

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КСИФАКСАН

(XIFAXAN)

Склад:

діюча речовина: рифаксимін;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 550 мг рифаксими́ну;

допоміжні речовини: натрію крохмальгліколят (тип А), гліцеролу дистеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), динатрію едетат, пропіленгліколь, заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: рожеві овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «RX» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при кишкових інфекціях. Антибіотики. Код АТХ А07А А11.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діючою речовиною препарату КСИФАКСАН є рифаксимін - антимікробна речовина класу рифаміцину, яка необоротно зв'язує бета-субодиницю ДНК-залежної РНК-полімерази бактерій і таким чином інгібує синтез бактеріальної РНК та білків.

Рифаксимін має широкий спектр антимікробної дії відносно більшості грампозитивних та грамнегативних аеробних та анаеробних бактерій, включаючи штами, що продукують аміак. Рифаксимін може інгібувати поділ бактерій, що дезамінують сечовину, таким чином зменшуючи вироблення аміаку та інших сполук, які, як вважається, важливі для патогенезу печінкової енцефалопатії.

Механізм резистентності

Розвиток резистентності до рифаксими́ну зумовлений, в першу чергу, оборотною хромосомною одноступеневою перебудовою гена *groV*, який кодує бактеріальну РНК-полімеразу.

Клінічні дослідження, які вивчали зміни чутливості кишкової флори у пацієнтів з діареєю мандрівників, не змогли виявити появу резистентних до лікарського засобу грампозитивних (наприклад, ентерококи) або грамнегативних (*E.coli*) мікроорганізмів під час 3-денного курсу лікування рифаксиміном.

Розвиток резистентності у нормальній кишковій бактеріальній флорі досліджувався при прийомі повторних високих доз рифаксиміну здоровими добровольцями та пацієнтами із запальним захворюванням кишечника. Під час дослідження розвинулися штами, резистентні до рифаксиміну, але вони були нестабільними та не колонізували шлунково-кишковий тракт і не витісняли штами, чутливі до рифаксиміну. Після припинення лікування резистентні штами швидко зникли.

Доклінічні та клінічні дані дають змогу припустити, що лікування рифаксиміном пацієнтів-носіїв штамів *Mycobacterium tuberculosis* та *Neisseria meningitides* не призводитиме до розвитку резистентності до рифампіцину.

Чутливість

Рифаксимін є антибактеріальним агентом, що не має здатності абсорбуватися. Результати тестування чутливості *in vitro* не можна використовувати для надійного встановлення чутливості або резистентності бактерій до рифаксиміну. На цей час даних для встановлення клінічної межі чутливості до рифаксиміну недостатньо.

В умовах *in vitro* вивчалася дія рифаксиміну на кілька патогенів, включаючи бактерії, що виробляють аміак, такі як штами *Escherichia coli*, штами *Clostridium*, *Enterobacteriaceae*, штами *Bacteroides*. Внаслідок дуже низької абсорбції зі шлунково-кишкового тракту рифаксимін клінічно не ефективний проти інвазивних патогенів, навіть у разі чутливості цих бактерій до нього в умовах *in vitro*.

Клінічна ефективність

Печінкова енцефалопатія

Ефективність та безпека рифаксиміну при прийомі дози 550 мг двічі на добу дорослими пацієнтами з печінковою енцефалопатією (ПЕ) у стані ремісії вивчалася в 6-місячному рандомізованому подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні фази 3.

299 осіб рандомізували для прийому рифаксиміну 550 мг двічі на добу (n = 140) або плацебо (n = 159) протягом 6 місяців. В основному дослідженні 91% осіб в обох групах одночасно приймали лактулозу. До дослідження не включали пацієнтів з індексом MELD (модель кінцевої стадії захворювання) > 25.

Первинною точкою дослідження був час до першого проривного епізоду явної ПЕ, після якого пацієнта виключали із дослідження. Проривний епізод явної ПЕ визначався як виражене погіршення неврологічної функції та підвищення оцінки за шкалою Конна до ступеня ≥ 2 . У пацієнтів з вихідним показником за шкалою Конна 0 проривний епізод явної ПЕ визначався як збільшення показника за шкалою Конна до 1 і ступеня астериксису до 1.

Протягом 6-місячного періоду проривний епізод явної ПЕ спостерігався у 31 зі 140 пацієнтів групи рифаксиміну (22 %) та у 73 зі 159 пацієнтів групи плацебо (46 %). Рифаксимін зменшував ризик загострення ПЕ на 58 % (p < 0,0001) та ризик пов'язаної з ПЕ госпіталізації на 50 % (p <

0,013) порівняно з плацебо.

Комбінована терапія рифаксиміном і лактулозою продемонструвала статистично значуще зниження смертності у пацієнтів з ПЕ порівняно із застосуванням лише лактулози в систематичному огляді та метааналізі чотирьох рандомізованих і трьох обсерваційних досліджень за участю 1822 пацієнтів (різниця ризиків (RD) -0,11, 95 % СІ від -0,19 до -0,03, $P = 0,009$). Додаткові аналізи чутливості підтвердили ці результати. Зокрема, об'єднаний аналіз двох рандомізованих досліджень, що включали 320 пацієнтів, які отримували лікування до 10 днів і спостерігалися під час госпіталізації, продемонстрував статистично значуще зниження смертності (RD -0,22, 95 % СІ від -0,33 до -0,12, $P < 0,0001$).

Синдром подразненого кишечника з діареєю

Ефективність та безпека рифаксиміну при прийомі дози 550 мг три рази на добу для лікування синдрому подразненого кишечника з діареєю (СПК-Д) вивчались у 3 рандомізованих багатоцентрових подвійно сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях, в яких брали участь дорослі пацієнти.

У дослідженнях RFIB3007 та RFIB3008, які мали однаковий дизайн, загалом брали участь 1258 пацієнтів, які відповідали римським критеріям II щодо СПК і які були рандомізовані для прийому або рифаксиміну 550 мг тричі на добу ($n = 624$), або плацебо ($n = 634$) протягом 14 днів, після чого знаходилися під наглядом протягом 10 тижнів, не отримуючи лікування. Пацієнти з СПК із запором були виключені із досліджень.

Первинною кінцевою точкою в обох дослідженнях була частка пацієнтів, які адекватно позбувалися ознак та симптомів СПК щонайменше на два тижні протягом місяця після 14 днів лікування.

Адекватне позбавлення від симптомів СПК протягом місяця після 2-тижневого лікування спостерігалось частіше у пацієнтів, які приймали рифаксимін, порівняно з тими, хто приймав плацебо (126 з 309 пацієнтів [41 %] порівняно з 98 із 314 пацієнтів [31 %], $p = 0,0125$ у дослідженні RFIB3007; 128 з 315 пацієнтів [41 %] порівняно з 103 із 320 пацієнтів [32 %], $p = 0,0263$ у дослідженні RFIB3008).

Дослідження також вивчали змішану кінцеву точку, яка визначалась як кількість пацієнтів, що відповідали на лікування за показниками абдомінального болю та консистенцією випорожнень, пов'язаними з СПК.

Протягом місяця за симптомами абдомінального болю та консистенції випорожнень відповідь дала більша частка пацієнтів, які приймали рифаксимін, порівняно з тими, хто приймав плацебо (144 з 309 пацієнтів [47 %] порівняно зі 121 з 314 пацієнтів [39 %], $p < 0,05$, у дослідженні RFIB3007; 147 з 315 пацієнтів [47 %] порівняно зі 116 з 320 пацієнтів [36 %], $p < 0,01$, у дослідженні RFIB3008).

-

У дослідженні RFIB3053 тривалістю до 46 тижнів оцінювали повторне лікування дорослих пацієнтів з СПК-Д, які відповідали римським критеріям III. Загалом 2579 пацієнтів проходили початковий 14-денний курс лікування рифаксиміном за відкритою

схемою, за яким слідував 4-тижневий період спостережень без лікування. Наприкінці періоду спостережень пацієнтів оцінювали щодо відповіді на лікування, яку визначали за такими критеріями:

- покращення тижневого середнього індексу абдомінального болю на $\geq 30\%$ порівняно з базовим рівнем за оцінкою щоденної анкети;
- зменшення кількості днів на тиждень зі щоденною консистенцією випорожнень типу 6 або 7 за брістольською шкалою щонайменше на 50% порівняно з базовими значеннями.

Потім ті пацієнти, які відповідали на лікування, знаходились під наглядом протягом періоду до 20 тижнів без лікування для моніторингу рецидивів симптомів СПК-Д, таких як абдомінальний біль або м'які/водянисті випорожнення.

У разі рецидиву цих симптомів пацієнтів рандомізували до повторної фази лікування за подвійно сліпою плацебо-контрольованою схемою.

Оцінці підлягали 1074 (44 %) з 2438 пацієнтів, які відповідали на початкове лікування з покращенням симптомів абдомінального болю та консистенції випорожнень; цих пацієнтів оцінювали протягом 22 тижнів щодо наявності тривалої відповіді або рецидивів симптомів СПК. Частота відповіді на лікування щодо кожного із симптомів СПК протягом відкритої фази дослідження була подібною до частоти, яка спостерігалась у дослідженнях RFIB3007 та RFIB3008.

Надалі загалом 636 пацієнтів, що мали ознаки та симптоми рецидиву, були рандомізовані до подвійно сліпої фази повторного лікування. Медіанний час до настання рецидиву у пацієнтів з початковою відповіддю впродовж відкритої фази лікування рифаксиміном становив 10 тижнів (діапазон від 6 до 24 тижнів).

Ці пацієнти приймали або рифаксимін у дозі 550 мг тричі на добу ($n = 328$), або плацебо ($n = 308$) протягом двох додаткових 14-денних повторних курсів лікування з перервою на 10 тижнів. Групи пацієнтів, які приймали рифаксимін та плацебо, мали подібні базові індекси симптомів СПК на час рецидиву та рандомізації до подвійно сліпої фази, але індекси симптомів були менш тяжкими, ніж на момент включення до відкритої фази.

У подвійно сліпій плацебо-контрольованій частині дослідження визначали частку пацієнтів, які відповідали на повторне лікування, за пов'язаними з СПК абдомінальним болем та консистенцією випорожнень, як зазначено вище, протягом 4 тижнів після першого курсу повторного лікування рифаксиміном.

Протягом місяця за симптомами абдомінального болю та консистенцією випорожнень відповідь дала більша частка пацієнтів, які приймали рифаксимін, порівняно з тими, хто приймав плацебо (125 з 328 пацієнтів [38 %] порівняно з 97 із 308 пацієнтів [31 %], $p < 0,05$). Різниця у частоті відповіді на лікування становила 7 % з 95 % довірчим інтервалом (від 0,9 % до 16,9 %).

Фармакокінетика.

Абсорбція

Результати фармакокінетичних досліджень показали практичну відсутність (менше 1 %) абсорбції рифаксиміну у поліморфній формі α після перорального прийому. Після повторного прийому терапевтичних доз препарату як здоровими добровольцями, так і пацієнтами з ураженою слизовою оболонкою кишечника (запальне захворювання кишечника) рівні рифаксиміну у плазмі крові були дуже низькими (менше 10 нг/мл). У пацієнтів з ПЕ після прийому рифаксиміну у дозі 550 мг двічі на добу середня експозиція рифаксиміну була приблизно у 12 разів вища за ту, що спостерігається у здорових добровольців після прийому таких же доз.

При прийомі рифаксиміну впродовж 30 хвилин після вживання сніданку з високим вмістом жиру спостерігалось клінічно незначуще збільшення системної абсорбції рифаксиміну.

У пацієнтів з СПК-Д, які приймали рифаксимін у дозі 550 мг двічі на добу, середня експозиція загалом була зіставною з експозицією, що спостерігалась у здорових осіб.

Розподіл

Рифаксимін помірно зв'язується з білками плазми крові людини. В умовах *in vivo* середній ступінь зв'язування рифаксиміну з білками становив 67,5 % у здорових добровольців та 62 % у пацієнтів з ураженням печінки.

Метаболізм

У дослідженнях було показано, що рифаксимін не метаболізується під час проходження через шлунково-кишковий тракт.

У дослідженні з радіоактивно міченим рифаксиміном було встановлено, що із сечею виводиться 0,025 % введеної дози рифаксиміну і менше 0,01 % дози метаболізується до 25-дезацетилрифаксиміну – єдиного метаболіту рифаксиміну, ідентифікованого у людини.

Виведення

Результати дослідження з радіоактивно міченим рифаксиміном дають змогу припустити, що він майже виключно та повністю виводиться з фекаліями (96,9 % введеної дози). Сечове виведення міченого рифаксиміну не перевищує 0,4 % введеної дози.

Лінійність/нелінійність

Вважається, що швидкість та ступінь системної дії рифаксиміну у людини характеризуються нелінійною дозозалежною кінетикою, що узгоджується з можливістю обмеження абсорбції швидкістю розчинення рифаксиміну.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Зменшення рецидивів епізодів явної печінкової енцефалопатії у пацієнтів віком від 18 років;
- лікування синдрому подразненого кишечника з діареєю у пацієнтів віком від 18 років.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до рифаксиміну, похідних рифаміцину або до будь-яких допоміжних речовин препарату;
- обструкція кишечника.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Досвід одночасного застосування рифаксиміну з іншими антибактеріальними засобами групи рифаміцину для лікування системних бактеріальних інфекцій відсутній.

Дані досліджень *in vitro* свідчать, що рифаксимін не інгібує основні ферменти системи цитохрому P450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4), які відповідають за метаболізм лікарських засобів. У дослідженнях індукції *in vitro* рифаксимін не спричиняв індукцію CYP1A2 та CYP2B6, але виступав слабким індуктором ізоферменту CYP3A4 цитохрому P450.

У клінічних дослідженнях лікарських взаємодій за участю здорових добровольців було показано, що рифаксимін суттєво не впливає на фармакокінетику субстратів ферменту CYP3A4. Однак у пацієнтів з ураженням печінкової функції не можна виключати ймовірність того, що рифаксимін може зменшувати ефективність одночасно застосовуваних субстратів ферменту CYP3A4 (наприклад варфарину, протиепілептичних і протиаритмічних засобів та пероральних контрацептивів), що зумовлено збільшенням системної дії рифаксиміну у таких пацієнтів порівняно зі здоровими особами.

При призначенні рифаксиміну пацієнтам, що приймають варфарин, повідомлялось як про зменшення, так і про збільшення значення міжнародного нормалізованого співвідношення. Якщо таке сумісне призначення необхідне, слід проводити ретельний моніторинг міжнародного нормалізованого співвідношення, додаючи або відмінюючи рифаксимін. Може бути необхідним коригування дози пероральних антикоагулянтів.

Результати дослідження *in vitro* дають змогу припустити, що рифаксимін є субстратом з помірною спорідненістю із глікопротеїном-P (P-gp) та метаболізується за участю ізоферменту CYP3A4. Невідомо, чи може збільшувати системну дію рифаксиміну одночасне застосування з препаратами, що інгібують CYP3A4.

У здорових осіб одночасне застосування разової дози 600 мг циклоспорину, який є сильним інгібітором глікопротеїну-P, та разової дози 550 мг рифаксиміну призводило

до 83-разового та 124-разового збільшення середніх значень C_{\max} та AUC_{∞} для рифаксиміну. Клінічне значення такого зростання системної дії невідоме.

У дослідженнях *in vitro* вивчався потенціал лікарських взаємодій, що відбуваються на рівні транспортних систем. Результати цих досліджень дають змогу припустити, що клінічні взаємодії між рифаксиміном та іншими сполуками, які виводяться за участю P-gp та інших транспортних білків (MRP2, MRP4, BCRP і BSEP), малоімовірні.

Особливості застосування.

Майже для всіх антибіотиків, включаючи рифаксимін, повідомлялося про випадки діареї, спричиненої *Clostridium difficile* (CDAD). Потенційний зв'язок лікування рифаксиміном з CDAD та псевдомембранозним колітом не можна виключати.

Одночасне застосування рифаксиміну з іншими рифаміцинами не рекомендується через відсутність даних та потенційну можливість розвитку важкого розладу кишкової флори з невідомими наслідками.

Незважаючи на незначну абсорбцію (менше 1 %), рифаксимін подібно до інших похідних рифаміцину може забарвлювати сечу у червонуватий колір, про що слід попередити пацієнтів.

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з тяжким ураженням печінки (індекс С за Чайлдом – П'ю) та пацієнтам з індексом MELD > 25.

Рифаксимін слід призначати з обережністю одночасно з інгібіторами глікопротеїну-Р, такими як циклоспорин.

При призначенні рифаксиміну пацієнтам, що приймають варфарин, повідомлялось як про зменшення, так і про збільшення значення міжнародного нормалізованого співвідношення (що супроводжувалось явищами кровотечі у деяких випадках). Якщо таке сумісне призначення необхідне, слід проводити ретельний моніторинг міжнародного нормалізованого співвідношення, додаючи або відмінюючи рифаксимін. Для підтримання бажаного рівня антикоагуляції може бути необхідним коригування дози пероральних антикоагулянтів.

Цей лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль (23 мг) натрію в 1 таблетці, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані щодо застосування рифаксиміну вагітними жінками відсутні або обмежені. У дослідженнях на тваринах спостерігались тимчасовий вплив на скостеніння та зміни скелета плода. Як запобіжний захід не рекомендується застосовувати рифаксимін у період вагітності.

Невідомо, чи проникають рифаксимін або його метаболіти у грудне молоко людини, тому не можна виключати ризику для немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні. Отже, у період годування груддю слід прийняти рішення про припинення або грудного годування або застосування препарату, враховуючи при цьому користь грудного вигодовування для дитини та необхідність лікування для матері.

У дослідженнях на тваринах не було встановлено безпосереднього або опосередкованого шкідливого впливу рифаксиміну на чоловічу або жіночу фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Якщо під час лікування препаратом спостерігається запаморочення, слід утриматися від керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Явна печінкова енцефалопатія

Приймають по 550 мг двічі на добу як довготривале лікування для зменшення рецидивів явної печінкової енцефалопатії.

В основному дослідженні 91 % пацієнтів супутньо приймали лактулозу.

Тривалість лікування визначає лікар.

Синдром подразненого кишечника з діареєю

Приймають по 550 мг тричі на добу протягом 14 днів. Пацієнтам з рецидивами можна призначати до 2 курсів лікування за цією схемою.

Спосіб застосування

Приймати перорально, запиваючи склянкою води. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі.

-

Окремі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Оскільки відмінностей у безпеці та ефективності рифаксиміну при застосуванні молодими пацієнтами та пацієнтами літнього віку немає, при призначенні препарату пацієнтам літнього віку коригувати дозу не потрібно.

Пацієнти з ураженням печінки

Наявні клінічні дані вказують на збільшення системної дії рифаксиміну у пацієнтів з ураженням печінки порівняно зі здоровими особами. При порівнянні зі здоровими добровольцями системна дія рифаксиміну збільшується приблизно в 10, 13 та 20 разів у пацієнтів з легким (індекс А за Чайлдом – П'ю), помірним (індекс В за Чайлдом – П'ю) та тяжким (індекс С за Чайлдом – П'ю) ураженням печінки відповідно. Незважаючи на це,

збільшення системної дії рифаксиміну у пацієнтів з ураженням печінки слід розглядати з урахуванням місцевої дії рифаксиміну у шлунково-кишковому тракті та його низької системної біодоступності, а також наявних даних з безпеки при застосуванні рифаксиміну пацієнтами з цирозом печінки. Отже, завдяки місцевій дії коригування дози рифаксиміну таким пацієнтам не рекомендується.

Пацієнти з ураженням нирок

Клінічні дані застосування рифаксиміну пацієнтами з ураженням нирок відсутні. Хоча для таких пацієнтів зміни дози не передбачається, пацієнтам з ураженням нирок препарат слід призначати з обережністю.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату КСИФАКСАН дітям (віком до 18 років) не були встановлені.

Передозування.

Про випадки передозування не повідомлялося.

У клінічних дослідженнях лікування пацієнтів з діареєю мандрівників дози рифаксиміну до 1800 мг/добу переносились без розвитку будь-яких тяжких клінічних проявів. Прийом пацієнтами та здоровими добровольцями доз до 2400 мг рифаксиміну на добу протягом 7 днів не призводив до будь-яких значущих клінічних симптомів, пов'язаних із застосуванням високих доз.

У разі випадкового передозування рекомендується проведення симптоматичного та підтримуючого лікування.

Побічні реакції.

Печінкова енцефалопатія

Безпека застосування рифаксиміну пацієнтам з печінковою енцефалопатією (ПЕ) в стані ремісії оцінювалася у двох дослідженнях – RFHE3001 та RFHE3002.

У дослідженні RFHE3001 лікування рифаксиміном у дозі 550 мг двічі на добу протягом 6 місяців (140 пацієнтів) порівнювали з лікуванням плацебо (159 пацієнтів), тоді як у дослідженні RFHE3002 лікували 322 пацієнтів, з яких 152 пацієнти були із дослідження RFHE3001. Пацієнти приймали 550 мг рифаксиміну двічі на добу протягом 12 місяців (66 % пацієнтів) та протягом 24 місяців (39 % пацієнтів).

Крім того, у трьох додаткових дослідженнях 152 пацієнти з ПЕ отримували різні дози рифаксиміну від 600 мг до 2400 мг на добу протягом до 14 днів.

Нижче наведено побічні реакції, які спостерігалися у плацебо-контрольованому дослідженні RFHE3001 та тривалому дослідженні RFHE3002, а також під час післяреєстраційних спостережень. Побічні реакції класифіковано відповідно до класів систем органів та частоти виникнення таким чином: дуже поширені ($\geq 1/10$); поширені ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); непоширені ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); поодинокі ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); рідкісні ($< 1/10000$).

Інфекції та інвазії

Непоширені: клостридіальна інфекція, інфекція сечового тракту, кандидоз.

Поодинокі: пневмонія, целюліт, інфекції верхніх дихальних шляхів, риніт.

Розлади з боку крові та лімфатичної системи

Непоширені: анемія.

Розлади метаболізму та харчування

Непоширені: анорексія, гіперкаліємія.

Поодинокі: дегідратація.

Психічні розлади

Поширені: депресія.

Непоширені: сплутаність свідомості, тривожний стан, підвищена сонливість, безсоння.

Розлади з боку нервової системи

Поширені: запаморочення, головний біль.

Непоширені: розлади балансування, амнезія, судоми, розлади уваги, гіпестезія, розлади пам'яті.

Судинні розлади

Непоширені: припливи.

Поодинокі: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія.

Дихальні, торакальні та медіастинальні розлади

Поширені: задишка.

Непоширені: плевральний випот.

Поодинокі: хронічна обструктивна хвороба легень.

Шлунково-кишкові розлади

Поширені: абдомінальний біль у верхній ділянці, відчуття абдомінального розтягнення, діарея, нудота, блювання, асцит.

Непоширені: абдомінальний біль, варикозна кровотеча з вен стравоходу, сухість у роті, дискомфорт у шлунку.

Поодинокі: запор.

Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини

Поширені: висипання, свербіж.

Розлади з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини

Поширені: м'язовий спазм, артралгія.

Непоширені: міалгія.

Поодинокі: біль у спині.

Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів

Непоширені: дізурія, полакурія.

Поодинокі: протеїнурія.

Загальні розлади та реакції у місці введення

Поширені: периферичний набряк.

Непоширені: набряк, пірексія.

Поодинокі: астенія.

Травми, отруєння та ускладнення після процедур

Непоширені: падіння.

Поодинокі: забій, біль під час процедур.

Синдром подразненого кишечника з діареєю

Безпека застосування рифаксиміну для лікування синдрому подразненого кишечника з діареєю оцінювалася у 3 плацебо-контрольованих дослідженнях, в яких 952 пацієнти були рандомізовані для прийому 550 мг рифаксиміну тричі на день протягом 14 днів. У цих трьох дослідженнях 96 % пацієнтів пройшли щонайменше 14-денне лікування рифаксиміном.

У двох дослідженнях 624 пацієнти пройшли лише один 14-денний курс лікування. У третьому дослідженні безпеку рифаксиміну оцінювали у 328 пацієнтів, які проходили 1 курс відкритого лікування та 2 курси подвійно сліпого повторного лікування по 14 днів кожний протягом періоду до 46 тижнів. Об'єднана популяція пацієнтів у дослідженнях мала середній вік 47 років (діапазон від 18 до 88 років).

У пацієнтів, які приймали рифаксимін у перших двох дослідженнях, побічні реакції, що спостерігались з частотою ³ 2 % та частіше ніж у групі плацебо, включали:

- Шлунково-кишкові розлади: нудота (3 % – рифаксимін, 2 % – плацебо).

У третьому дослідженні лікування СПК-Д під час подвійно сліпої фази лікування у пацієнтів, що приймали рифаксимін (n = 328), побічні реакції, які спостерігалися з частотою ³ 2 % та частіше ніж у групі плацебо (n = 308), включали:

- Лабораторні дослідження: зростання рівня АЛТ (рифаксимін – 2 %, плацебо – 1 %);
- Шлунково-кишкові розлади: нудота (рифаксимін – 2 %, плацебо – 1 %).

Побічні реакції, що спостерігалися менше ніж у 2 % пацієнтів, які лікували СПК-Д у клінічних дослідженнях, включали:

- Інфекції та інвазії: клостридіальний коліт,
- Лабораторні дослідження: зростання рівня креатинфосфокінази у крові,
- Розлади з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: міалгія.

Післяреєстраційні спостереження

Під час післяреєстраційних спостережень застосування КСИФАКСАНУ повідомлялось про додаткові побічні реакції. Частоту цих побічних реакцій не можна визначити, оскільки інформація про них одержана зі спонтанних повідомлень. Тому частота таких побічних явищ зазначається як невідома (не може бути встановлена на підставі наявних даних).

Клас системних органів за MedDRA	Частота невідома
Розлади з боку крові та лімфатичної системи	Тромбоцитопенія
Розлади з боку імунної системи	Анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, гіперчутливість
Судинні розлади	Переднепритомний стан, непритомність
Гепатобіліарні розлади	Відхилення у лабораторних показниках печінкової функції
Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини	Дерматит, екзема
Лабораторні дослідження	Відхилення у значенні міжнародного нормалізованого співвідношення

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 14 таблеток у блістері з ПВХ-ПЕ-ПВДХ/алюмінію; по 2, 3 або 4 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Альфасігма С.п.А./Alfasigma S.p.A.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження діяльності.

Via Enrico Fermi 1, 65020 Аланно (Пескара), Італія/

Via Enrico Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy.