

## VI.2 Елементи резюме для громадськості

### VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Діарея мандрівників (ДМ) є гострою інфекційною діареєю, що вражає мандрівників, які походять з промислово розвинених країн і відвідують країни, що розвиваються, та є дуже поширеною проблемою здоров'я, хоча в більшості випадків вона не загрожує життю і є самовиліковною. Окрім діареї та позивів до випорожнення, супутніми симптомами є спазми в животі, нудота, блювота і загальне нездужання, що призводить до непрацездатності, яка часто становить понад 10% від загального часу перебування за кордоном.

До країн з високим ризиком (20-90% захворюваності на ДМ протягом 2-тижневого перебування) належать більша частина Африки, Азії та Латинської Америки, а також віддалені регіони Східної Європи. До країн з середнім високим (8-20% захворюваності) належать Південна Африка, Південна Європа, Ізраїль, Японія, країни Карибського басейну, Аргентина та Чилі.

ДМ пов'язана з вживанням забруднених фекаліями харчових продуктів та напоїв. Бактеріальні збудники є основною причиною ДМ; найчастішими збудниками є ентеротоксигенна кишкова паличка та ентероагрегатна кишкова паличка, більш поширені в Африці та Латинській Америці, тоді як інвазивні збудники, включаючи *Campylobacter jejuni*, *Shigella spp.* та *Salmonella spp.* більш поширені в Південно-Східній Азії.

Поширеність неускладненої дивертикулярної хвороби кишечника (дивертикуліту) залежить від віку та географічного розташування. Поширеність дивертикуліту зростає в країнах, які перейняли більш західний спосіб життя. Фактори навколишнього середовища та способу життя є важливими факторами ризику розвитку цього захворювання. Дієта, фізичні вправи, ожиріння, тютюнопаління та інші фактори можуть бути визначальними у розвитку захворювання. Дієта є ключовим фактором, що збільшує або зменшує ризик розвитку дивертикуліту. Крім того, дієта є основним методом усунення симптомів. Так, вживання харчових волокон пов'язує зі зниженням ризику виникнення дивертикуліту. Оптимальне лікування дивертикуліту починається з голодування, дієти з високим вмістом клітковини, антибіотиків та/або аміносаліцилатів. Таке консервативне лікування є успішним у 70-100% випадків, коли його застосовують пацієнти з дивертикулітом.

Синдром надмірного росту бактерій у тонкій кишці (SIBO) підвищується з віком пацієнтів. Двома причинами розвитку SIBO є пригнічення шлункової кислоти та моторики тонкого кишечника. Це захворювання може розвиватися в різних групах. Так, синдром подразненого кишечника, метаболічні порушення, старіння, целіакія, хронічна діарея, дисфункція органів та хронічне зловживання алкоголем є одними з важливих факторів ризику розвитку SIBO. Лікування SIBO складається з лікування основного захворювання, дієтичних коригувань та антибіотикотерапії. SIBO, спричинений порушенням моторики кишечника, слід лікувати препаратами, що посилюють цю моторику. Кислотознижувальну терапію слід призначати в найнижчих можливих дозах і на найкоротший термін.

Інфекційні ускладнення при хірургічних втручаннях (SSI) призводять до значної захворюваності та смертності, тривалого перебування в лікарні та підвищених витрат. Серед пацієнтів з SSI, які помирають у післяопераційному періоді, смерть безпосередньо пов'язана з SSI у понад 75% випадків. Тип хірургічного втручання збільшує ризик розвитку SSI; найвищі показники спостерігаються після операцій на органах черевної порожнини. Передопераційна дезінфекція присутня в усіх хірургічних протоколах, але в абдомінальній хірургії вона відіграє ключову роль для уникнення SSI, оскільки кишкова флора є

основним джерелом забруднення. Рифаксимін - відмінний антибіотик широкого спектру дії, який показаний для передопераційної обробки через його низьке всмоктування, що робить його дію локальною.

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) часто зустрічається у пацієнтів з цирозом печінки, однак у загальній популяції ПЕ зустрічається рідко. Вона зустрічається у 300-500 на 1000 пацієнтів з цирозом печінки. Основним причинним фактором виникнення симптомів ПЕ є підвищений рівень аміаку, який може проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Традиційне лікування спрямоване на зниження вироблення та поглинання аміаку. Дисахариди, що не всмоктуються, такі як лактулоза або лактитол, можуть знизити рівень аміаку в плазмі крові, змінюючи метаболізм азоту в мікрофлорі товстої кишки та збільшуючи виведення азоту з фекаліями. Антибіотикотерапія шлунково-кишкових захворювань неоміцином або метронідазолом є альтернативою лікуванню полісахаридів, що не всмоктуються. Однак її застосуванню перешкоджає ототоксичність і нефротоксичність, пов'язані з тривалим застосуванням. Рифаксимін є альтернативною терапією для пацієнтів з ПЕ завдяки своїм характеристикам. Рифаксимін має широкий спектр антибактеріальної активності проти кишкових збудників. Це антибіотик несистемної дії з низьким рівнем всмоктування в ШКТ, що зумовлює хороший сприятливий безпеки у пацієнтів з ПЕ.

## **VI.2.2 Резюме результатів лікування**

- 593 пацієнти, які отримували рифаксимін, були включені в дослідження з лікування гострих бактеріальних інфекцій ШКТ, що відповідають вимогам GCP. Медіана часу до останнього неоформленого випорожнення (TLUS) для рифаксими́ну була приблизно вдвічі меншою, ніж для плацебо, і подібною до такої для ципрофлоксацину та триметоприму/сульфометоксазолу. Коефіцієнт ризику порівняно з плацебо перевищував 1 в обох плацебо-контрольованих дослідженнях; коефіцієнт ризику становив 1,20-2,19 та 1,32-2,39, що свідчить про значно коротший час до одужання у групі рифаксими́ну, ніж у групі плацебо..
- Рифаксимін 200 мг був вивчений у чотирьох дослідженнях за участю 305 пацієнтів з цирозом печінки та печінковою енцефалопатією (ПЕ). Рифаксимін мав добру переносимість та призводив до покращення клінічного стану пацієнтів.
- 777 пацієнтів були включені в шість досліджень з профілактичної підготовки до колоректальної хірургії. Частота післяопераційних ускладнень була порівнянною або нижчою, ніж при застосуванні інших системних антибіотиків. Найкращі результати були отримані при комбінації рифаксими́ну з антибіотиком системної дії. Рифаксимін знижував бактеріальне навантаження фекалій у всіх трьох дослідженнях, в яких оцінювали мікробіологію.
- Оптимальне лікування дивертикулярної хвороби (дивертикуліт) не було чітко визначено. Пацієнтам із симптоматичними проявами допомагають голодування, дієта з високим вмістом клітковини, антибіотики та/або аміносаліцилати. Оскільки рифаксимін погано всмоктується після перорального застосування, препарат є селективно активним у ШКТ і розглядається у якості терапії для лікування пацієнтів із дивертикулітом. Рифаксимін продемонстрував ефективність та сприятливий профіль безпеки з деяким покращенням якості життя пацієнтів.

## **VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування**

Проблемні питання у знаннях про ефективність у цільовій групі відсутні, необхідність

проводити післяреєстраційні дослідження ефективності відсутні

#### VI.2.4 Резюме проблем безпеки

##### Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Діарея, спричинена <i>Clostridium difficile</i> (CDAD)	Майже для всіх антибіотиків, включаючи рифаксимін, повідомлялося про випадки діареї, спричиненої <i>Clostridium difficile</i> (CDAD)	Раннє виявлення: тяжка діарея під час або після застосування рифаксиміну.
Алергічні реакції	Було повідомлено про виникнення алергічних реакцій після лікування рифаксиміном. Навіть якщо дуже мала кількість препарату всмоктується в кров, її достатньо, щоб викликати алергічну реакцію, особливо у людей з гіперчутливістю.	Відомі фактори ризику: пацієнти з алергією в анамнезі на: <ul style="list-style-type: none"> <li>• рифаксимін</li> <li>• подібні типи антибіотиків (наприклад, рифампіцин або рифабутин)</li> <li>• будь-яку з інших речовин цього лікарського засобу (див. розділ 6 ІМЗ)</li> </ul> Раннє виявлення: наявність таких реакцій, як свербіж, кропив'янка або хрипи/задишка, а також набряк обличчя, губ або язика.
Зміни міжнародного нормалізованого співвідношення	При призначенні рифаксиміну пацієнтам, повідомлялось як про тимчасове зменшення, так і про збільшення показника міжнародного нормалізованого співвідношення	Під час прийому рифаксиміну потрібен ретельне спостереження рівня міжнародного нормалізованого співвідношення та/або корекція дози варфарину.

##### Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо
Нові лікарські взаємодії	Прийом антибіотиків широкого спектру дії може зменшити кількість нормальної бактеріальної флори в кишечнику, тому може змінитися всмоктування кількості інших препаратів, що були застосовані одночасно
Потенціал перехресної резистентності до рифампіцину	У пацієнтів з недиагностованою системною бактеріальною інфекцією, що потенційно піддається лікуванню рифампіцином, та які отримують рифаксимін, може виникнути потенційна перехресна резистентність

Застосування рифаксиміну за незатвердженими показаннями (застосування за незатвердженими показаннями)	Існує потенціал для застосування за незатвердженими показаннями при інших захворюваннях, що спричиняють діарею, окрім затверджених; препарат вже схвалений у ряді країн світу для лікування шлунково-кишкових захворювань, таких як кишкові інфекції та діарея, спричинена дивертикулярною хворобою, а рифаксимін у таблетках по 550 мг зареєстрований для зниження частоти рецидивів вираженої печінкової енцефалопатії у пацієнтів $\geq 18$ років. Крім того, в літературі опубліковані клінічні дослідження рифаксиміну при синдромі подразненого кишечника (СПК), синдром надмірного росту бактерій у тонкій кишці (SIBO) та хворобі Крона.
Застосування рифаксиміну у дітей (застосування за незатвердженими показаннями)	Рифаксимін призначений для лікування дорослих та дітей віком від 12 років.

### Відсутня інформація

Ризик	Що відомо
Відсутні дані застосування у дітей	Рифаксимін призначений для лікування діареї мандрівників дорослих та дітей віком від 12 років. Ефективність та безпека застосування рифаксиміну при лікуванні дітей віком до 12 років не були встановлені

### VI.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для всіх лікарських засобів є Короткі характеристики лікарських засобів (КХЛЗ), яка надає лікарям, фармацевтам та іншим медичним працівникам інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Скорочена версія доступною мовою викладена у вигляді інструкції для медичного застосування (ІМЗ). Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Немає запланованих додаткових заходів з мінімізації ризиків

### VI.2.6 План післяреєстраційного розвитку

Немає запланованих досліджень, які є умовами реєстрації препарату або зобов'язань щодо даного препарату

### VI.2.7 Резюме змін до плану управління ризиками протягом часу

Незастосовно, оскільки це перша версія документа.