

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

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

XIFAXAN® (рифаксимин), таблетки для перорального применения
Год первоначального утверждения в США: 2004 г.

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

ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

XIFAXAN — 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 нельзя 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 | Рекомендованная доза для перорального приема |
|-------------|--|
| ДП (2,1) | 200 мг 3 раза в сутки в течение 3 дней |
| ПЭ (2,2) | 550 мг 2 раза в сутки |
| СРК-Д (2,3) | 550 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней. Пациентам с рецидивом можно до 2 раз назначать повторную терапию препаратом в той же дозировке. |

XIFAXAN можно принимать независимо от приема пищи (2,4).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

Таблетки 200 и 550 мг (3).

| <p>ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА: СОДЕРЖАНИЕ*</p> 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 <i>E. coli</i> 5.2 <i>Clostridium difficile</i> -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 | |
|---|--|
| <p>ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА</p> 1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ <p>Для снижения вероятности развития инфекции, вызванной бактериями и лекарственной резистентности, и сохранения эффективности XIFAXAN и других антибактериальных препаратов при лечении инфекционных заболеваний XIFAXAN следует применять только для лечения или профилактики инфекций, которые доказано 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 антимикотогаммы.</p> <p>1.1 Диарея путешественников</p> <p>XIFAXAN показан для лечения диареи путешественников (ДП), вызванной неинвазивными штаммами <i>Escherichia coli</i> у взрослых и детей от 12 лет.</p> <p><i>Ограничения к применению</i></p> <p>XIFAXAN нельзя применять у пациентов с диареей, осложненной повышением температуры или наличием крови в стуле, или с диареей, вызванной патогенными микроорганизмами, кроме <i>Escherichia coli</i> [см. разделы «<i>Особые предупреждения и меры предосторожности</i>» (5.1), «<i>Клиническая фармакология</i>» (12.4), «<i>Клинические исследования</i>» (14.1)].</p> <p>1.2 Печеночная энцефалопатия</p> <p>XIFAXAN показан для снижения риска рецидива явной печеночной энцефалопатии (ПЭ) у взрослых.</p> <p>В плацебо-контролируемом исследовании применения XIFAXAN для лечения ПЭ 91 % пациентов одновременно принимали лактулозу. Оценить разницу в терапевтическом эффекте у пациентов, не принимавших одновременно лактулозу, не удалось.</p> <p>Применение XIFAXAN у пациентов, имеющих более 25 баллов по шкале MELD (модель конечной стадии заболевания печени), не изучалось, и только у 8,6 % пациентов, участвовавших в плацебо-контролируемом исследовании, балл по шкале MELD превышал 19. У пациентов с более выраженным нарушением функции печени отмечается повышенное системное воздействие [см. разделы «<i>Особые предупреждения и меры предосторожности</i>» (5.4), «<i>Применение в особых популяциях</i>» (8.7), «<i>Клиническая фармакология</i>» (12.3)].</p> <p>1.3 Синдром раздраженного кишечника с диареей</p> <p>XIFAXAN показан для лечения синдрома раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д) у взрослых.</p> <p>2 СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ</p> <p>2.1 Дозировка при диарее путешественников</p> <p>Рекомендуемая дозировка XIFAXAN: 200 мг перорально три раза в сутки в течение 3 дней.</p> <p>2.2 Дозировка при печеночной энцефалопатии</p> <p>Рекомендуемая дозировка XIFAXAN: 550 мг перорально два раза в сутки.</p> <p>2.3 Дозировка при синдроме раздраженного кишечника с диареей</p> <p>Рекомендуемая дозировка XIFAXAN: 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.</p> <p>2.4 Способы применения</p> <p>XIFAXAN можно принимать независимо от приема пищи [см. раздел «<i>Клиническая фармакология</i>» (12.3)].</p> <p>3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ</p> <p>XIFAXAN представляет собой розовую двояковыпуклую таблетку и поставляется в следующих дозировках:</p> <ul style="list-style-type: none">• 200 мг — круглая таблетка с гравировкой «X» на одной стороне и без гравировки на другой. • 550 мг — овальная таблетка с гравировкой «X» на одной стороне и без гравировки на другой. <p>4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ</p> <p>XIFAXAN противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к рифаксимину, любым антибактериальным препаратам из группы рифамицинов или любым компонентам XIFAXAN. Реакции повышенной чувствительности включали экзfolиативный дерматит, ангионевротический отек и анафилаксию [см. «<i>Нежелательные реакции</i>» (6.2)].</p> <p>5 ОСОБЫЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ</p> <p>5.1 Диарея путешественников, вызванная не <i>E. coli</i></p> <p>XIFAXAN не был эффективен при применении у пациентов с диареей, осложненной повышением температуры и/или наличием крови в стуле, или диареей, вызванной патогенными микроорганизмами, кроме <i>Escherichia coli</i>.</p> <p>Необходимо прекратить применение XIFAXAN в случае усугубления или сохранения симптомов диареи дольше 24—48 часов, и рассмотреть возможность применения других антибиотиков.</p> <p>XIFAXAN не эффективен при лечении диареи путешественников, вызванной <i>Campylobacter jejuni</i>. Эффективность XIFAXAN при лечении диареи путешественников, вызванной штаммами <i>Shigella</i> и штаммами <i>Salmonella</i>, не доказана. XIFAXAN нельзя применять, если есть подозрения, что болезнь пациента вызвана <i>Campylobacter jejuni</i>, штаммами <i>Shigella</i> или штаммами <i>Salmonella</i> [см. раздел «<i>Показания к применению</i>» (1.1)].</p> <p>5.2 Clostridium difficile-индуцированная диарея</p> <p>О развитии <i>Clostridium difficile</i>-индуцированной диареи (CDAD) сообщается при применении почти всех антибактериальных препаратов, включая XIFAXAN. 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 <i>C. difficile</i>.</p> <p><i>C. difficile</i> продуцирует токсины А и В, что способствует развитию CDAD. Продуцирующие гипертоксины штаммы <i>C. difficile</i> приводят к росту показателей заболеваемости и смертности, поскольку этинфекции 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 возникновения CDAD сообщалось через два месяца после назначения антибактериальных средств.</p> <p>Если наличие CDAD подозревается или подтверждено, возможно, потребуется прекратить применение текущего антибиотика, не направленного против <i>C. difficile</i>. По клиническим показаниям назначают соответствующую коррекцию дефицита и возмещение потери жидкости и электролитов, белковые добавки, антибактериальную терапию против <i>C. difficile</i>, а также проводят оценку необходимости хирургического вмешательства.</p> <p>5.3 Появление бактерий с лекарственной резистентностью</p> <p>Назначение XIFAXAN 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.</p> <p>5.4 Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлда-Пью)</p> <p>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 XIFAXAN пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлда-Пью) [см. раздел «<i>Применение в особых популяциях</i>» (8.7), «<i>Клинические исследования</i>» (14.2)].</p> <p>5.5 Одновременное применение с ингибиторами Р-гликопротеина</p> <p>Одновременное применение XIFAXAN и ингибиторов Р-гликопротеина (Р-гр) может существенно повысить системное воздействие рифаксимина. Следует с осторожностью назначать XIFAXAN с потенциальными ингибиторами Р-гр, например, циклоспорином. У пациентов с печеночной недостаточностью потенциальный аддитивный эффект сниженного метаболизма и одновременного приема ингибиторов Р-гр может приводить к дальнейшему повышению системного воздействия рифаксимина [см. «<i>Взаимодействие с другими препаратами</i>» (7.1), «<i>Клиническая фармакология</i>» (12.3)].</p> | |

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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

ОСОБЫЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Диарея путешественников, вызванная не *E. coli*. XIFAXAN не был эффективен при лечении диареи, осложненной повышением температуры и (или) наличием крови в стуле, или диареей, вызванной патогенными микроорганизмами, кроме *E. coli*. В случае усугубления или сохранения симптомов диареи дольше 24—48 часов следует прекратить применение XIFAXAN и рассмотреть возможность применения других антибиотиков (5.1).
- Clostridium difficile*-индуцированная диарея. Необходимо учитывать наличие диареи после лечения, а также отсроченные 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 XIFAXAN 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, запор, головокружение, усталость, инфекция мочевыводящих путей, бессонница, анемия, зуд 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 понадобиться 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: 10/2023

| | |
|---|---|
| <p>8 ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ</p> 8.1 Беременность 8.2 Лактация 8.4 Применение у детей 8.5 Применение у лиц пожилого возраста 8.6 Печеная недостаточность 8.7 Печеночная недостаточность | <p>10 ПЕРЕДОЗИРОВКА</p> <p>11 ОПИСАНИЕ</p> <p>12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ</p> 12.1 Механизм действия 12.3 Фармакокинетика 12.4 Микробиология |
| <p>13 ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ</p> 13.1 Канцерогенность, мутагенность, нарушение фертильности | <p>14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</p> 14.1 Диарея путешественников 14.2 Печеночная энцефалопатия 14.3 Синдром раздраженного кишечника с диареей |
| <p>16 ОПИСАНИЕ, ФОРМА ВЫПУСКА И УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ</p> <p>17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ</p> | |

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

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Следующие клинически значимые нежелательные реакции описаны в других частях инструкции:

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

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 XIFAXAN 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 XIFAXAN 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, возникавшей с частотой ≥ 2% у пациентов, получавших XIFAXAN (n = 320), чаще, чем у пациентов, получавших плацебо (n = 228), в двух плацебо-контролируемых исследованиях ДП, была:

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

Печеночная энцефалопатия

Исследование 1

Приведенные в таблице 1 данные отражают применение XIFAXAN у 348 пациентов, включая 265 пациентов, принимавших препарат в течение 6 месяцев, и 202 пациентов, принимавших препарат более одного дня (средняя продолжительность приема составила 364 дни). Безопасность XIFAXAN 550 мг при приеме два раза в сутки для снижения риска развития рецидива явной ПЭ у взрослых оценивалась в ходе 6-месячного плацебо-контролируемого клинического исследования (n = 140), а также в ходе долгосрочного последующего исследования (n = 280) [см. раздел «*Клинические исследования*» (14.2)]. 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. Девяносто 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 XIFAXAN, частота возникновения была выше, чем в группе, получавшей плацебо.

Таблица 1. Распространенные нежелательные реакции* по результатам клинического исследования применения XIFAXAN у взрослых пациентов с печеночной энцефалопатией (исследование 1)

| | Таблетки XIFAXAN 550 мг ДВА РАЗА В СУТКИ (N = 140) n (%) | Плацебо (N = 159) n (%) |
|------------------------------|--|-------------------------|
| Нежелательная реакция | | |
| 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%) |

* Нежелательные реакции, возникшие у ≥ 5 % пациентов, получавших лечение XIFAXAN, и более распространенные при терапии XIFAXAN, чем при применении плацебо.

Исследование 2

Данные, приведенные в таблице 2, отражают применение XIFAXAN у 221 из 222 рандомизированных пациентов, получавших лечение в среднем в течение 169 дней. При этом 113 получили монотерапию XIFAXAN, а 108 — XIFAXAN вместе с лактулозой в рамках шестимесячного исследования с контролем активным препаратом [см. раздел «*Клинические исследования*» (14.2)]. Средний возраст исследуемой популяции составил 58 лет; примерно 63 % участников были мужчинами. Наиболее распространенные нежелательные реакции, возникавшие с частотой ≥ 5%, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Распространенные нежелательные реакции* по результатам клинического исследования, в котором сравнивали применение XIFAXAN вместе с лактулозой и монотерапию XIFAXAN у взрослых пациентов с печеночной энцефалопатией (исследование 2)

| | Таблетки XIFAXAN 550 мг ДВА РАЗА В СУТКИ + лактулоза (N = 108) n (%) | Таблетки XIFAXAN 550 мг ДВА РАЗА В СУТКИ (N = 113) n (%) |
|-----------------------------------|--|--|
| Нежелательная реакция | | |
| Периферический отек | 15 (14%) | 19 (17%) |
| Бессонница | 15 (14%) | 13 (12%) |
| Асцит | 14 (13%) | 8 (7%) |
| Диарея | 13 (12%) | 6 (5%) |
| Тошнота | 11 (10%) | 17 (15%) |
| Мышечные спазмы | 11 (10%) | 9 (8%) |
| Одышка | 10 (9%) | 8 (7%) |
| Тренированость | 10 (9%) | 6 (5%) |
| Запор | 9 (8%) | 18 (16%) |
| Усталость | 9 (8%) | 16 (14%) |
| Инфекция мочевыводящих путей | 9 (8%) | 13 (12%) |
| Боль в животе | 8 (7%) | 8 (7%) |
| Зуд | 6 (6%) | 11 (10%) |
| Снижение аппетита | 5 (5%) | 8 (7%) |
| Головная боль | 5 (5%) | 8 (7%) |
| Кашель | 5 (5%) | 6 (6%) |
| Острая печеночная недостаточность | 5 (5%) | 7 (6%) |
| Рвота | 6 (5%) | 6 (6%) |
| Анемия | 3 (3%) | 11 (10%) |

* Нежелательные реакции, возникшие у ≥ 5 % пациентов, получавших XIFAXAN в любой группе лечения.

Синдром раздраженного кишечника с диареей

Безопасность применения XIFAXAN для лечения СРК-Д оценивалась в ходе 3 плацебо-контролируемых исследований, в которых 952 пациента были распределены случайным образом в группу, получающую XIFAXAN 550 мг три раза в сутки в течение 14 дней. В 3 исследованиях 96 % пациентов получали лечение XIFAXAN не менее 14 дней. 624 пациента в исследованиях 1 и 2 прошли только один 14-дневный курс лечения. В исследовании 3 безопасность XIFAXAN 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, возникавшей с частотой ≥ 2% у пациентов, получавших XIFAXAN, чаще, чем у пациентов, получавших плацебо, в исследованиях 1 и 2 СРК-Д, была:

- тошнота (3% XIFAXAN, 2% плацебо).

- тошнота (3% XIFAXAN, 2% плацебо).
- Нежелательными реакциями, возникавшими с частотой ≥ 2% у пациентов, получавших XIFAXAN (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 (XIFAXAN — 2%, плацебо — 1%);
 - тошнота (XIFAXAN — 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 креатинифосфокиназы в крови;

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

Опыт пострегистрационного применения

В ходе применения XIFAXAN 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 XIFAXAN.

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 об экзfolиативном дерматите, сыпи, ангионевротическом отеке (отеке лица и языка и затрудненном глотании), крапивнице, приливе, зуде и анафилакиом. Эти явления развились 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.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

Сообщалось о тяжелых кожных нежелательных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), в связи с применением рифаксимина у пациентов с циррозом печени. Необходимо прекратить прием рифаксимина при появлении первых признаков или симптомов тяжелых кожных нежелательных реакций или других признаков гиперчувствительности и провести клиническую оценку.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

7.1 Ингибиторы Р-гликопротеина

Одновременный прием циклоспорина, ингибитора Р-гр и белков-транспортеров органических анионов (ОАПР), 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 XIFAXAN 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, получавших рифаксимин и варфарин одновременно. Необходимо контролировать показатели МНО и протромбинового времени. Может понадобиться 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 окндится, что у пациентов с нормальной функцией печени XIFAXAN в рекомендуемых дозах не будет индуцировать CYP3A4. Независимо, может ли рифаксимин оказывать значительный эффект на фармакокинетику принимаемых одновременно субстратов CYP3A4 у пациентов со сниженной функцией печени, о которой отмечается повышенная концентрация рифаксимина в крови.

8 ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

8.1 Беременность

Обзор рисков

Данные о связанных с препаратом рисках при применении XIFAXAN 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, рекомендуемые для применения у человека (от 600 до 1 650 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 приравнили к снижению массы тела у матери [см. раздел «*Данные*»]. В общей совокупности населения США оценочный фоновый риск возникновения значительных пороков развития и невынашивания беременности при клинической подтвержденной беременности составляет 2—4% и 15—20%, соответственно. Беременных женщин необходимо информировать о потенциальном риске для плода.

Данные

Данные, полученные у животных

Рифаксимин продемонстрировал тератогенность у крыс в дозе 150—300 мг/кг (что превышает рекомендуемую дозу при ДП 600 мг/сутки) приблизительно в 2,5—5 раз, рекомендуемую дозу при ПЭ 1100 мг/сутки) приблизительно в 1,3—2,6 раза и рекомендуемую дозу при СРК-Д (1 650 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 рекомендуемую дозу при ДП 600 мг/сутки) приблизительно в 2—33 раза, рекомендуемую дозу при ПЭ 1100 мг/

Пероральные контрацептивы, содержащие этинилэстрадиол и норгестиммат

Открытое перекрестное исследование применения пероральных контрацептивов с участием 28 здоровых добровольцев женского пола проводилось, чтобы установить, изменяло ли пероральное применение XIFAXAN 200 мг три раза в сутки три раза 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 XIFAXAN 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 XIFAXAN 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 XIFAXAN в течение 7 дней, чем при применении только перорального контрацептива. Средние значения AUC активных метаболитов НГМ были ниже приблизительно на 7—11%, при этом AUC ЭЭ в присутствии рифаксимина не изменялась. Клиническая значимость снижения C_{max} и AUC в присутствии рифаксимина неизвестна.

12.4 Микробиология

Механизмы действия

Рифаксимин является полусинтетическим производным рифампила и действует, связывая бета-субъединицы 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 *rpoB*. Эта мутация меняет участо связывания в ДНК-зависимой РНК-полимеразе и снижает срдство связывания рифаксимина, уменьшая таким образом его эффективность. Перекрестная резистентность между рифаксимином 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;
 - грамположительные бактерии;
 - Escherichia coli* (энтерококкгенные 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/STIC.

13 ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

13.1 Канцерогенность, мутагенность, нарушение фертильности

Частота развития злокачественной невромины сердца значительно увеличилась у самцов крыс линии Crl:CD (SD), получающих рифаксимин через желудочный зонд в дозе 150—250 мг/кг в сутки (эквивалент дозы, в 1,4—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 ПЗ, исходя из сравнения относительной площади поверхности тела). Не отмечено увеличения количества случаев развития опухолей у мышей *Lo* rasH2 при пероральном введении рифаксимина 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 ПЗ, исходя из сравнения относительной площади поверхности тела).

В ходе теста оценки обратных мутаций на бактериях, анализа хромосомных aberrаций, микрордерного анализа с использованием костного мозга крыс, теста на внеплазовый синтез ДНК в гепатоцитах крыс или анализа мутации гена *hprt* в янчиках китайского хомьика рифаксимин не продемонстрировал генотоксичность. Применение рифаксимина 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 ПЗ 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 Диарей путешественников

Эффективность перорального применения XIFAXAN 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 собирали перед лечением и через 1—3 дня после окончания лечения для выявления кишечных патогенов. Основным патогенным микроорганизмом в обоих исследованиях была *Escherichia coli*.

Клиническая эффективность XIFAXAN 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 5 представлено медианное значение TLUS и число пациентов, достигших клинического излечения, для популяции пациентов исследования 1, получивших не менее одной дозы препарата (ITT). Продолжительность диарей была значительно меньше у пациентов, получавших XIFAXAN, чем у группы, получавшей плацебо. Пациенты, получавшие XIFAXAN, чаще классифицировались как клинически излечившиеся, чем пациенты из группы плацебо.

| | XIFAXAN (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 зарадикиции (определяется как отсутствие исходного патогенного микроорганизма в посеве стула через 72 часа терапии) в исследовании 1 представлены в таблице 6 для пациентов с любым патогенным микроорганизмом на момент начала исследования и для подвыборок 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 XIFAXAN имел микробиологическую активность, схожую с плацебо, он продемонстрировал клинически существенное уменьшение продолжительности диарей и более высокий уровень клинического излечения, чем плацебо. Следовательно, пациентов следует лечить, исходя из клинического ответа на терапию, а не микробиологического ответа.

| | XIFAXAN | 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, в ходе этого исследования было доказано, что при применении XIFAXAN у пациентов с повышенной температурой тела и (или) кровью в начале исследования TLUS были более длительными. 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 дисентерией набор симптомов) в начале исследования из стула были выделены инвазивные патогенные микроорганизмы, преимущественно *Campylobacter jejuni*.

Кроме того, в этом исследовании у большинства получавших XIFAXAN 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 зарадикиции у пациентов, у которых на исходном уровне были выделены *Campylobacter jejuni*, была гораздо ниже, чем частота зарадикиции, наблюдаемая при наличии *Escherichia coli*.

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

14.2 Печеночная энцефалопатия

Исследование 1

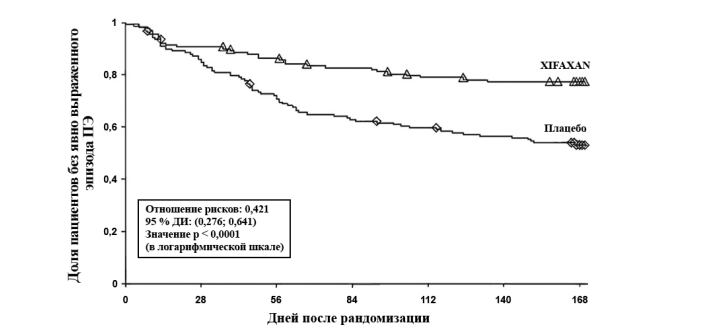
Эффективность XIFAXAN 550 мг при пероральном применении два раза в сутки оценивалась в ходе рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого многоцентрового 6-месячного исследования с участием взрослых пациентов из США, Канады и России с печеночной энцефалопатией (ПЭ), у которых была определена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

В этом исследовании в общей сложности 299 пациентов были рандомизированы в группу, получающую XIFAXAN (N = 140), или в группу, получающую 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 степень asteriskс 0. На момент начала исследования пациенты имели либо ≤ 10 (27%), либо 11—18 (64 %) баллов по шкале MELD. В исследование не были включены пациенты с более чем 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 (XIFAXAN 6%, плацебо 4%), выбите по просьбе пациента (XIFAXAN 4%, плацебо 6%) и другие (XIFAXAN 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 также могли определять как повышение балла по классификации Конна до 1 и степени asteriskс до 1.

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

Рисунок 1. Кривые бесособытийного течения заболевания, построенные по методу Каплана-Майера¹, в исследовани ПЭ (время до первого явно выраженного эпизода ПЭ в течение срока до 6 месяцев лечения, день 170) (популяция ITT)²



Примечание. Незакрашенные ромбы и незакрашенные треугольники представляют цензурированных пациентов.

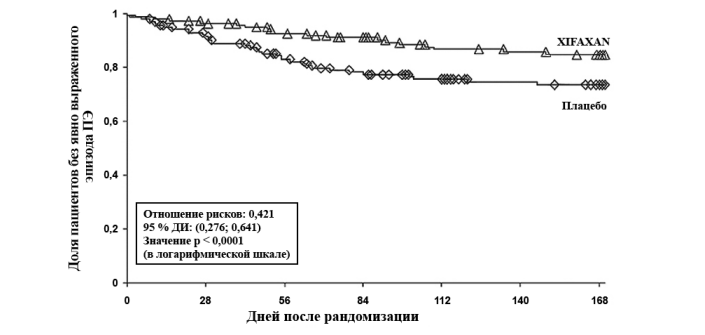
¹ «Бесособытийный» подразумевает отсутствие рецидива явно выраженного эпизода ПЭ.

² 91 % пациентов одновременно принимали лактулозу.

Когда результаты оценивались по следующим демографическим характеристикам и характеристикам исходного уровня, терапевтический эффект XIFAXAN 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 оценивать из-з 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 XIFAXAN (рифаксимина) и группе плацебо, соответственно. Сравнение оценок кривых бесособытийного течения заболевания, построенных по методу Каплана-Майера, показало, что за шестимесячный период лечения XIFAXAN значительно снизил риск госпитализации в связи с ПЭ на 50%. Сравнение оценок кривых бесособытийного течения заболевания, построенных по методу Каплана-Майера, показано на рисунке 2.

Рисунок 2. Кривые бесособытийного 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 ITT)²



Примечание. Незакрашенные ромбы и незакрашенные треугольники представляют цензурированных пациентов.

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

² 91 % пациентов одновременно принимали лактулозу.

Исследование 2 — снижение риска развития леченочной энцефалопатии (XIFAXAN в сочетании с лактулозой по сравнению с монотерапией XIFAXAN)

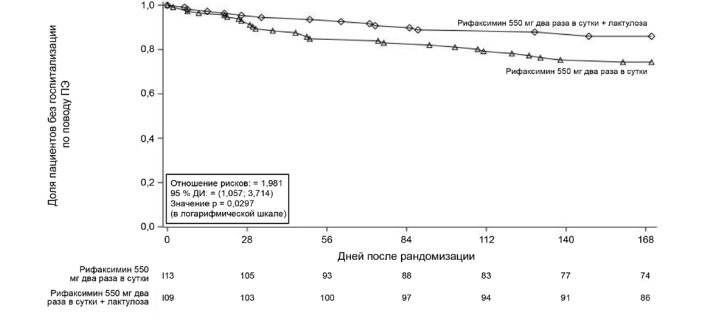
Эффективность монотерапии XIFAXAN в отношении снижения риска рецидива явной печеночной энцефалопатии оценивалась в открытом многоцентровом 6-месячном исследовании с активным контролем с участием взрослых пациентов (исследование 2). У пациентов, соответствующих критериям для участия, было не менее 1 эпизода ПЭ, связанного с хроническим заболеванием печени (что эквивалентно как минимум 2 баллам по классификации Конна) в течение предшествующих 6 месяцев.

В общей сложности 222 пациента были рандомизированы для получения монотерапии XIFAXAN (550 мг два раза в сутки) (N = 113) или XIFAXAN (550 мг два раза в сутки) в сочетании с лактулозой (с самостоятельным определением дозы пациентам для получения мягкого стула от 2 до 3 раз в сутки) (N = 109). На момент включения в исследование шестьдесят пять процентов пациентов получали лактулозу. Пациенты, рандомизированные для монотерапии XIFAXAN и получавшие лактулозу при включении в исследование (N = 76), прекратили прием лактулозы в день рандомизации. Средний возраст пациентов составлял 58 лет (диапазон 32—85 лет), 74 % были моложе 65 лет, 63 % были мужчинами, 91 % — представителями белой расы, 6 % — афроамериканцами, 1 % — азиатами и 2 % — представителями других рас.

Первичная конечная точка и результаты

Первичной конечной точкой было время до первого явно выраженного эпизода ПЭ, который определялся как повышение балла по классификации Конна до степени 2 и более. Явно выраженные эпизоды ПЭ развились у 28 из 113 пациентов (25 %) в группе монотерапии XIFAXAN и у 15 из 109 пациентов (14 %) в группе применения XIFAXAN с лактулозой в течение 6-месячного периода лечения; отношение рисков составило 1,98 (95 % ДИ: 1,06—3,7). Сравнение оценок кривых бесособытийного течения заболевания по методу Каплана-Майера показало, что монотерапия XIFAXAN повышает риск возникновения явно выраженного эпизода ПЭ на 98 % по сравнению с комбинацией XIFAXAN с лактулозой в течение 6-месячного периода лечения (см. рисунок 3).

Рисунок 3. Кривые бесособытийного течения заболевания по методу Каплана-Майера в исследовании 3 (время до первого явно выраженного эпизода ПЭ до 6 месяцев лечения, день 170) (все рандомизированные пациенты)



14.3 Синдром раздраженного кишечника с диареей

Эффективность XIFAXAN 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 XIFAXAN 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 преобладающим запоров (СРК-З), смешанный СРК (при дефекации чередуются диарей и запор). В исследованиях 1 и 2 были включены пациенты как с СРК-Д, так и с смешанным СРК. XIFAXAN рекомендован для применения у пациентов с СРК-Д.

* Римские критерии II: по крайней мере 12 недель (которые обязательно 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.

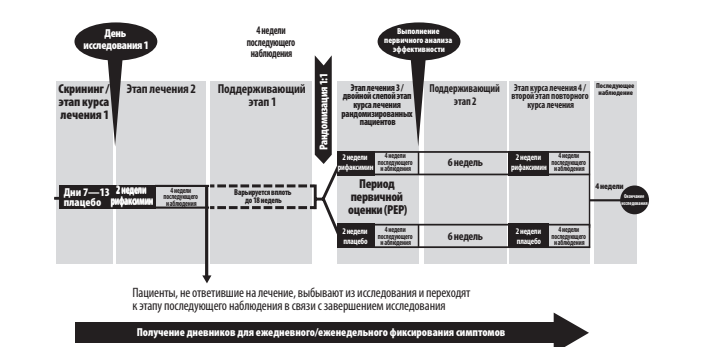
Симптомы, которые суммарно подтверждают диагноз «синдром раздраженного кишечника»:

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 IIИ³, в течение периода до 46 недель. Всего в открытом исследовании были зарегистрированы 2 579 пациентов, которые получали XIFAXAN 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 XIFAXAN 550 мг три раза в сутки (n = 328) или плацебо (n = 308) в течение двух дополнительных 14-дневных повторных курсов лечения, промежуток между которыми составил 10 недель (см. рисунок 4).

Рисунок 4. 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 II: периодическая боль или дискомфорт (неприятное ощущение, не описываемое как боль) в животе, возникающие 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 — XIFAXAN, 314 — плацебо); (315 — XIFAXAN, 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 XIFAXAN, 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 7).

Таблица 7. Приемлемое уменьшение симптомов СРК в течение месяца, следующего за двухнедельным периодом лечения

| Конечная точка | Исследование 1 | | |
|--|-------------------------|-------------------------|--|
| | XIFAXAN (n = 309) n (%) | Плацебо (n = 314) n (%) | Разница между методами лечения (95 % ДИ) ^a |
| Приемлемое уменьшение симптомов СРК ^b | 126 (41) | 98 (31) | 10% (2,1%, 17,1%) |

| Конечная точка | Исследование 2 | | |
|--|-------------------------|-------------------------|--|
| | XIFAXAN (n = 315) n (%) | Плацебо (n = 320) n (%) | Разница между методами лечения (95 % ДИ) ^a |
| Приемлемое уменьшение симптомов СРК ^b | 128 (41) | 103 (32) | 8% (1,0%, 15,9%) |

^a Доверительный интервал

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

В исследованиях изучалась комбинированная конечная точка, определяющая пациентов, ответивших на лечение, по показателям, характеризующим связанный 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 ≥ 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 XIFAXAN, чаще отвечали на лечение в течение месяца в виде уменьшения боли в животе и улучшения консистенции стула (см. таблицу 8).

Таблица 8. Доля пациентов, ответивших на лечение, в исследовании 1 и 2 в течение месяца, следующего за двухнедельным периодом лечения

| Конечная точка | Исследование 1 | | |
|---|-------------------------|-------------------------|--|
| | XIFAXAN (n = 309) n (%) | Плацебо (n = 314) n (%) | Разница между методами лечения (95 % ДИ) ^a |
| Пациенты, ответившие на лечение в виде уменьшения боли в животе и улучшения консистенции стула ^b | 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 | | |
|---|-------------------------|-------------------------|--|
| | XIFAXAN (n = 315) n (%) | Плацебо (n = 320) n (%) | Разница между методами лечения (95 % ДИ) ^a |
| Пациенты, ответившие на лечение в виде уменьшения боли в животе и улучшения консистенции стула ^b | 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%) |

^a Доверительный интервал

^b 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: для 2 579 пациентов назначили изначальный 14-дневный курс лечения XIFAXAN в открытом режиме, за которым следовал 4-недельный период последующего наблюдения без лечения. В конце периода последующего наблюдения оценивался ответ пациентов на лечение. Пациенты считались ответившими на лечение, если они соответствовали обоим следующим критериям:

- улучшение среднего балла на ≥ 30% (в сравнении с исходным уровнем) по шкале еженедельной оценки боли в животе на основании ответов на еженедельный вопрос: «Овояа 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 как минимум на 50 % (в сравнении с исходным уровнем) числа дней в неделю, в которые консистенция ежедневного стула соответствовала типу 6 или 7 по Бристольской шкале формы кала, где 6 — рыхлые кусочки с неровными краями, кашецеобразный 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* кашецеобразного/водянистого стула.

Если у пациентов отмечался рецидив