

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Данные основные положения не включают всю информацию, необходимую для безопасного и эффективного применения КСИФАКСАНА. См. полную инструкцию по применению КСИФАКСАНА.

КСИФАКСАН[®] (рифаксимин), таблетки для перорального применения

Год первоначального утверждения в США: 2004 г.

Для снижения вероятности развития инфекции, вызванной бактериями с лекарственной резистентностью, и сохранения эффективности КСИФАКСАНА и других антибактериальных препаратов КСИФАКСАН следует применять только для лечения или профилактики инфекций, которые доказанно или с высокой вероятностью вызваны бактериями.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

КСИФАКСАН — антибактериальный препарат из группы рифамицинов, назначаемый в следующих случаях:

- лечение диареи путешественников (ДП), вызванной неинвазивными штаммами *Escherichia coli* у взрослых и детей от 12 лет (1.1);
- снижение риска рецидива явной печеночной энцефалопатии (ПЭ) у взрослых (1.2);
- лечение синдрома раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д) у взрослых (1.3).

Ограничения к применению

- ДП: не применять у пациентов с диареей, осложненной повышением температуры или наличием крови в стуле, или с диареей, вызванной патогенными микроорганизмами, кроме *Escherichia coli* (1.1, 5.1).

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Заболевание	Рекомендуемая схема дозирования
ДП (2.1)	Одна таблетка 200 мг три раза в сутки в течение 3 дней.
ПЭ (2.2)	Одна таблетка 550 мг два раза в сутки.
СРК-Д (2.3)	Одна таблетка 550 мг три раза в сутки в течение 14 дней. Пациентам с рецидивом можно до 2 раз назначать повторную терапию препаратом в той же дозировке.

- КСИФАКСАН можно принимать независимо от приема пищи (2.4)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

Таблетки 200 и 550 мг (3).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к рифаксимиину, антибактериальным препаратам из группы рифамицина или любым компонентам КСИФАКСАНА в анамнезе (4).

ОСОБЫЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Диарея путешественников, вызванная не *E. coli*. КСИФАКСАН не был эффективен при лечении диареи, осложненной повышением температуры и/или наличием крови в стуле, или диареи, вызванной патогенными микроорганизмами, кроме *E. coli*. В случае усугубления или сохранения симптомов диареи дольше 24—48 часов, следует прекратить применение КСИФАКСАНА и рассмотреть возможность применения других антибиотиков (5.1).
- *Clostridium difficile*-индуцированная диарея. Необходимо учитывать наличие диареи после лечения, а также отсутствие улучшения или усугубление диареи во время лечения (5.2).
- Печеночная недостаточность. Необходимо с осторожностью применять у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлда-Пью) (5.4, 8.7).
- Сопутствующая терапия ингибиторами Р-гликопротеина (Р-гр) (например, циклоспорином). Следует с осторожностью назначать КСИФАКСАН при необходимости его применения одновременно с ингибитором Р-гликопротеина (5.5, 7.1).

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Наиболее распространенные нежелательные реакции:

- ДП (≥ 2%): головная боль (6.1);
- ПЭ (≥ 10%): периферический отек, тошнота, головокружение, усталость и асцит (6.1);
- СРК-Д (≥ 2%): повышение уровня АЛТ, тошнота (6.1).

Чтобы сообщить о ПРЕДПОЛАГАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ, обратитесь в компанию Salix Pharmaceuticals по номеру 1-800-321-4576 или в Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) по номеру 1-800-FDA-1088 либо через веб-сайт www.fda.gov/medwatch.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Варфарин: следует контролировать показатели международного нормализованного отношения (МНО) и протромбинового времени; может потребоваться коррекция дозы варфарина для поддержания показателя МНО в целевом диапазоне. (7.2)

ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

Беременность: может причинить вред плоду (8.1).

См. раздел 17 «ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА».

Редакция: 10/2020

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА: СОДЕРЖАНИЕ*

1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- 1.1 Диарея путешественников
- 1.2 Печеночная энцефалопатия
- 1.3 Синдром раздраженного кишечника с диареей

2 СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

- 2.1 Дозировка при диарее путешественников
- 2.2 Дозировка при печеночной энцефалопатии
- 2.3 Дозировка при синдроме раздраженного кишечника с диареей
- 2.4 Способы применения

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

5 ОСОБЫЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- 5.1 Диарея путешественников, вызванная не *E. coli*
- 5.2 *Clostridium difficile*-индуцированная диарея
- 5.3 Появление бактерий с лекарственной резистентностью
- 5.4 Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлда-Пью)
- 5.5 Одновременное применение с ингибиторами Р-гликопротеина

6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- 6.1 Опыт клинических исследований
- 6.2 Опыт пострегистрационного применения

7 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

- 7.1 Ингибиторы Р-гликопротеина
- 7.2 Варфарин
- 7.3 Субстраты CYP3A4

8 ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

- 8.1 Беременность
- 8.2 Лактация
- 8.4 Применение у детей
- 8.5 Применение у лиц пожилого возраста
- 8.6 Почечная недостаточность
- 8.7 Печеночная недостаточность

10 ПЕРЕДОЗИРОВКА

11 ОПИСАНИЕ

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

- 12.1 Механизм действия
- 12.3 Фармакокинетика
- 12.4 Микробиология

13 ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

- 13.1 Канцерогенность, мутагенность, нарушение фертильности

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 14.1 Диарея путешественников
- 14.2 Печеночная энцефалопатия
- 14.3 Синдром раздраженного кишечника с диареей

16 ОПИСАНИЕ, ФОРМА ВЫПУСКА И УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

* В данном листке-вкладыше не приводятся разделы или подразделы, отсутствующие в полной инструкции по применению лекарственного препарата.

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Для снижения вероятности развития инфекции, вызванной бактериями с лекарственной резистентностью, и сохранения эффективности КСИФАКСАНА и других антибактериальных препаратов при лечении инфекционных заболеваний КСИФАКСАН следует применять только для лечения или профилактики инфекций, которые доказанно или с высокой вероятностью вызваны бактериями, чувствительными к препарату. При наличии информации о культуре и чувствительности необходимо учитывать эту информацию при выборе или изменении антибактериальной терапии. При отсутствии таких сведений эмпирическому выбору терапии могут помочь местные эпидемиологические данные и антибиотикограммы.

1.1 Диарея путешественников

КСИФАКСАН показан для лечения диареи путешественников (ДП), вызванной неинвазивными штаммами *Escherichia coli* у взрослых и детей от 12 лет.

Ограничения к применению

КСИФАКСАН нельзя применять у пациентов с диареей, осложненной повышением температуры или наличием крови в стуле, или с диареей, вызванной патогенными микроорганизмами, кроме *Escherichia coli* [см. разделы «Особые предупреждения и меры предосторожности» (5.1), «Клиническая фармакология» (12.4), «Клинические исследования» (14.1)].

1.2 Печеночная энцефалопатия

КСИФАКСАН показан для снижения риска рецидива явной печеночной энцефалопатии (ПЭ) у взрослых.

В исследованиях применения КСИФАКСАНА для лечения печеночной энцефалопатии 91% пациентов одновременно принимали лактулозу. Оцените разницу в терапевтическом эффекте у пациентов, не принимавших одновременно лактулозу, не удалось.

Применение КСИФАКСАНА у пациентов, имеющих > 25 баллов по шкале MELD (модель конечной стадии заболевания печени), не изучалось, и только у 8,6% пациентов, участвующих в контролируемых исследованиях, балл по шкале MELD превышал 19. У пациентов с более выраженным нарушением функции печени отмечается повышенное системное воздействие [см. разделы «Особые предупреждения и меры предосторожности» (5.4), «Применение в особых популяциях» (8.7), «Клиническая фармакология» (12.3)].

1.3 Синдром раздраженного кишечника с диареей

КСИФАКСАН показан для лечения синдрома раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д) у взрослых.

2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

2.1 Дозировка при диарее путешественников

Рекомендуемая доза КСИФАКСАНА: по одной таблетке 200 мг перорально три раза в сутки в течение 3 дней.

2.2 Дозировка при печеночной энцефалопатии

Рекомендуемая доза КСИФАКСАНА: по одной таблетке 550 мг перорально два раза в сутки.

2.3 Дозировка при синдроме раздраженного кишечника с диареей

Рекомендуемая доза КСИФАКСАНА: по одной таблетке 550 мг перорально три раза в сутки в течение 14 дней. Пациентам с рецидивом симптомов можно до двух раз назначать повторную терапию препаратом в той же дозировке.

2.4 Способы применения

КСИФАКСАН можно принимать независимо от приема пищи [см. раздел «Клиническая фармакология» (12.3)].

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

КСИФАКСАН представляет собой розовую двояковыпуклую таблетку и поставляется в следующих дозировках:

- 200 мг — круглая таблетка с гравировкой «Sx» на одной стороне и без гравировки на другой.
- 550 мг — овальная таблетка с гравировкой «fTx» на одной стороне и без гравировки на другой.

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

КСИФАКСАН противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к рифаксимину, любым антибактериальным препаратам из группы рифамицина или любым компонентам КСИФАКСАНА. Реакции повышенной чувствительности включали экфолиативный дерматит, ангионевротический отек и анафилаксию [см. «Нежелательные реакции» (6.2)].

5 ОСОБЫЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1 Диарея путешественников, вызванная не *E. coli*

КСИФАКСАН не был эффективен при применении у пациентов с диареей, осложненной повышением температуры и/или наличием крови в стуле, или диареей, вызванной патогенными микроорганизмами, кроме *Escherichia coli*.

Необходимо прекратить применение КСИФАКСАНА в случае усугубления или сохранения симптомов диареи дольше 24—48 часов, и рассмотреть возможность применения других антибиотиков.

КСИФАКСАН не эффективен при лечении диареи путешественников, вызванной *Campylobacter jejuni*. Эффективность КСИФАКСАНА при лечении диареи путешественников, вызванной штаммами *Shigella* и штаммами *Salmonella*, не доказана. КСИФАКСАН нельзя применять, если есть подозрения, что болезнь пациента вызвана *Campylobacter jejuni*, штаммами *Shigella* или штаммами *Salmonella* [см. раздел «Показанная к применению» (1.1)].

5.2 *Clostridium difficile*-индуцированная диарея

О развитии *Clostridium difficile*-индуцированной диареи (CDAD) сообщается при применении почти всех антибактериальных препаратов, включая КСИФАКСАН. Ее тяжесть может варьироваться от легкой диареи до колита с летальным исходом. Лечение антибактериальными препаратами меняет нормальную флору толстого кишечника, что может привести к чрезмерному росту *C. difficile*.

C. difficile продуцирует токсины А и В, что способствует развитию CDAD. Продуцирующие гипертонсин штаммы *C. difficile* приводят к росту показателей заболеваемости и смертности, поскольку энтинфекции могут быть невосприимчивы к антибактериальной терапии и могут приводить к необходимости проведения колэктомии. Следует рассматривать возможность наличия CDAD у всех пациентов, у которых после применения антибиотиков возникла диарея. Необходимо тщательно собирать анамнез, поскольку у возникновении CDAD сообщалось через два месяца после назначения антибактериальных средств.

Если наличие CDAD подозревается или подтверждено, возможно, потребуется прекратить применение текущего антибиотика, не направленного против *C. difficile*. По клиническим показаниям назначают соответствующую коррекцию дефицита и возмещение потери жидкости и электролитов, белковых добавок, антибактериальную терапию против *C. difficile*, а также проводят оценку необходимости хирургического вмешательства.

5.3 Появление бактерий с лекарственной резистентностью

Назначение КСИФАКСАНА при диарее путешественников при отсутствии доказанной бактериальной инфекции или серьезного подозрения на нее либо в качестве профилактики, скорее всего, не принесет пользы пациенту и повысит риск развития инфекции, вызванной бактериями с лекарственной резистентностью.

5.4 Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлда-Пью)

У пациентов с более выраженным нарушением функции печени отмечается повышенное системное воздействие. Клинические исследования были ограничены пациентами с баллом по шкале MELD < 25. Таким образом, следует с осторожностью назначать КСИФАКСАН пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлда-Пью) [см. раздел «Применение в особых популяциях» (8.7), «Клинические исследования» (14.2)].

5.5 Одновременное применение с ингибиторами Р-гликопротеина

Одновременное применение КСИФАКСАНА и ингибиторов Р-гликопротеина (Р-р) может существенно повысить системное воздействие рифаксимином. Следует с осторожностью назначать КСИФАКСАН при необходимости его применения одновременно с ингибитором Р-р, например, циклоспорином. У пациентов с печеночной недостаточностью потенциальный аддитивный эффект сниженного метаболизма и одновременного приема ингибиторов Р-р может приводить к дальнейшему повышению системного воздействия рифаксимином [см. «Взаимодействие с другими препаратами» (7.1), «Клиническая фармакология» (12.3)].

6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Следующие клинически значимые побочные реакции описаны в других частях инструкции:

- *Clostridium difficile*-индуцированная диарея [см. разделы «Особые предупреждения и меры предосторожности» (5.2)]

6.1 Опыт клинических исследований

Поскольку условия проведения клинических исследований весьма разнятся, частоту нежелательных реакций, отмечаемую в ходе клинических исследований одного препарата, нельзя непосредственно сравнивать с частотой, отмечаемой в клинических исследованиях другого препарата, и она может не отражать частоту, наблюдаемую на практике.

Диарея путешественников

Безопасность КСИФАКСАНА 200 мг при приеме три раза в сутки оценивалась у 320 пациентов с диареей путешественников в двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях, при этом 95% пациентов получали лечение КСИФАКСАНОМ в течение трех или четырех дней. Средний возраст исследуемой популяции составил 31,3 (18—79) лет, при этом приблизительно 3% пациентов были в возрасте ≥ 65 лет, 53% были мужского пола, 84% были представителями белой расы, 11% были испаноговорящими американцами.

0,4% пациентов прекратили участие в исследовании в связи с нежелательными реакциями. Нежелательными реакциями, приведшими к прекращению участия, были потеря вкусовых ощущений, обильная диарея, снижение веса, анорексия, тошнота и раздражение носового хода.

Нежелательной реакцией, возникшей с частотой ≥ 2% у пациентов, получающих КСИФАКСАН (n = 320), чаще, чем у пациентов, получавших плацебо (n = 228), в двух плацебо-контролируемых исследованиях ДП, была:

- головная боль (10% КСИФАКСАН, 9% плацебо)

Печеночная энцефалопатия

Приведенные ниже данные отражают применение КСИФАКСАНА у 348 пациентов, включая 265 пациентов, принимавших препарат в течение 6 месяцев, и 202 пациентов, принимавших препарат более одного года (средняя продолжительность приема составила 364 дня). Безопасность КСИФАКСАНА 550 мг при приеме два раза в сутки для снижения риска развития рецидива явной печеночной энцефалопатии у взрослых оценивалась в ходе 6-месячного плацебо-контролируемого клинического исследования (n = 140), а также в ходе долгосрочного проспективного исследования (n = 280). Средний возраст изучаемой популяции составил 56 (диапазон: 21—82) лет, при этом приблизительно 20% пациентов были в возрасте ≥ 65 лет, 61% был мужского пола, 86% были представителями белой расы, 4% были афроамериканцами. Девяно один процент пациентов, участвующих в исследовании, одновременно принимали лактулозу. В таблице 1 представлены наиболее распространенные нежелательные реакции, отмеченные в ходе 6-месячного исследования и возникшие с частотой ≥ 5%, при этом в группе, получавшей КСИФАКСАН, частота возникновения была выше, чем в группе, получавшей плацебо.

Таблица 1. Наиболее распространенные нежелательные реакции*, отмеченные в ходе исследования ПЭ

Предпочтительный термин MedDRA	Число (%) пациентов	
	Таблетки КСИФАКСАН 550 мг ДВА РАЗА В СУТКИ n = 140	Плацебо n = 159
Периферический отек	21 (15%)	13 (8%)
Тошнота	20 (14%)	21 (13%)
Головокружение	18 (13%)	13 (8%)
Усталость	17 (12%)	18 (11%)
Асцит	16 (11%)	15 (9%)
Мышечные спазмы	13 (9%)	11 (7%)
Зуд	13 (9%)	10 (6%)
Боль в животе	12 (9%)	13 (8%)
Анемия	11 (8%)	6 (4%)
Депрессия	10 (7%)	8 (5%)
Назофарингит	10 (7%)	10 (6%)
Боль в верхней части живота	9 (6%)	8 (5%)
Артралгия	9 (6%)	4 (3%)
Одышка	9 (6%)	7 (4%)
Повышение температуры	9 (6%)	5 (3%)
Сыпь	7 (5%)	6 (4%)

* Отмечалось у ≥ 5% пациентов, получавших КСИФАКСАН, и с более высокой частотой, чем у пациентов, получавших плацебо.

Синдром раздраженного кишечника с диареей

Безопасность применения КСИФАКСАНА для лечения СРК-Д оценивалась в ходе 3 плацебо-контролируемых исследований, в которых 952 пациента были распределены случайным образом в группу, получающую КСИФАКСАН 550 мг три раза в сутки в течение 14 дней. В 3 исследованиях 96% пациентов получали лечение КСИФАКСАНОМ не менее 14 дней. 624 пациента в исследованиях 1 и 2 прошли только один 14-дневный курс лечения. В исследовании 3 безопасность КСИФАКСАНА оценивалась у 328 пациентов, прошедших 1 открытый курс лечения и 2 двойных слепых повторных курса длительностью 14 дней каждый в течение периода до 46 недель. Средний возраст исследуемой популяции составил 47 лет (диапазон: 18—88), при этом приблизительно 11% пациентов были в возрасте ≥ 65 лет, 72% были женского пола, 88% были представителями белой расы, 9% были афроамериканцами, 12% были испаноговорящими американцами.

Нежелательной реакцией, возникшей с частотой ≥ 2% у пациентов, получавших КСИФАКСАН, чаще, чем у пациентов, получавших плацебо, в исследованиях 1 и 2 СРК-Д, была:

- тошнота (3% КСИФАКСАН, 2% плацебо).

Нежелательными реакциями, возникшими с частотой ≥ 2% у пациентов, получавших КСИФАКСАН (n = 328), чаще, чем у пациентов, получавших плацебо (n = 308), в третьем исследовании СРК-Д во время двойного слепого курса лечения, были:

- повышение уровня АЛТ (КСИФАКСАН — 2%, плацебо — 1%);
- тошнота (КСИФАКСАН — 2%, плацебо — 1%).

Менее распространенные нежелательные реакции

Следующие нежелательные реакции организма были отмечены менее чем у 2% пациентов в ходе клинических исследований ДП и СРК-Д и менее чем у 5% пациентов в ходе клинических исследований ПЭ:

нарушения со стороны гепатобилиарной системы: кластридиальный колит;

лабораторные исследования: повышение уровня креатинфосфокиназы в крови;

нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: миалгия.

6.2 Опыт пострегистрационного применения

В ходе применения КСИФАКСАНА после его одобрения наблюдались следующие нежелательные реакции. Поскольку сообщения об этих реакциях являются добровольными сообщениями от популяции неизвестного объема, оценку частоты возникновения провести невозможно. Эти реакции были включены в список из-за их серьезности, частоты сообщений о них или причинно-следственной связи с КСИФАКСАНОМ.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Сообщалось о случаях возникновения колита, вызванного *C. Difficile* [см. раздел «Особые предупреждения и меры предосторожности» (5.2)].

Реакции повышенной чувствительности

Сообщалось о эксфолиативном дерматите, сыпи, ангионевротическом отеке (отеке лица и языка и затрудненном глотании), крапивнице, приливе, зуде и анафилаксии. Эти явления развивались уже в течение 15 минут после приема препарата.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

Сообщалось о случаях рабдомиолиза у пациентов с циррозом печени независимо от приема статина.

7 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

7.1 Ингибиторы Р-гликопротеина

Одновременный прием циклоспорина, ингибитора Р-гр и белков-транспортеров органических анионов (ОАТР), существенно повышал системное воздействие рифаксимина. У пациентов с печеночной недостаточностью потенциальный аддитивный эффект сниженного метаболизма и одновременного приема ингибиторов Р-гр может приводить к дальнейшему увеличению системного воздействия рифаксимина. Следует с осторожностью назначать КСИФАКСАН при необходимости его применения одновременно с ингибитором Р-гр, например, циклоспорином, [см. раздел «Особые предупреждения и меры предосторожности» (5.5), «Клиническая фармакология» (12.3)].

7.2 Варфарин

Сообщалось об изменении МНО при пострегистрационном применении у пациентов, получающих рифаксимин и варфарин одновременно. Необходимо контролировать показатели МНО и протромбинового времени. Может потребоваться коррекция дозы варфарина для поддержания показателя МНО в целевом диапазоне. См. инструкцию по применению варфарина.

7.3 Субстраты CYP3A4

Результаты исследования *in vitro* позволяют предположить, что рифаксимин индуцирует цитохром CYP3A4 [см. раздел «Клиническая фармакология» (12.3)]. Однако ожидается, что у пациентов с нормальной функцией печени КСИФАКСАН в рекомендованных дозах не будет индуцировать CYP3A4. Неизвестно, может ли рифаксимин оказывать значительный эффект на фармакокинетику принимаемых одновременно субстратов CYP3A4 у пациентов со сниженной функцией печени, у которых отмечается повышенная концентрация рифаксимина в крови.

8 ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

8.1 Беременность

Обзор рисков

Данные о связанных с препаратом рисках при применении КСИФАКСАНА у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях репродуктивной функции животных наблюдался тератогенный эффект после применения рифаксимина у беременных крыс и кроликов в период органогенеза в дозах, превышающих дозы, рекомендованные для применения у человека (от 600 до 1650 мг/сутки) приблизительно в 0,9—5 раз и 0,7—33 раза, соответственно. У кроликов отмечались пороки развития глаз, полости рта, челюстно-лицевой области, сердца и поясничного отдела позвоночника. Пороки развития глаз отмечались у крыс и кроликов при дозах, которые приводили к снижению набора массы тела у матери [см. раздел «Данные»]. В общей совокупности населения США оценочный фоновый риск возникновения значительных пороков развития и невынашивания беременности при клинически подтвержденной беременности составляет 2—4% и 15—20%, соответственно. Необходимо информировать беременных женщин о потенциальном риске для плода.

Данные

Данные, полученные у животных

Рифаксимин продемонстрировал тератогенность у крыс в дозе 150—300 мг/кг (что превышает рекомендованную дозу при ДП [600 мг/сутки] приблизительно в 2,5—5 раз, рекомендованную дозу при ПЭ [1100 мг/сутки] приблизительно в 1,3—2,6 раза и рекомендованную дозу при CRK-D [1650 мг/сутки], скорректированную с учетом площади поверхности тела, приблизительно в 0,9—1,8 раза). Рифаксимин продемонстрировал тератогенность у кроликов в дозе 62,5—1000 мг/кг (что превышает рекомендованную дозу при ДП [600 мг/сутки] приблизительно в 2—33 раза, рекомендованную дозу при ПЭ [1100 мг/сутки] приблизительно в 1,1—18 раз и рекомендованную дозу при CRK-D [1650 мг/сутки], скорректированную с учетом площади поверхности тела, приблизительно в 0,7—12 раз). Тератогенные эффекты включали расщелину неба, агнатию, укорочение челюсти, кровотечение, неполное открытие глаз, уменьшение глаз, брахигнатию, неполное окостенение и увеличение груднопоясничных позвонков.

Исследование пре- и постнатального развития крыс не выявило признаков какого-либо нежелательного воздействия на пре- и постнатальное развитие при пероральном применении рифаксимина в дозе до 300 мг/кг в сутки (что превышает рекомендованную дозу при ДП [600 мг/сутки] приблизительно в 5 раз, рекомендованную дозу при ПЭ [1100 мг/сутки] приблизительно в 2,6 раза и рекомендованную дозу при CRK-D [1650 мг/сутки], скорректированную с учетом площади поверхности тела, приблизительно в 1,8 раза).

8.2 Лактация

Обзор рисков

Отсутствует информация относительно проникновения рифаксимина в грудное молоко, воздействия рифаксимина на младенцев, находящихся на грудном вскармливании, или воздействия рифаксимина на выработку молока. Необходимо учитывать преимущества грудного вскармливания для развития и здоровья наряду с клинической потребностью матери в применении КСИФАКСАНА и любым потенциальным нежелательным воздействием КСИФАКСАНА или заболевания матери на находящегося на грудном вскармливании младенца.

8.4 Применение у детей

Безопасность и эффективность применения КСИФАКСАНА у детей с ДП младше 12 лет или у пациентов с ПЭ и CRK-D младше 18 лет не установлены.

8.5 Применение у лиц пожилого возраста

Из общего числа пациентов с ПЭ, участвовавших в клиническом исследовании КСИФАКСАНА, 19% пациентов были в возрасте от 65 лет, а 2% — в возрасте от 75 лет. Из пациентов с CRK-D, участвовавших в клинических исследованиях, 11% были в возрасте от 65 лет, а 2% — в возрасте от 75 лет. В обоих случаях в целом не наблюдалось различия в показателях безопасности или эффективности у этих пациентов и более молодых пациентов. Клинические исследования КСИФАКСАНА при лечении ДП не включали достаточного числа пациентов в возрасте от 65 лет, чтобы можно было определить, реагируют ли они на лечение иным образом, нежели более молодые пациенты. По другим сообщениям из клинической практики не наблюдалось различия в реакции на лечение между пожилыми и более молодыми пациентами. Однако нельзя исключать повышенную чувствительность у некоторых более пожилых лиц.

8.6 Почечная недостаточность

Фармакокинетика рифаксимина у пациентов с нарушением функции почек не изучалась.

8.7 Печеночная недостаточность

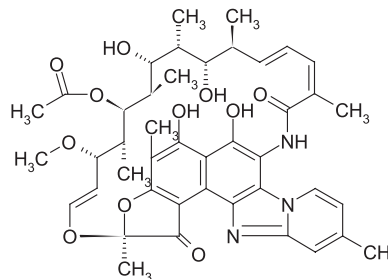
После применения КСИФАКСАНА 550 мг два раза в сутки у пациентов с печеночной энцефалопатией в анамнезе системное воздействие (т. е. AUC₀₋₁₂) рифаксимина было в 10, 14, и 21 раз выше у пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по шкале Чайлда-Пью), средней (класс В по шкале Чайлда-Пью) и тяжелой степени (класс С по шкале Чайлда-Пью), соответственно, в сравнении с показателями у здоровых добровольцев. Коррекция дозы не требуется, поскольку рифаксимин действует преимущественно местно. Тем не менее следует с осторожностью назначать КСИФАКСАН пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью [см. разделы «Особые предупреждения и меры предосторожности» (5.4), «Клиническая фармакология» (12.3), «Клинические исследования» (14.2)].

10 ПЕРЕДОЗИРОВКА

Нет конкретной информации о лечении при передозировке КСИФАКСАНОМ. В клинических исследованиях при применении доз, превышающих рекомендованные (свыше 600 мг/сутки при ДП, свыше 1100 мг/сутки при ПЭ или свыше 1650 мг/сутки при CRK-D), нежелательные реакции были схожими у пациентов, получавших дозы, превышающие рекомендованные, и у пациентов, получавших плацебо. В случае передозировки следует отменить КСИФАКСАН, назначить симптоматическую терапию и обеспечить поддерживающие меры при необходимости.

11 ОПИСАНИЕ

Таблетки КСИФАКСАНА содержат рифаксимин, неаминогликозидный полусинтетический несистемный антибиотик, производное рифамицина SV. Рифаксимин является структурным аналогом рифампина. Химическое название рифаксимина — (2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26S,27S,28E)-5,6,21,23,25-пентагидро-27-метокси-2,4,11,16,20,22,24,26-октаметил-2,7-(эпокси)пентадека-[1,11,13]триенмино)бензофуоро[4,5-e]пиридо[1,2-a]-бензимидазол-1,15(2H)-дион,25-ацетат. Эмпирическая формула — C₃₃H₅₁N₃O₁₁ и молекулярная масса — 785,9. Структурная формула представлена ниже:



Таблетки для перорального применения КСИФАКСАН покрыты оболочкой и содержат 200 или 550 мг рифаксимина.

Вспомогательные вещества.

Каждая таблетка 200 мг содержит коллоидный диоксид кремния, динатрия эдетат, глицерил пальмитостеарат, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, пропиленгликоль, оксид железа красный, натрия крахмала гликолят, тальк и диоксид титана.

Каждая таблетка 550 мг содержит коллоидный диоксид кремния, глицерил пальмитостеарат, микрокристаллическую целлюлозу, полиэтиленгликоль/макрогол, поливиниловый спирт, оксид железа красный, натрия крахмала гликолят, тальк и диоксид титана.

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

12.1 Механизм действия

Рифаксимин является антибактериальным препаратом [см. «Клиническая фармакология» (12.4)].

12.3 Фармакокинетика

Абсорбция

После применения разовой дозы и многократных доз КСИФАКСАНА 550 мг у здоровых добровольцев среднее время достижения максимальной концентрации рифаксимина в плазме составляло около часа, а средний показатель C_{max} варьировался от 2,4 до 4 нг/мл.

Диарейя путешественников

Системная абсорбция КСИФАКСАНА (200 мг три раза в сутки) оценивалась у 13 пациентов в испытании с заражением шигеллезом в дни 1 и 3 в течение трехдневного курса лечения. Концентрация рифаксимина в плазме и воздействие были низкими и непостоянными. Признаков кумуляции рифаксимина после повторного применения в течение 3 дней (9 доз) не наблюдалось. Максимальная концентрация рифаксимина в плазме после применения 3 и 9 последовательных доз варьировалась от 0,81 до 3,4 нг/мл в день 1 и от 0,68 до 2,26 нг/мл в день 3. Аналогичным образом оценочные показатели AUC₀₋₁₂ составляли 6,95 ± 5,15 нг·ч/мл в день 1 и 7,83 ± 4,94 нг·ч/мл в день 3. КСИФАКСАН не подходит для лечения системных бактериальных инфекций из-за ограниченного системного воздействия после перорального применения [см. раздел «Особые предупреждения и меры предосторожности» (5.1)].

Печеночная энцефалопатия

Средний показатель воздействия рифаксимина (AUC₀₋₁₂) у пациентов с ПЭ в анамнезе был приблизительно в 12 раз выше, чем таковой, наблюдаемый у здоровых добровольцев. Среди пациентов с ПЭ в анамнезе средний показатель AUC у пациентов с печеночной недостаточностью класса С по шкале Чайлда-Пью был в два раза выше, чем у пациентов с печеночной недостаточностью класса А по шкале Чайлда-Пью [см. разделы «Особые предупреждения и меры предосторожности» (5.4) и «Применение в особых популяциях» (8.7)].

Синдром раздраженного кишечника с диареей

У пациентов с синдромом раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д), получавших КСИФАКСАН 550 мг три раза в сутки в течение 14 дней, медианное значение T_{max} составило 1 час, а средние значения C_{max} и АUC были в целом сопоставимы с таковыми у здоровых добровольцев. После многократного применения значение AUC_{0-24} у пациентов с СРК-Д было в 1,65 раза выше, чем таковое в день 1 (таблица 2).

Таблица 2. Средние (\pm СКО) фармакокинетические параметры применения КСИФАКСАНА 550 мг три раза в сутки у пациентов с СРК-Д и здоровых добровольцев

	Здоровые добровольцы		Пациенты с СРК-Д	
	Разовая доза (день 1) n = 12	Многократные дозы (день 14) n = 14	Разовая доза (день 1) n = 24	Многократные дозы (день 14) n = 24
C_{max} (нг/мл)	4,04 (1,51)	2,39 (1,28)	3,49 (1,36)	4,22 (2,66)
T_{max} (ч) ^a	0,75 (0,5-2,1)	1,00 (0,5-2,0)	0,78 (0-2)	1,00 (0,5-2)
AUC_{0-24} (нг·ч/мл)	10,4 (3,47)	9,30 (2,7)	9,69 (4,16)	16,0 (9,59)
Период полувыведения (ч)	1,83 (1,38)	5,63 (5,27)	3,14 (1,71)	6,08 (1,68)

^a Медианное значение (диапазон).

Воздействие пищи у здоровых добровольцев

Употребление пищи с высоким содержанием жира за 30 минут до применения КСИФАКСАНА у здоровых добровольцев привело к увеличению времени достижения максимальной концентрации в плазме с 0,75 до 1,5 часа и увеличению системного воздействия (АUC) рифаксимина в два раза, однако не оказало существенного эффекта на C_{max} .

Пропорциональность дозе

После перорального приема КСИФАКСАНА в дозировке 200 мг, 400 мг или 600 мг системное воздействие рифаксимина дозозависимо увеличивалось примерно в 2 раза как для AUC_{0-24} , так и для C_{max} , при сравнении дозировки 200 мг и 400 мг, при этом оно в меньшей степени пропорционально увеличивалось в 1,3 раза как для AUC_{0-24} , так и для C_{max} при сравнении дозировки 400 мг и 600 мг.

Распределение

Рифаксимин умеренно связывается с белками плазмы человека. При применении КСИФАКСАНА *in vivo* средний показатель связывания белков составил 67,5% у здоровых добровольцев и 62% у пациентов с нарушением функции печени.

Элиминация

Средний период полувыведения рифаксимина у здоровых добровольцев в стабильном состоянии составил 5,6 часов и 6 часов у пациентов с СРК-Д.

Метаболизм

В исследовании *in vitro* рифаксимин метаболизировался главным образом ферментом СYP3A4. На долю рифаксимина пришлось 18% радиоактивности в плазме, что позволяет предположить, что абсорбированный рифаксимин подвергается активному метаболизму.

Экскреция

При исследовании массового баланса после перорального применения 400 мг ¹⁴C-рифаксимина у здоровых добровольцев из 96,94% общего количества выведенного препарата 96,62% радиоактивной метки было выведено в неизменном виде, главным образом, с калом, а 0,32% было выведено с мочой, преимущественно в виде метаболитов, при этом 0,03% осталось в неизменном виде.

Предположение об экскреции рифаксимина с желчью было высказано в отдельном исследовании, где рифаксимин был обнаружен в желчи после холецистэктомии у пациентов с неповрежденной слизистой оболочкой ЖКТ.

Особые популяции

Леченочная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью системное воздействие рифаксимина было заметно повышенным в сравнении с таковым у здоровых добровольцев.

Фармакокинетические показатели рифаксимина у пациентов с ПЭ в анамнезе оценивались после применения КСИФАКСАНА 550 мг два раза в сутки. Фармакокинетические параметры ассоциировались с высокой вариабельностью, а средний показатель воздействия рифаксимина (AUC_{0-24}) у пациентов с ПЭ в анамнезе был выше в сравнении с таковым у здоровых добровольцев. Средний показатель AUC_{0-24} у пациентов с печеночной недостаточностью класса А, В и С по шкале Чайлда-Пью был выше в 10, 14 и 21 раз, соответственно, в сравнении с таковым у здоровых добровольцев (таблица 3).

Таблица 3. Средние (\pm СКО) фармакокинетические параметры рифаксимина в стабильном состоянии у пациентов с печеночной энцефалопатией в анамнезе по классам шкалы Чайлда-Пью¹

	Здоровые добровольцы (n = 14)	Класс по шкале Чайлда-Пью		
		A (n = 18)	B (n = 15)	C (n = 6)
AUC_{0-24} (нг·ч/мл)	12,3 \pm 4,8	118 \pm 67,8	169 \pm 55,7	257 \pm 100,2
C_{max} (нг/мл)	3,4 \pm 1,6	19,5 \pm 11,4	25,4 \pm 11,9	39,7 \pm 13,4
T_{max} ² (ч)	0,8 (0,5, 4,0)	1 (0,9, 10)	1 (1,0, 4,2)	1 (0, 2)

¹ Сравнение с фармакокинетическими параметрами, полученными в исследовании с участием здоровых добровольцев.

² Медианное значение (диапазон).

Почечная недостаточность

Фармакокинетика рифаксимина у пациентов с нарушением функции почек не изучалась.

Исследование лекарственного взаимодействия

Результаты исследования *in vitro* позволяют предположить, что рифаксимин является субстратом СYP3A4.

In vitro рифаксимин является субстратом Р-гликопротеина, OATP1A2, OATP1B1 и OATP1B3. Рифаксимин не является субстратом OATP2B1.

Циклоспорин

В исследованиях *in vitro* в присутствии ингибитора Р-гликопротеина, верапамила, коэффициент эффлюкса рифаксимина был снижен более чем на 50%. В клиническом исследовании лекарственного взаимодействия среднее значение C_{max} рифаксимина увеличилось в 83 раза с 0,48 до 40,0 нг/мл; среднее значение AUC_{0-24} увеличилось в 124 раза с 2,54 до 314 нг·ч/мл после приема разовой дозы КСИФАКСАНА 550 мг вместе с 600 мг циклоспорина, ингибитора Р-гликопротеина, [см. раздел «Взаимодействие с другими препаратами» (7.1)].

Циклоспорин также является ингибитором белков-транспортеров органических анионов (OATP), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и слабым ингибитором СYP3A4. Относительное влияние ингибирования каждого транспортера циклоспорином на увеличение системного воздействия рифаксимина неизвестно.

Воздействие рифаксимина на другие препараты

В исследованиях лекарственного взаимодействия *in vitro* значения концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для рифаксимина составили > 50 мкМ (~60 мкг) для изоформ цитохрома 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 и 2E1. В исследованиях *in vitro* значение IC_{50} рифаксимина для СYP3A4 составило 25 мкМ. На основании результатов исследований *in vitro* не ожидается существенного лекарственного взаимодействия за счет ингибирования рифаксиминим изоформ 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4.

Ингибирующий эффект рифаксимина на транспортную функцию Р-гликопротеина наблюдался в исследовании *in vitro*. Эффект рифаксимина на транспортер Р-gp в исследованиях *in vivo* не оценивался.

В исследованиях *in vitro* рифаксимин в дозировке 3 мкМ ингибировал захват эстрадиола глюкуронида посредством OATP1B1 на 64%, а посредством OATP1B3 — на 70%, при этом захват эстрона сульфата посредством OATP1A2 ингибировался на 40%. Потенциальное ингибирующее воздействие рифаксимина на эти транспортеры при клинически значимых концентрациях неизвестно.

Мидазолам

В исследовании *in vitro* рифаксимин продемонстрировал индуцирующее действие на СYP3A4 в концентрации 0,2 мкМ. В ходе двух клинических исследований лекарственного взаимодействия с участием здоровых добровольцев не наблюдалось значительного индуцирования фермента СYP3A4 при использовании мидазолама в качестве субстрата при применении рифаксимина три раза в сутки в течение 7 дней в дозах 200 мг и 550 мг.

У здоровых добровольцев оценивался эффект перорального применения КСИФАКСАНА 200 мг каждые 8 часов в течение 3 дней и 7 дней на фармакокинетические показатели разового применения либо 2 мг мидазолама внутривенно, либо 6 мг мидазолама перорально. Не наблюдалось существенной разницы в системном воздействии или элиминации мидазолама, введенного внутривенно или перорально, или его основного метаболита, 1'-гидроксимидазолама, при применении только мидазолама или вместе с КСИФАКСАНОМ. Следовательно, в дозировке 200 мг три раза в сутки КСИФАКСАН не продемонстрировал существенного влияния на активность кишечного или печеночного фермента СYP3A4.

При пероральном применении у здоровых добровольцев разовой дозы 2 мг мидазолама на фоне применения КСИФАКСАНА 550 мг три раза в сутки в течение 7 и 14 дней среднее значение АUC мидазолама было ниже на 3,8% и 8,8%, соответственно, чем при применении только мидазолама. Среднее значение C_{max} мидазолама было ниже на 4—5% при применении КСИФАКСАНА в течение 7—14 дней до применения мидазолама. Такая степень взаимодействия не считается клинически значимой.

Пероральные контрацептивы, содержащие этинилэстрадиол и норгестимат

Открытое перекрестное исследование применения пероральных контрацептивов с участием 28 здоровых добровольцев женского пола проводилось, чтобы установить, изменяло ли пероральное применение КСИФАКСАНА 200 мг три раза в сутки в течение 3 дней (режим дозирования при диарее путешественников) фармакокинетические показатели перорального контрацептива, содержащего 0,07 мг этинилэстрадиола и 0,5 мг норгестимата, при разовом применении. Результаты показали, что КСИФАКСАН не изменял фармакокинетику этинилэстрадиола и норгестимата при их разовом применении.

Открытое исследование применения перорального контрацептива проводилось с участием 39 здоровых добровольцев-женщин, чтобы установить, изменяло ли пероральное применение КСИФАКСАНА 550 мг три раза в сутки в течение 7 дней фармакокинетические показатели перорального контрацептива, содержащего 0,025 мг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 0,25 мг норгестимата (НГМ), при разовом применении. Среднее значение C_{max} ЭЭ и НГМ было ниже на 25% и 13% после применения КСИФАКСАНА в течение 7 дней, чем при применении только перорального контрацептива. Средние значения АUC активных метаболитов НГМ были ниже приблизительно на 7—11%, при этом АUC ЭЭ в присутствии рифаксимина не изменялась. Клиническая значимость снижения C_{max} и АUC в присутствии рифаксимина неизвестна.

12.4 Микробиология

Механизм действия

Рифаксимин является полусинтетическим производным рифампина и действует, связывая бета-субъединицу ДНК-зависимой РНК-полимеразы бактерий, блокируя один из этапов транскрипции. Это приводит к ингибированию синтеза бактериальных белков и последующему подавлению роста бактерий.

Резистентность

Развитие резистентности к рифаксимину обусловлено главным образом мутациями в гене *groV*. Эта мутация меняет участок связывания в ДНК-зависимой РНК-полимеразе и снижает среднюю связываемость рифаксимина, уменьшая таким образом его эффективность. Перекрестная резистентность между рифаксиминим и другими классами противомикробных препаратов не наблюдалась.

Антибактериальное действие

Рифаксимин продемонстрировал активность в отношении большинства изолятов следующих микроорганизмов как в ходе исследований *in vitro*, так и при инфекциях с выраженными клиническими симптомами [см. раздел «Показания к применению» (1.1)]:

- аэробные бактерии;
- грамтрицательные бактерии;
- Escherichia coli* (энтеротоксигенные и энтероагрегативные штаммы).

Тесты на определение антимикробной чувствительности

Для получения конкретной информации о критериях интерпретации тестов на определение антимикробной чувствительности и связанных с ними методах тестирования и стандартах контроля качества, признанных FDA для этого препарата, см.: <https://www.fda.gov/STC>.

13 ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

13.1 Канцерогенность, мутагенность, нарушение фертильности

Частота развития злокачественной невриномы сердца значительно увеличивалась у самцов крыс линии CrI:CD (SD), получавших рифаксимин через желудочный зонд в дозе 150—250 мг/кг в сутки (эквивалент дозы, в 2,4—4 раза превышающей рекомендованную дозу 200 мг три раза в сутки при ДП, и эквивалент дозы, в 1,3—2,2 раза превышающей рекомендованную дозу 550 мг два раза в сутки при ПЭ, исходя из сравнения относительной площади поверхности тела). Не отмечалось увеличения количества случаев развития опухолей у мышей Tg.rasH2 при пероральном введении рифаксимины в течение 26 недель в дозе 150—2000 мг/кг в сутки (эквивалент дозы, в 1,2—16 раз превышающей рекомендованную суточную дозу при ДП и в 0,7—9 раз превышающей рекомендованную суточную дозу при ПЭ, исходя из сравнения относительной площади поверхности тела).

В ходе теста оценки обратных мутаций на бактериях, анализа хромосомных aberrаций, микроядерного анализа с использованием костного мозга крыс, теста на внеплановый синтез ДНК в гепатоцитах крыс или анализа мутации гена ТГФТ в яичниках китайского хомячка рифаксимин не продемонстрировал генотоксичность. Применение рифаксимины в дозах до 300 мг/кг (что превышает клиническую дозу 600 мг в сутки при ДП приблизительно в 5 раз и клиническую дозу 1100 мг в сутки при ПЭ приблизительно в 2,6 раза, скорректированные с учетом площади поверхности тела) не оказало влияния на репродуктивную функцию у самцов или самок крыс.

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

14.1 Диарея путешественников

Эффективность перорального применения КСИФАКСАНА 200 мг три раза в сутки в течение 3 дней оценивалась в двух рандомизированных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с участием взрослых пациентов с диареей путешественников. Одно исследование проводилось в исследовательских центрах Мексики, Гватемалы и Кении (исследование 1). Другое исследование проводилось в Мексике, Гватемале, Перу и Индии (исследование 2). Образцы стула для выявления кишечных патогенов собирались до лечения и через 1—3 дня после завершения лечения. Основным патогенным микроорганизмом в обоих исследованиях была *Escherichia coli*.

Клиническая эффективность КСИФАКСАНА оценивалась по времени возврата к нормальному состоянию, оформленному стулу и прекращению симптомов. Первичной конечной точкой эффективности было время до появления последнего неоформленного стула (TLUS), которое определялось как период времени до последнего появления такого стула, после чего объявлялось о клиническом излечении. В таблице 4 представлено медианное значение TLUS и число пациентов, достигших клинического излечения, для популяции пациентов исследования 1, получивших не менее одной дозы препарата (ИТТ). Продолжительность диареи была значительно меньше у пациентов, получавших КСИФАКСАН, чем у группы, получавшей плацебо. Пациенты, получавшие КСИФАКСАН, чаще классифицировались как клинически излечившиеся, чем пациенты из группы плацебо.

Таблица 4. Клинический ответ на лечение в исследовании 1 (популяция пациентов, получивших не менее одной дозы препарата (ИТТ))

	КСИФАКСАН (n = 125)	Плацебо (n = 129)	Оценка (97,5% ДИ)
Медианное значение TLUS (часы)	32,5	58,6	2 ^a (1,26, 2,50)
Клиническое излечение, n (%)	99 (79)	78 (60)	19 ^b (5,3, 32,1)

^a Отношение рисков (p-значение < 0,001)

^b Разность показателей (p-значение < 0,01).

Показатели микробиологической эрадикации (определяется как отсутствие исходного патогенного микроорганизма в посевах стула через 72 часа терапии) в исследовании 1 представлены в таблице 5 для пациентов с любым патогенным микроорганизмом на момент начала исследования и для подвыборки пациентов с *Escherichia coli* на момент начала исследования. *Escherichia coli* являлась единственным патогенным организмом, присутствовавшим у достаточного числа пациентов, позволяющего проводить сравнения между группами лечения.

Хотя КСИФАКСАН имел микробиологическую активность, схожую с плацебо, он продемонстрировал клинически существенное уменьшение продолжительности диареи и более высокий уровень клинического излечения, чем плацебо. Следовательно, пациентов следует лечить, исходя из клинического ответа на терапию, а не микробиологического ответа.

Таблица 5. Частота микробиологической эрадикации у участников исследования 1 с патогенным микроорганизмом на исходном уровне

	КСИФАКСАН	Плацебо
Всего	48/70 (69)	41/61 (67)
<i>E. coli</i>	38/53 (72)	40/54 (74)

Результаты исследования 2 подтвердили результаты, полученные в исследовании 1. Кроме того, это исследование представило доказательство того, что при применении КСИФАКСАНА у пациентов с повышенной температурой тела и/или кровью в начале исследования TLUS было более длительным. У этих пациентов частота клинического излечения была ниже, чем у пациентов без повышения температуры тела или крови в стуле на исходном уровне. У многих пациентов с повышенной температурой тела и/или кровью в стуле (схожий с дизентерией набор симптомов) в начале исследования из стула были выделены инвазивные патогенные микроорганизмы, преимущественно *Campylobacter jejuni*.

Кроме того, в этом исследовании у большинства получавших КСИФАКСАН пациентов, у которых на момент начала исследования были выделены *Campylobacter jejuni* в качестве единственного патогенного микроорганизма, терапия оказалась неэффективной, в результате чего уровень клинического излечения у этих пациентов составил 23,5% (4/17). Помимо отсутствия различий с плацебо, частота микробиологической эрадикации у пациентов, у которых на исходном уровне были выделены *Campylobacter jejuni*, была гораздо ниже, чем частота эрадикации, наблюдаемая при наличии *Escherichia coli*.

В ходе несвязанного открытого фармакокинетического исследования перорального применения КСИФАКСАНА 200 мг каждые 8 часов в течение 3 дней 15 взрослых пациентов было заражено *Shigella flexneri* 2a, из них у 13 развилась диарея или дизентерия, и они получили лечение КСИФАКСАНОМ. Хотя это открытое провокационное исследование не позволяло адекватно оценить эффективность КСИФАКСАНА при лечении шигеллеза, были сделаны следующие наблюдения: восемь пациентов получили резервную терапию ципрофлоксацином либо в связи с отсутствием ответа на КСИФАКСАН в течение 24 часов (2), либо в связи с развитием тяжелой диареи (5), либо в связи с повторным выявлением *Shigella flexneri* в стуле (1); при этом у пяти из 13 получавших ципрофлоксацин пациентов не отмечалось признаков тяжелой диареи или рецидива.

14.2 Печеночная энцефалопатия

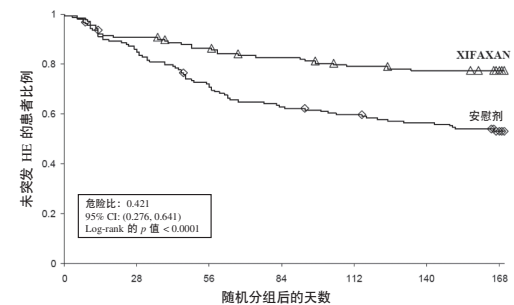
Эффективность КСИФАКСАНА 550 мг при пероральном применении два раза в сутки оценивалась в ходе рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого многоцентрового 6-месячного исследования с участием взрослых пациентов из США, Канады и России с печеночной энцефалопатией (ПЭ), у которых была определена ремиссия (0—1 балл по классификации Конна). Пациенты, соответствующие критериям участия в исследовании, перенесли ≥ 2 эпизода ПЭ, связанные с хроническим заболеванием печени, за последние 6 месяцев.

В этом исследовании в общей сложности 299 пациентов были рандомизированы в группу, получавшую КСИФАКСАН (n = 140), или в группу, получавшую плацебо (n = 159). Средний возраст пациентов составил 56 лет (диапазон 21—82 года), 81% был в возрасте < 65 лет, 61% был мужского пола, 86% пациентов были представителями белой расы. На исходном уровне 67% пациентов имели 0 баллов по классификации Конна и 68% имели 0 степень астериксиса. На момент начала исследования пациенты имели либо ≤ 10 (27%), либо 11—18 (64%) баллов по шкале MELD. В исследование не были включены пациенты с > 25 баллами по шкале MELD. Девять процентов пациентов относились к классу С по шкале Чайлда-Пью. В каждой группе лечения одновременно принимали лактулозу 91% пациентов. В соответствии с протоколом пациенты выбывали из исследования после развития явно выраженного эпизода ПЭ. Другие причины досрочного завершения исследования включали следующие: нежелательные реакции (КСИФАКСАН 6%, плацебо 4%), выбытие по просьбе пациента (КСИФАКСАН 4%, плацебо 6%) и другие (КСИФАКСАН 7%, плацебо 5%).

Первичной конечной точкой было время до первого явно выраженного эпизода ПЭ. Явно выраженный эпизод ПЭ определялся как существенное ухудшение функций нервной системы и повышение балла по классификации Конна до 2 и более. У пациентов, имевших балл 0 по классификации Конна на исходном уровне, явно выраженный эпизод ПЭ определялся как повышение балла по классификации Конна до 1 и степени астериксиса до 1.

За 6-месячный период лечения явно выраженные эпизоды ПЭ наблюдались у 31 из 140 пациентов (22%) в группе КСИФАКСАНА и у 73 из 159 пациентов (46%) в группе плацебо. Сравнение оценок кривых бессобытийного течения заболевания по методу Каплана-Майера показало, что за шестимесячный период лечения КСИФАКСАН значительно снизил риск наступления явно выраженного эпизода ПЭ на 58%. На рисунке 1 ниже представлена кривая бессобытийного течения заболевания, построенная по методу Каплана-Майера, для всех пациентов (n = 299), участвовавших в исследовании.

Рисунок 1. Кривые бессобытийного течения заболевания, построенные по методу Каплана-Майера¹, в исследовании ПЭ (время до первого явно выраженного эпизода ПЭ в течение срока до 6 месяцев лечения, день 170) (популяция ИТТ)



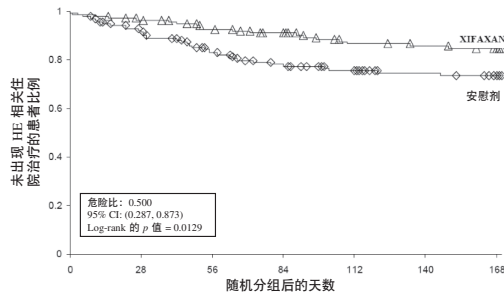
Примечание. Незакрашенные ромбы и незакрашенные треугольники представляют цензурированных пациентов.

¹ «Бессобытийный» подразумевает отсутствие рецидива явно выраженного эпизода ПЭ.

Когда результаты оценивались по следующим демографическим характеристикам и характеристикам исходного уровня, терапевтический эффект КСИФАКСАНА 550 мг в отношении снижения риска рецидива явно выраженного эпизода ПЭ не менялся в зависимости от пола, количества баллов по классификации Конна на исходном уровне, продолжительности текущей ремиссии и наличия диабета. В следующих субпопуляциях различия в терапевтическом эффекте нельзя было оценить из-за малого объема выборки: не являющиеся представителями белой расы (n = 42), исходный балл по шкале MELD > 19 (n = 26), класс С по шкале Чайлда-Пью (n = 31), а также пациенты, не принимавшие одновременно лактулозу (n = 26).

Сообщалось о госпитализации в связи с ПЭ (госпитализация, явившаяся прямым результатом ПЭ, или госпитализация, осложненная ПЭ) 19 из 140 пациентов (14%) и 36 из 159 пациентов (23%) в группе КСИФАКСАНА (рифаксимины) и группе плацебо, соответственно. Сравнение оценок кривых бессобытийного течения заболевания, построенных по методу Каплана-Майера, показало, что за шестимесячный период лечения КСИФАКСАН значительно снизил риск госпитализации в связи с ПЭ на 50%. Сравнение оценок кривых бессобытийного течения заболевания, построенных по методу Каплана-Майера, показано на рисунке 2.

Рисунок 2. Кривые бессобытийного течения заболевания, построенные по методу Каплана-Майера¹, в исследовании ПЭ (время до первого явно выраженного эпизода ПЭ в течение периода до 6 месяцев лечения, день 170) (популяция ИТТ)



Примечание. Незакрашенные ромбы и незакрашенные треугольники представляют цензурированных пациентов.

¹ «Бессобытийный» подразумевает отсутствие госпитализации в связи с ПЭ.

14.3 Синдром раздраженного кишечника с диареей

Эффективность КСИФАКСАНА при лечении СРК-Д была установлена в трех рандомизированных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с участием взрослых пациентов.

Исследования 1 и 2 — дизайн

Исследования 1 и 2 имели идентичный дизайн. В этих исследованиях в общей сложности 1258 пациентов, соответствующих римским критериям II для СРК*, были рандомизированы в группы, получавшие либо КСИФАКСАН 550 мг три раза в сутки (n = 624), либо плацебо (n = 634) в течение 14 дней, а затем переходили к 10-дневному периоду наблюдения без лечения. Римские критерии II далее классифицируют пациентов с СРК на три подтипа: СРК с диареей (СРК-Д), СРК с преобладанием запоров (СРК-З), смешанный СРК (при дефекации чередуется диарея и запор). В исследованиях 1 и 2 были включены пациенты как с СРК-Д, так и со смешанным СРК. КСИФАКСАН рекомендован для применения у пациентов с СРК-Д.

* Римские критерии II: по крайней мере 12 недель (которые необязательно должны следовать друг за другом) в предшествующие 12 месяцев, сопровождающиеся дискомфортом или болью в животе, которые отличаются следующими двумя из трех особенностей: 1. Облегчение при дефекации; и/или 2. Начало, связанное с изменением частоты стула; и/или 3. Начало, связанное с изменением формы (внешнего вида) стула.

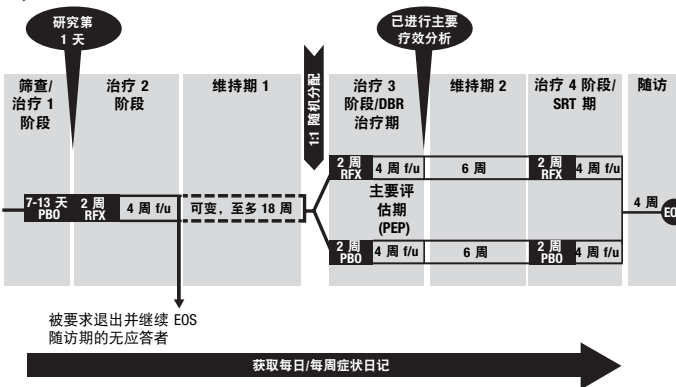
Симптомы, которые суммарно подтверждают диагноз «синдром раздраженного кишечника»:

Патологическая частота стула (для целей исследования «патологическая» может быть определена как более 3 дефекаций в сутки и менее 3 дефекаций в неделю); патологическая форма стула (овечий/плотный или неоформленный/водянистый); патологический пассаж стула (натуживание, императивные позывы или ощущение неполного опорожнения кишечника); дефекация со слизью; вздутие или ощущение вздутия живота.

Исследование 3 — дизайн

В исследовании 3 оценивалось повторное лечение взрослых с СРК-Д, отвечающих римским критериям III**, в течение периода до 46 недель. Всего в открытом исследовании было зарегистрировано 2 579 пациентов, которые получали КСИФАКСАН в течение 14 дней. Из 2 438 подлежащих оценке пациентов 1 074 (44%) ответили на изначальное лечение, их состояние оценивалось в течение 22 недель на предмет дальнейшего ответа на лечение или рецидива симптомов СРК. Рецидив симптомов отмечался у 636 пациентов, которые были рандомизированы для участия в двойном слепом этапе исследования. Этим пациентам был назначен КСИФАКСАН 550 мг три раза в сутки (n = 328) или плацебо (n = 308) в течение двух дополнительных 14-дневных повторных курсов лечения, промежутков между которыми составил 10 недель. См. рисунок 3.

Рисунок 3. Дизайн исследования 3



Средний возраст в популяции с СРК-Д из трех исследований был 47 лет (диапазон 18—88 лет), при этом приблизительно 11% пациентов были в возрасте ≥ 65 лет, 72% были женского пола, 88% были представителями белой расы.

** Римские критерии III: периодическая боль или дискомфорт (неприятное ощущение, не описываемое как боль) в животе, возникавшие по крайней мере 3 дня в месяц за последние три месяца и связанные с двумя или более следующими особенностями: 1. Улучшение при дефекации. 2. Начало, связанное с изменением частоты стула. 3. Начало, связанное с изменением формы (внешнего вида) стула.

Исследования 1 и 2 — результаты

В исследованиях 1 и 2 участвовали 1 258 пациентов с СРК-Д (309 — КСИФАКСАН, 314 — плацебо); (315 — КСИФАКСАН, 320 — плацебо). Первичной конечной точкой обоих исследований была доля пациентов, достигших приемлемого уменьшения признаков и симптомов СРК на протяжении, по крайней мере, 2—4 недель в течение месяца, следующего за 14-дневным курсом лечения. Приемлемое уменьшение симптомов определялось как положительный ответ на следующий вопрос еженедельной Общей оценки состояния пациентом (SGA): «За последние 7 дней возникло ли у Вас приемлемое уменьшение симптомов СРК в сравнении с Вашими ощущениями до начала приема препарата исследования? [Да/нет]».

Приемлемое уменьшение симптомов СРК отмечено у большего числа пациентов, получавших КСИФАКСАН, чем у пациентов, получавших плацебо, в течение месяца, следующего за 2-недельным периодом лечения (результаты еженедельной оценки SGA в связи с СРК: 41% в сравнении с 31%, $p = 0,0125$; 41% в сравнении с 32%, $p = 0,0263$) (см. таблицу 6).

Таблица 6. Приемлемое уменьшение симптомов СРК в течение месяца, следующего за двухнедельным периодом лечения

Конечная точка	Исследование 1		
	КСИФАКСАН n = 309 n (%)	Плацебо n = 314 n (%)	Разница между методами лечения (95% ДИ*)
Приемлемое уменьшение симптомов СРК ^а	126 (41)	98 (31)	10% (2,1%, 17,1%)
Конечная точка	Исследование 2		
	КСИФАКСАН n = 315 n (%)	Плацебо n = 320 n (%)	Разница между методами лечения (95% ДИ*)
Приемлемое уменьшение симптомов СРК ^а	128 (41)	103 (32)	8% (1,0%, 15,9%)

^а Доверительный интервал

^б Значение p для первичной конечной точки в исследовании 1 и исследовании 2 составило $< 0,05$

В исследованиях изучалась комбинированная конечная точка, определявшая пациентов, ответивших на лечение, по показателям, характеризующим связанную с СРК боль в животе и консистенцию стула. Пациенты считались ответившими на лечение в течение месяца, если они соответствовали обоим следующим критериям:

- отмечали уменьшение боли в животе на $\geq 30\%$ (в сравнении с исходным уровнем) в течение ≥ 2 недель месяца, следующего за двухнедельным периодом лечения;
- имели среднюю еженедельную оценку консистенции стула < 4 баллов (неоформленный стул) в течение ≥ 2 недель месяца, следующего за 2-недельным периодом лечения.

В исследованиях 1 и 2 пациенты, получавшие КСИФАКСАН, чаще отвечали на лечение в течение месяца в виде уменьшения боли в животе и улучшения консистенции стула (см. таблицу 7).

Таблица 7. Доля пациентов, ответивших на лечение, в исследовании 1 и 2 в течение месяца, следующего за двухнедельным периодом лечения

Конечная точка	Исследование 1		
	КСИФАКСАН n = 309 n (%)	Плацебо n = 314 n (%)	Разница между методами лечения (95% ДИ*)
Пациенты, ответившие на лечение в виде уменьшения боли в животе и улучшения консистенции стула ^а	144 (47)	121 (39)	8% (0,3%, 15,9%)
Пациенты, ответившие на лечение в виде уменьшения боли в животе	159 (51)	132 (42)	9% (1,8%, 17,5%)
Пациенты, ответившие на лечение в виде улучшения консистенции стула	244 (79)	212 (68)	11% (4,4%, 18,2%)

Конечная точка	Исследование 2		
	КСИФАКСАН n = 315 n (%)	Плацебо n = 320 n (%)	Разница между методами лечения (95% ДИ*)
Пациенты, ответившие на лечение в виде уменьшения боли в животе и улучшения консистенции стула ^а	147 (47)	116 (36)	11% (2,7%, 18,0%)
Пациенты, ответившие на лечение в виде уменьшения боли в животе	165 (52)	138 (43)	9% (1,5%, 17,0%)
Пациенты, ответившие на лечение в виде улучшения консистенции стула	233 (74)	206 (64)	10% (2,3%, 16,7%)

^а Доверительный интервал

^б Значение p для комбинированной конечной точки в исследовании 1 и исследовании 2 составило $< 0,05$ и $< 0,01$, соответственно

Исследование 3 — результаты

ЦЕЛЬ исследования 3: 2 579 пациентам был назначен изначальный 14-дневный курс лечения КСИФАКСАНОМ в открытом режиме, за которым следовал 4-недельный период последующего наблюдения без лечения. В конце периода последующего наблюдения оценивался их ответ на лечение. Пациенты считались ответившими на лечение, если они соответствовали обоим следующим критериям:

- улучшение среднего балла на $\geq 30\%$ (в сравнении с исходным уровнем) по шкале еженедельной оценки боли в животе на основании ответов на ежедневный вопрос: «Говоря о конкретных симптомах СРК, т. е. боли в животе, за последние 24 часа по шкале от 0 до 10 насколько сильной была у Вас боль в животе, связанная с СРК? Ноль означает, что Вы не испытывали боли вообще, а десять означает самую сильную боль, которую Вы можете представить»;

- уменьшение, по крайней мере, на 50% (в сравнении с исходным уровнем) числа дней в неделю, в которые консистенция ежедневного стула соответствовала типу 6 или 7 по Бристольской шкале форм кала, где 6 — рыхлые кусочки с неровными краями, кашцеобразный стул, а 7 — водянистый стул без кусочков, полностью жидкий.

Затем пациентов, ответивших на лечение, в течение периода до 20 недель (без лечения) наблюдали на предмет рецидива связанных с СРК симптомов: боли в животе или кашцеобразного/водянистого стула.

Если у пациентов отмечался рецидив симптомов, т. е. боли в животе или кашцеобразного/водянистого стула, в течение 3 недель 4-недельного периода, их рандомизировали для повторного лечения в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого этапа. Из 1 074 пациентов, ответивших на лечение КСИФАКСАНОМ в открытом режиме, у 382 пациентов отмечался период неактивности или ослабления симптомов, которые не требовали повторного лечения к моменту их выхода из исследования, включая пациентов, завершивших 22-недельный период после изначального лечения КСИФАКСАНОМ. См. рисунок 3.

В целом 1 257 из 2 579 пациентов (49%) не ответили на лечение в ходе открытого этапа и в соответствии с протоколом выбыли из исследования. Другие причины выхода из исследования включали просьбу пациента (5%), утрату связи с пациентом при последующем наблюдении (4%), нежелательные реакции (3%) и другое (0,8%).

Из 2 438 подлежащих оценке пациентов 1 074 (44%) пациента ответили на изначальное лечение в виде уменьшения боли в животе и улучшения консистенции стула. Частота ответа на лечение для каждого симптома СРК во время открытого этапа исследования 3 была схожей с частотой, наблюдаемой в исследованиях 1 и 2 (см. таблицу 7). В общей сложности впоследствии рецидив симптомов произошел у 636 пациентов, которых рандомизировали для этапа повторного курса лечения. Медианное время до рецидива у пациентов, продемонстрировавших изначальный ответ на лечение во время открытого этапа лечения КСИФАКСАНОМ, составило 10 недель (диапазон 6—24 недели).

Группы, получавшие КСИФАКСАН (рифаксимин) и плацебо, имели схожее количество баллов по шкале оценки симптомов СРК в начале исследования в момент рецидива и рандомизации для участия в двойном слепом этапе, однако оцениваемые симптомы были менее выраженными, чем при включении в открытый этап исследования.

Считалось, что пациенты имели признаки и симптомы рецидива по следующим критериям: возвращение боли в животе или неоформленность стула в течение, по крайней мере, 3 недель из 4-недельного периода последующего наблюдения. Первичная конечная точка двойного слепого плацебо-контролируемого этапа исследования представляла собой долю пациентов, которые ответили на повторное лечение как в виде уменьшения связанной с СРК боли в животе, так и в виде улучшения консистенции стула, как описано выше, в течение 4 недель после первого повторного лечения КСИФАКСАНОМ. Первичный анализ был проведен с использованием метода анализа наилучшего случая, при котором пациенты с < 4 днями записей в дневнике за данную неделю считаются не ответившими на лечение в эту неделю.

В первичном анализе исследования 3 пациенты, получавшие КСИФАКСАН, чаще отвечали на лечение в течение месяца с точки зрения боли в животе и консистенции стула (см. таблицу 8).

Таблица 8. Доля пациентов, ответивших на лечение, в исследовании 3 за данную неделю в течение, по крайней мере, двух недель в ходе недель 3—6 двойного слепого этапа первого повторного курса лечения

	Плацебо (n = 308) n (%)	КСИФАКСАН (n = 328) n (%)	Разница между методами лечения (95% ДИ) ^a
Пациент, комплексно ответивший на лечение^b: Пациенты, ответившие на лечение в виде уменьшения боли в животе и улучшения консистенции стула^c	97 (31)	125 (38)	7% (0,9%, 16,9%)
Пациенты, ответившие на лечение в виде уменьшения боли в животе (уменьшение боли на ≥ 30%)	130 (42)	166 (51)	9% (1,6%, 17,0%)
Пациенты, ответившие на лечение в виде улучшения консистенции стула (уменьшение на ≥ 50% (в сравнении с исходным уровнем) количества дней/недель с неоформленным или водянистым стулом)	154 (50)	170 (52)	2% (-4,7%, 11,0%)

^a Значения доверительного интервала были выведены на основании критерия Кохрана-Мантеля-Хензеля (СМН) с корректировкой для центров и времени до рецидива во время поддерживающего этапа

^b Первичная конечная точка

^c Пациенты считались отреагировавшими на лечение в виде уменьшения боли в животе и улучшения консистенции стула, если они отвечали на лечение как в виде уменьшения еженедельной связанной с СРК боли в животе, так и улучшения еженедельной консистенции стула в течение, по крайней мере, двух недель во время недель 3—6 двойного слепого этапа первого повторного курса лечения. Еженедельный ответ пациента на лечение в виде уменьшения связанной с СРК боли в животе, определялся как уменьшение на 30% или более (в сравнении с исходным уровнем) среднего еженедельного балла оценки боли в животе. Еженедельный ответ пациента на лечение в виде улучшения консистенции стула определялся как уменьшение на 50% или более (в сравнении с исходным уровнем) количества дней в неделю, в которые консистенция ежедневного стула соответствовала типу 6 или 7. Значение *p* для этой комбинированной конечной точки составило < 0,05

Тридцать шесть из 308 (11,7%) пациентов, получавших плацебо, и 56 из 328 (17,1%) пациентов, получавших КСИФАКСАН, ответили на первый повторный курс лечения, и у них не было рецидива признаков и симптомов на протяжении периода последующего наблюдения без лечения (10 недель после первого повторного курса лечения). Разница в доле пациентов, ответивших на лечение, составила 5,4% при 95% доверительном интервале (1,2—11,6%).

16 ОПИСАНИЕ, ФОРМА ВЫПУСКА И УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Таблетка 200 мг представляет собой розовую круглую двояковыпуклую таблетку с гравировкой «Sx» на одной стороне и без гравировки на другой. Эти таблетки доступны в следующей форме выпуска:

- NDC 65649-301-03, флаконы по 30 таблеток.

Таблетка 550 мг представляет собой розовую овальную двояковыпуклую таблетку с гравировкой «gtx» на одной стороне и без гравировки на другой. Эти таблетки доступны в следующих формах выпуска:

- NDC 65649-303-02, флаконы по 60 таблеток.
- NDC 65649-303-03, картонные пачки по 60 таблеток.

Условия хранения

Таблетки КСИФАКСАНА следует хранить при температуре 20—25°С (68—77° F); допускаются отклонения в диапазоне 15—30°С (59—86° F) [см. Фарм. США «Контролируемая комнатная температура»].

17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Упорная диарея

Следует прекратить применение КСИФАКСАНА у пациентов, получающих лечение от диареи путешественников, если диарея сохраняется в течение периода, превышающего 24—48 часов, или усугубляется. При наличии повышенной температуры и/или крови в стуле порекомендуйте пациенту обратиться за медицинской помощью [см. раздел «Особые предупреждения и меры предосторожности» (5.1)].

Clostridium difficile-индуцированная диарея

О развитии Clostridium difficile-индуцированной диареи (CDAD) сообщается при применении почти всех антибактериальных препаратов, включая КСИФАКСАН. Ее тяжесть может варьироваться от легкой диареи до колита с летальным исходом. Лечение антибиотиками меняет нормальную флору кишечника, что может привести к росту C. difficile. У пациентов может появиться водянистый стул и стул с кровью (как на фоне спазмов в животе и повышенной температуры, так и без них) даже через два или более месяцев после приема последней дозы антибиотика. Если диарея возникает после терапии или не проходит либо усугубляется во время терапии, порекомендуйте пациентам обратиться к врачу в кратчайшие сроки [см. раздел «Особые предупреждения и меры предосторожности» (5.2)].

Прием с пищей

Сообщите пациентам, что КСИФАКСАН можно принимать независимо от приема пищи.

Устойчивость к антибактериальным препаратам

Сообщите пациентам, что антибактериальные препараты, включая КСИФАКСАН, следует применять только для лечения бактериальных инфекций. Они не используются для лечения вирусных инфекций (например, обычной простуды). При назначении КСИФАКСАНА для лечения бактериальной инфекции следует сказать пациентам, что хотя они почувствуют себя лучше в самом начале курса лечения, они должны принимать препарат в точном соответствии с указаниями. Пропуск приема или незавершение полного курса лечения может (1) снизить эффективность непосредственного лечения и (2) повысить вероятность того, что бактерии разовьют резистентность и в будущем вызванное ими заболевание нельзя будет вылечить КСИФАКСАНОМ или другими антибактериальными средствами [см. раздел «Особые предупреждения и меры предосторожности» (5.3)].

Дистрибьютор:

Salix Pharmaceuticals, подразделение
компании Bausch Health US, LLC
Bridgewater, NJ 08807 USA

Рифаксимин для лечения диареи путешественников, печеночной энцефалопатии и СРК защищен патентами США № 7,045,620; 7,612,199; 7,902,206; 7,906,542; 8,158,781; 8,158,644; 8,193,196; 8,518,949; 8,741,904; 8,835,452; 8,853,231; 9,271,968 и 10,703,763. Рифаксимин для лечения диареи путешественников также защищен патентом США № 7,928,115. Рифаксимин для лечения печеночной энцефалопатии также защищен патентами США № 8,642,573; 8,829,017; 8,946,252; 8,969,398; 9,421,195; 9,629,828; 10,314,828; 10,335,397 и 10,709,694. Рифаксимин для лечения СРК также защищен патентами США № 6,861,053; 7,452,857; 7,605,240; 7,718,608; 7,915,275; 7,935,799; 8,309,569; 10,456,384 и 10,765,667.

Препараты КСИФАКСАН 200 мг и 550 мг, а также товарный знак КСИФАКСАН зарегистрированы компанией Alfasigma S.p.A.; лицензия принадлежит компании Salix Pharmaceuticals или ее дочерним компаниям.

Все прочие наименования продуктов/брендов являются товарными знаками соответствующих владельцев.

© Компания Salix Pharmaceuticals Inc. или ее дочерние компании, 2020 г.

Веб-сайт: www.Salix.com

9693701_20003070