là về cơ bản là "không có natri".

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

### **Phụ nữ có thai**

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng rifaximin ở phụ nữ có thai để có thể đưa ra các thông báo về rủi ro liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu về sinh sản ở động vật đã ghi nhận tác dụng gây quái thai sau khi dùng rifaximin cho chuột cống và thỏ mang thai trong thời kỳ hình thành cơ quan với liều tương ứng khoảng 0,9 đến 5 lần và 0,7 đến 33 lần so với liều khuyến cáo cho người là 600 mg đến 1650 mg mỗi ngày. Đã có các trường hợp dị tật ở mắt, miệng và hàm mặt, tim và cột sống thắt lưng ở thỏ. Dị tật mắt ở chuột cống và thỏ được quan sát ở liều gây giảm sự tăng trọng lượng cơ thể mẹ. Tính trên dân số chung của Hoa Kỳ, nguy cơ nền về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sẩy thai ở phụ nữ có thai được ước tính lần lượt là 2 đến 4% và 15 đến 20%. Nên tư vấn cho phụ nữ có thai về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

### **Phụ nữ cho con bú**

Chưa rõ liệu rifaximin có bài tiết vào sữa mẹ hay không, tác dụng của rifaximin đối với trẻ bú mẹ hoặc tác dụng của rifaximin đối với việc tiết sữa. Cần xem xét lợi ích về sức khỏe và sự phát triển của trẻ bú mẹ với nhu cầu điều trị rifaximin của người mẹ và bất kỳ tác dụng không mong muốn có thể xảy ra ở trẻ bú mẹ do rifaximin hoặc do tình trạng cơ bản của người mẹ.

## **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 Kỵ CỦA THUỐC**

### **Tương tác thuốc**

### *Các thuốc ức chế P-glycoprotein (P-gp)*

Sử dụng đồng thời với cyclosporin, một chất ức chế P-glycoprotein và protein vận chuyển anion hữu cơ qua màng tế bào (OATP = organic anion-transporting polypeptides) làm tăng đáng kể nồng độ rifaximin toàn thân. Ở những bệnh nhân bị suy gan, nồng độ rifaximin toàn thân có thể tăng thêm do các tác dụng không mong muốn tiềm ẩn của việc giảm chuyển hóa và dùng đồng thời với các chất ức chế P-glycoprotein. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời rifaximin và thuốc ức chế P-gp như cyclosporin.

### *Warfarin*

Những thay đổi về INR đã được báo cáo sau khi thuốc lưu hành ở những bệnh nhân dùng đồng thời rifaximin và warfarin, do đó cần theo dõi INR và thời gian prothrombin. Có thể cần điều chỉnh liều warfarin để duy trì khoảng INR mục tiêu. Xin xem tờ hướng dẫn sử dụng của warfarin.

### *Các thuốc chuyển hóa qua CYP3A4*

Một nghiên cứu *in vitro* cho thấy rằng rifaximin cảm ứng CYP3A4. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân có chức năng gan bình thường, dùng rifaximin ở liều khuyến cáo sẽ không gây cảm ứng CYP3A4. Chưa rõ liệu rifaximin có ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của các thuốc chuyển hóa qua CYP3A4 khi dùng đồng thời ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan có sự gia tăng nồng độ rifaximin hay không.

### **Tương kỵ của 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**

Tiêu chảy do *C. difficile* là tác dụng không mong muốn có ý nghĩa lâm sàng đã được ghi nhận.

### **Tác dụng không mong muốn từ các thử nghiệm lâm sàng**

Bởi vì các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện rất khác nhau nên tỷ lệ các tác dụng không mong muốn được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng của thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ trong thực tế.

### Tiêu chảy du lịch

Tính an toàn của rifaximin 200 mg uống 3 lần/ngày đã được đánh giá ở những bệnh nhân bị tiêu chảy du lịch, bao gồm 320 bệnh nhân trong hai thử nghiệm lâm sàng đối chứng với giả dược với 95% bệnh nhân được điều trị bằng rifaximin trong ba hoặc bốn ngày. Dân số nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 31,3 (18-79) trong đó khoảng 3%  $\geq$  65 tuổi, 53% là nam giới và 84% là người da trắng, 11% là người gốc Tây Ban Nha.

Việc ngừng thuốc do tác dụng không mong muốn xảy ra ở 0,4% bệnh nhân. Các tác dụng không mong muốn dẫn đến ngừng thuốc là mất vị giác, kiết lỵ, giảm cân, chán ăn, buồn nôn và kích ứng mũi.

Trong hai thử nghiệm đối chứng với giả dược, tỷ lệ tác dụng không mong muốn xảy ra với tần suất  $\geq$  2% (đầu đầu) ở bệnh nhân điều trị bằng rifaximin (n=320) cao hơn so với giả dược

(n=228) (10% rifaximin, 9% giả dược).

### Bệnh não gan

#### *Thử nghiệm 1*

Dữ liệu được mô tả trong Bảng 1 phản ánh mức độ tiếp xúc với rifaximin ở 348 bệnh nhân, bao gồm 265 bệnh nhân dùng rifaximin trong 6 tháng và 202 bệnh nhân dùng trong hơn một năm (thời gian dùng thuốc trung bình là 364 ngày). Tính an toàn của rifaximin 550 mg uống 2 lần/ngày để giảm nguy cơ tái phát bệnh não gan ở bệnh nhân trưởng thành đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả dược kéo dài 6 tháng (n=140) và trong một nghiên cứu theo dõi dài hạn (n=280). Dân số nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 56 tuổi (từ 21 đến 82); khoảng 20% bệnh nhân  $\geq 65$  tuổi, 61% là nam giới, 86% là người da trắng và 4% là người da đen. 91% bệnh nhân trong thử nghiệm đang dùng đồng thời với lactulose. Các tác dụng không mong muốn thường gặp xảy ra với tỷ lệ  $\geq 5\%$  và với tỷ lệ cao hơn ở nhóm bệnh nhân được điều trị bằng rifaximin so với nhóm dùng giả dược trong thử nghiệm 6 tháng được trình bày trong Bảng 1.

**Bảng 1. Các tác dụng không mong muốn thường gặp \* từ nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân trưởng thành bị bệnh não gan dùng rifaximin (Thử nghiệm 1)**

Tác dụng không mong muốn	Rifaximin 550 mg uống 2 lần/ngày (N=140) (n%)	Giả dược (N=159) (n%)
Phù ngoại biên	21 (15%)	13 (8%)
Buồn nôn	20 (14%)	21 (13%)
Chóng mặt	18 (13%)	13 (8%)
Mệt mỏi	17 (12%)	18 (11%)
Cổ trướng	16 (11%)	15 (9%)
Co thắt cơ	13 (9%)	11 (7%)
Ngứa	12 (9%)	10 (6%)
Đau bụng	12 (9%)	13 (8%)
Thiếu máu	11 (8%)	6 (4%)
Trầm cảm	10 (7%)	8 (5%)
Viêm mũi họng	10 (7%)	10 (6%)
Đau bụng trên	9 (6%)	8 (5%)
Đau khớp	9 (6%)	4 (3%)
Khó thở	9 (6%)	7 (4%)
Sốt	9 (6%)	5 (3%)
Phát ban	7 (5%)	6 (4%)

Tỷ lệ tác dụng không mong muốn xảy ra với tần suất  $\geq 5\%$  cao hơn ở nhóm bệnh nhân điều trị với rifaximin so với nhóm giả dược.

#### *Thử nghiệm 2*



Dữ liệu được mô tả trong Bảng 2 phản ánh mức độ tiếp xúc với rifaximin ở 221 trong số 222 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên, dùng thuốc trong thời gian trung bình là 169 ngày, trong đó 113 bệnh nhân dùng rifaximin đơn trị liệu và 108 bệnh nhân dùng rifaximin cùng với lactulose trong một thử nghiệm có đối chứng với hoạt chất kéo dài 6 tháng. Dân số nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 58; khoảng 63% đối tượng là nam giới. Các tác dụng không mong muốn thường gặp xảy ra với tỷ lệ  $\geq 5\%$  được trình bày trong Bảng 2.

**Bảng 2. Các tác dụng không mong muốn thường gặp \* từ nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân trưởng thành bị bệnh não gan dùng rifaximin dùng đồng thời với lactulose so với rifaximin đơn trị liệu (Thử nghiệm 2)**

Tác dụng không mong muốn	Rifaximin 550 mg uống 2 lần/ngày + Lactulose (N=108) (n%)	Rifaximin 550 mg uống 2 lần/ngày (N=113) (n%)
Phù ngoại biên	15 (14%)	19 (17%)
Mất ngủ	15 (14%)	13 (12%)
Cổ trướng	14 (13%)	8 (7%)
Tiêu chảy	13 (12%)	6 (5%)
Buồn nôn	11 (10%)	17 (15%)
Cơ thắt cơ	11 (10%)	9 (8%)
Khó thở	10 (9%)	8 (7%)
Lo âu	10 (9%)	6 (5%)
Táo bón	9 (8%)	18 (16%)
Mệt mỏi	9 (8%)	16 (14%)
Nhiễm trùng đường tiết niệu	9 (8%)	13 (12%)
Đau bụng	8 (7%)	8 (7%)
Ngứa	6 (6%)	11 (10%)
Giảm cảm giác thèm ăn	5 (5%)	8 (7%)
Đau đầu	5 (5%)	8 (7%)
Ho	5 (5%)	6 (6%)
Suy thận cấp	5 (5%)	7 (6%)
Nôn	6 (5%)	6 (6%)
Thiếu máu	3 (3%)	11 (10%)

\* Các tác dụng không mong muốn xảy ra ở  $\geq 5\%$  bệnh nhân dùng rifaximin ở cả hai nhóm điều trị

#### Hội chứng ruột kích thích kèm tiêu chảy (IBS-D)

Tính an toàn của rifaximin trong điều trị IBS-D đã được đánh giá trong 3 nghiên cứu đối chứng với giả dược, trong đó 952 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng rifaximin 550 mg x 3 lần/ngày trong 14 ngày. Trong 3 nghiên cứu, 96% bệnh nhân được điều trị bằng rifaximin



trong ít nhất 14 ngày. Trong thử nghiệm 1 và 2, 624 bệnh nhân chỉ được điều trị một đợt 14 ngày. Thử nghiệm 3 đã đánh giá tính an toàn của rifaximin ở 328 bệnh nhân được điều trị 1 đợt nhân mở và 2 đợt điều trị mù đôi lặp lại, mỗi đợt 14 ngày trong khoảng thời gian 46 tuần. Dân số kết hợp trong nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 47 (từ 18 đến 88), trong đó khoảng 11% bệnh nhân  $\geq 65$  tuổi, 72% là nữ, 88% là người da trắng, 9% là người da đen và 12% là người gốc Tây Ban Nha.

Tác dụng không mong muốn xảy ra với tần suất  $\geq 2\%$  ở bệnh nhân điều trị rifaximin có tỷ lệ cao hơn giả dược trong thử nghiệm 1 và 2 đối với IBS-D là buồn nôn (3% rifaximin, 2% giả dược).

Tác dụng không mong muốn xảy ra với tần suất  $\geq 2\%$  ở bệnh nhân điều trị rifaximin (n=328) có tỷ lệ cao hơn giả dược (n=308) trong thử nghiệm 3 đối với IBS-D trong giai đoạn điều trị mù đôi bao gồm:

- Tăng ALT (2% rifaximin, 1% giả dược)
- Buồn nôn (2% rifaximin, 1% giả dược)

#### **Tác dụng không mong muốn ít gặp hơn**

Các tác dụng không mong muốn được phân loại theo hệ cơ quan dưới đây đã được báo cáo ở  $< 2\%$  bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng về tiêu chảy du lịch và IBS-D và ở  $< 5\%$  bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng về bệnh não gan:

- Rối loạn gan mật: Viêm đại tràng do *Clostridium*
- Nghiên cứu: Tăng creatin phosphokinase trong máu
- Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Đau cơ

#### **Tác dụng không mong muốn sau khi lưu hành**

Các tác dụng không mong muốn dưới đây đã được ghi nhận sau khi thuốc được lưu hành. Bởi vì những tác dụng không mong muốn này này được báo cáo một cách tự nguyện từ nhóm dân số không xác định được số lượng nên không thể ước tính tần suất. Những tác dụng không mong muốn này được chọn để đưa vào do mức độ nghiêm trọng, tần suất báo cáo hoặc có mối liên hệ nhân quả với rifaximin.

#### **Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng**

Đã có báo cáo về các trường hợp viêm đại tràng do *C. difficile*

#### **Phản ứng quá mẫn**

Viêm da tróc vảy, phát ban, phù mạch thần kinh (sưng mắt và lưỡi, khó nuốt), nổi mề đay, đỏ bừng, ngứa và sốc phản vệ đã được báo cáo. Những phản ứng này xảy ra sớm nhất trong vòng 15 phút sau khi dùng thuốc.

#### **Rối loạn cơ xương và mô liên kết**

Các trường hợp tiêu cơ vân đã được báo cáo ở những bệnh nhân xơ gan có hoặc không sử dụng đồng thời với các thuốc nhóm statin.

#### **Các phản ứng nghiêm trọng trên da**

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở da, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng

rifaximin ở bệnh nhân xơ gan. Ngừng dùng rifaximin khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên của các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên da hoặc các dấu hiệu quá mẫn khác và cần tiến hành đánh giá lâm sàng.

**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 cụ thể về việc điều trị quá liều rifaximin. Trong các nghiên cứu lâm sàng ở liều cao hơn liều khuyến cáo (> 600 mg/ ngày đối với chỉ định tiêu chảy du lịch, > 1100 mg/ ngày đối với chỉ định bệnh não gan hoặc > 1650 mg/ ngày đối với chỉ định hội chứng ruột kích thích kèm tiêu chảy), các tác dụng không mong muốn ở những đối tượng dùng liều cao hơn liều khuyến cáo tương tự so với giả dược. Trong trường hợp quá liều, ngừng rifaximin, điều trị theo triệu chứng và điều trị hỗ trợ khi cần.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

**Mã ATC:** A07AA11

### Cơ chế tác dụng

Rifaximin là một dẫn xuất bán tổng hợp của rifampin và tác dụng bằng cách liên kết với tiểu đơn vị beta của RNA polymerase phụ thuộc DNA của vi khuẩn, ngăn chặn một trong các bước của quá trình phiên mã. Điều này dẫn đến ức chế sự tổng hợp protein của vi khuẩn và do đó ức chế sự phát triển của vi khuẩn.

### Cơ chế đề kháng

Sự đề kháng với rifaximin chủ yếu là do đột biến gen rpoB. Điều này làm thay đổi vị trí gắn kết trên RNA polymerase phụ thuộc DNA và làm giảm ái lực gắn kết của rifaximin, do đó làm giảm hiệu quả của thuốc. Chưa quan sát thấy sự đề kháng chéo giữa rifaximin và các nhóm kháng sinh khác.

### Hoạt tính kháng khuẩn

Rifaximin đã được chứng minh là có hoạt tính kháng hầu hết các chủng vi sinh vật sau, trong *in vitro* và trong các bệnh nhiễm trùng:

- Vi khuẩn hiếu khí
- Vi khuẩn gram âm
- *Escherichia coli* (các chủng gây độc tố ruột và gây kết dính ruột)

## ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

### Hấp thu

Sau khi dùng rifaximin 550 mg đơn liều và đa liều ở những người khỏe mạnh, thời gian trung bình để đạt nồng độ đỉnh của rifaximin trong huyết tương là khoảng 1 giờ và  $C_{max}$  trung bình dao động trong khoảng 2,4 đến 4 ng/mL.

### Tiêu chảy du lịch

Sự hấp thu toàn thân của rifaximin (200 mg x 3 lần/ ngày) được đánh giá trên 13 đối tượng bị

nhiễm vi khuẩn *Shigella* vào Ngày 1 và 3 của liệu trình điều trị kéo dài ba ngày. Nồng độ và mức phơi nhiễm của rifaximin trong huyết tương thấp và thay đổi. Chưa có bằng chứng về sự tích lũy rifaximin sau khi dùng liều lặp lại trong 3 ngày (9 liều). Nồng độ đỉnh của rifaximin trong huyết tương sau 3 và 9 liều liên tiếp dao động từ 0,81 đến 3,4 ng/mL vào Ngày 1 và 0,68 đến 2,26 ng/mL vào Ngày 3. AUC<sub>0-last</sub> ước tính là 6,95 ± 5,15 ng•h/mL vào Ngày 1 và 7,83 ± 4,94 ng•h/mL vào Ngày 3. Rifaximin không thích hợp để điều trị nhiễm khuẩn toàn thân do nồng độ toàn thân của rifaximin thấp sau khi uống.

### **Bệnh não gan**

Nồng độ rifaximin trung bình (AUC) ở bệnh nhân có tiền sử HE cao hơn khoảng 12 lần so với người khỏe mạnh. Trong số những bệnh nhân có tiền sử HE, AUC trung bình ở bệnh nhân suy gan Child-Pugh C cao gấp 2 lần so với bệnh nhân suy gan Child-Pugh A.

### **Hội chứng ruột kích thích kèm tiêu chảy (IBS-D)**

Ở những bệnh nhân mắc hội chứng IBS-D được điều trị bằng rifaximin 550 mg x 3 lần/ ngày trong 14 ngày, T<sub>max</sub> trung bình là 1 giờ và C<sub>max</sub> và AUC trung bình thường tương đương với người khỏe mạnh. Sau khi dùng đa liều rifaximin, AUC<sub>tau</sub> cao hơn 1,65 lần so với Ngày 1 ở bệnh nhân IBS-D (Bảng 3).

**Bảng 3. Các thông số dược động học trung bình (± SD) của rifaximin sau khi dùng rifaximin 550 mg x 3 lần/ ngày ở bệnh nhân IBS-D và đối tượng khỏe mạnh**

	Người khỏe mạnh		Bệnh nhân IBS-D	
	Đơn liều (Ngày 1) n = 12	Đa liều (Ngày 14) n = 14	Đơn liều (Ngày 1) n = 24	Đa liều (Ngày 14) n = 24
C <sub>max</sub> (ng/mL)	4,04 (1,51)	2,39 (1,28)	3,49 (1,36)	4,22 (2,66)
T <sub>max</sub> (h)*	0,75 (0,5-2,1)	1,00 (0,5-2,0)	0,78 (0-2)	1,00 (0,5-2)
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/mL)	10,4 (3,47)	9,30 (2,7)	9,69 (4,16)	16,0 (9,59)
Half-life (h)	1,83 (1,38)	5,63 (5,27)	3,14 (1,71)	6,08 (1,68)

\* Trung vị (khoảng)

### **Ảnh hưởng của thực phẩm trên những đối tượng khỏe mạnh**

Khi dùng rifaximin trong vòng 30 phút sau bữa ăn giàu chất béo ở những người khỏe mạnh, thời gian trung bình để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương bị trì hoãn từ 0,75 đến 1,5 giờ và nồng độ toàn thân (AUC) của rifaximin tăng lên gấp 2 lần nhưng không ảnh hưởng đáng kể đến C<sub>max</sub>.

### **Tỷ lệ theo liều dùng**

Sau khi uống rifaximin 200 mg, 400 mg hoặc 600 mg, nồng độ toàn thân của rifaximin tăng phụ thuộc vào liều khoảng 2 lần đối với cả AUC<sub>last</sub> và C<sub>max</sub> khi dung liều từ 200 mg lên 400



mg, nhưng tăng 1,3 lần đối với cả  $AUC_{last}$  và  $C_{max}$  từ khi dùng liều từ 400 mg lên 600 mg.

### 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 người khỏe mạnh và 62% ở những bệnh nhân suy gan khi dùng rifaximin.

### Chuyển hóa

Trong một nghiên cứu *in vitro*, rifaximin chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4. Rifaximin chiếm 18% hoạt tính phóng xạ trong huyết tương, điều đó cho thấy rifaximin được hấp thu trải qua quá trình chuyển hóa bình thường.

### Thải trừ

Thời gian bán thải trung bình của rifaximin ở người khỏe mạnh ở trạng thái ổn định là 5,6 giờ và 6 giờ ở bệnh nhân IBS-D.

Trong một nghiên cứu cân bằng khối, sau khi uống 400 mg rifaximin gắn  $^{14}C$  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.

Sự bài tiết qua mật của rifaximin đã được chỉ ra bởi một nghiên cứu chuyên biệt trong đó rifaximin hiện diện trong mật ở những bệnh nhân có niêm mạc đường tiêu hóa nguyên vẹn sau khi cắt bỏ túi mật

### Đối tượng đặc biệt

#### Suy gan

Nồng độ toàn thân của rifaximin tăng rõ rệt ở bệnh nhân suy gan so với người khỏe mạnh.

Dược động học của rifaximin ở bệnh nhân có tiền sử bệnh não gan (HE) được đánh giá sau khi dùng rifaximin 550 mg x 2 lần/ ngày. Các thông số dược động học biến thiên cao và nồng độ rifaximin trung bình ( $AUC$ ) ở những bệnh nhân có tiền sử HE cao hơn so với những người khỏe mạnh.  $AUC$  trung bình ở bệnh nhân suy gan Child-Pugh A, B và C cao hơn lần lượt là 10, 14 và 21 lần so với ở người khỏe mạnh (xem Bảng 4).

**Bảng 4. Các thông số dược động học trung bình ( $\pm$  SD) của rifaximin ở trạng thái ổn định ở bệnh nhân có tiền sử bệnh não gan theo phân loại Child-Pugh \***

	Người khỏe mạnh (n = 14)	Phân loại Child-Pugh		
		A (n=18)	B (n=15)	C (n=6)
$AUC_{tau}$ (ng•g/mL)	12,3 $\pm$ 4,8	118 $\pm$ 67,8	169 $\pm$ 55,7	257 $\pm$ 100,2
$C_{max}$ (ng/mL)	3,4 $\pm$ 1,6	19,5 $\pm$ 11,4	25,4 $\pm$ 11,9	39,7 $\pm$ 13,4
$T_{max}^1$ (h)	0,8 (0,5, 4,0)	1 (0,9, 10)	1 (1,0, 4,2)	1 (0, 2)

\* So sánh chéo với các thông số dược động học ở đối tượng khỏe mạnh

Trung vị (khoảng)

### **Suy thận**

Dược động học của rifaximin ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận chưa được nghiên cứu.

#### *Các nghiên cứu về tương tác thuốc*

Một nghiên cứu *in vitro* cho thấy rifaximin là cơ chất của CYP3A4.

Trong *in vitro*, rifaximin là cơ chất của P-glycoprotein, OATP1A2, OATP1B1 và OATP1B3. Rifaximin không phải là cơ chất của OATP2B1.

#### *Cyclosporin*

*In vitro*, với sự hiện diện của chất ức chế P-glycoprotein, verapamil, tỷ lệ đào thải của rifaximin giảm hơn 50%. Trong một nghiên cứu tương tác thuốc trên lâm sàng,  $C_{max}$  trung bình của rifaximin đã tăng 83 lần, từ 0,48 đến 40,0 ng/mL;  $AUC_{\infty}$  trung bình đã tăng 124 lần, từ 2,54 lên 314 ng•h/mL sau khi dùng đồng thời liều đơn rifaximin 550 mg với liều đơn cyclosporin 600 mg (một chất ức chế P-glycoprotein).

Cyclosporin cũng là chất ức chế OATP, protein kháng ung thư vú (BCRP) và là chất ức chế yếu CYP3A4. Vẫn chưa rõ sự ức chế chất vận chuyển của cyclosporin có góp phần tăng nồng độ rifaximin hay không.

#### *Ảnh hưởng của rifaximin đối với các thuốc khác*

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc *in vitro*, giá trị  $IC_{50}$  của rifaximin >50 micromol (~60 mcg) đối với các isoform CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 và 2E1. Giá trị  $IC_{50}$  *in vitro* của rifaximin đối với CYP3A4 là 25 micromol. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, không có khả năng xảy ra tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng thông qua việc ức chế 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4 bởi rifaximin.

Tác dụng ức chế của rifaximin đối với việc vận chuyển P-glycoprotein được quan sát trong một nghiên cứu *in vitro*. Tác dụng của rifaximin trên chất vận chuyển P-gp chưa được đánh giá *in vivo*.

Trong các nghiên cứu *in vitro*, rifaximin ở nồng độ 3 micromol đã ức chế sự hấp thu estradiol glucuronid qua OATP1B1 64% và qua OATP1B3 70% trong khi sự hấp thu của estron sulfat qua OATP1A2 bị ức chế là 40%. Khả năng ức chế của rifaximin trên các chất vận chuyển này ở nồng độ liên quan đến lâm sàng vẫn chưa được biết.

#### *Midazolam*

Trong một nghiên cứu *in vitro*, rifaximin cảm ứng CYP3A4 ở nồng độ 0,2 micromol. Trong hai nghiên cứu về tương tác thuốc trên lâm sàng ở những đối tượng khỏe mạnh, không quan sát thấy sự cảm ứng đáng kể enzyme CYP3A4 khi dùng đồng thời midazolam và rifaximin 3 lần/ ngày trong 7 ngày với liều 200 mg và 550 mg.

Tác dụng khi uống rifaximin 200 mg mỗi 8 giờ trong 3 ngày và trong 7 ngày đối với dược động học của liều đơn midazolam 2 mg tiêm tĩnh mạch hoặc midazolam 6 mg đường uống đã được đánh giá ở những đối tượng khỏe mạnh. Khi dùng midazolam đơn trị hoặc dùng đồng thời với rifaximin, không có sự khác biệt đáng kể về nồng độ toàn thân hoặc thải trừ của midazolam tiêm tĩnh mạch hoặc đường uống hoặc chất chuyển hóa chính (1'-hydroxymidazolam). Do đó, rifaximin không ảnh hưởng đáng kể đến hoạt tính của CYP3A4 ở



ruột hoặc gan với chế độ dùng thuốc 200 mg x 3 lần/ ngày.

Khi uống liều đơn midazolam 2 mg sau khi dùng rifaximin 550 mg x 3 lần/ ngày trong 7 ngày và 14 ngày ở đối tượng khỏe mạnh, AUC trung bình của midazolam lần lượt thấp hơn 3,8% và 8,8% so với khi dùng midazolam một mình.  $C_{max}$  trung bình của midazolam thấp hơn từ 4 đến 5% khi dùng rifaximin trong 7-14 ngày trước khi dùng midazolam. Mức độ tương tác này không có ý nghĩa lâm sàng.

*Thuốc tránh thai đường uống có chứa Ethinyl estradiol và Norgestimat*

Nghiên cứu thiết kế chéo, nhãn mở về thuốc tránh thai đường uống được tiến hành ở 28 đối tượng nữ khỏe mạnh để xác định xem nếu uống rifaximin 200 mg x 3 lần/ ngày trong 3 ngày (chế độ dùng thuốc cho bệnh tiêu chảy du lịch) có làm thay đổi dược động học của liều đơn thuốc tránh thai đường uống có chứa 0,07 mg ethinyl estradiol và 0,5 mg norgestimat. Kết quả cho thấy dược động học của liều đơn ethinyl estradiol và norgestimat không bị thay đổi bởi rifaximin.

Một nghiên cứu nhãn mở về thuốc tránh thai đường uống được tiến hành trên 39 đối tượng nữ khỏe mạnh để xác định xem nếu uống rifaximin 550 mg x 3 lần/ ngày trong 7 ngày có làm thay đổi dược động học của liều đơn thuốc tránh thai đường uống chứa 0,025 mg ethinyl estradiol (EE) và 0,25 mg norgestimat (NGM).  $C_{max}$  trung bình của EE và NGM thấp hơn lần lượt là 25% và 13% sau khi dùng rifaximin 7 ngày so với khi chỉ dùng thuốc tránh thai đường uống. Giá trị AUC trung bình của chất chuyển hóa có hoạt tính NGM thấp hơn từ 7% đến khoảng 11%, trong khi AUC của EE không thay đổi khi dùng rifaximin. Chưa rõ mối liên quan về mặt lâm sàng của việc giảm  $C_{max}$  và AUC khi dùng rifaximin.

## QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:** Bảo quản nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng

**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:** Nhà sản xuất

**SẢN XUẤT TẠI:**

**Công ty Cổ phần Dược phẩm OPV**

Số 27, Đường 3A, Khu Công Nghiệp Biên Hòa II, Phường An Bình, Thành phố Biên Hòa, Tỉnh Đồng Nai, Việt Nam.

**THEO HỢP ĐỒNG GIA CÔNG VỚI:**

**RV Lifesciences Limited**

Plot No. H-19, M.I.D.C, Waluj, Aurangabad 431133, Maharashtra State, Ấn Độ.