

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Relafalk 200 mg säädellysti vapauttavat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi säädellysti vapauttava tabletti sisältää 200 mg rifamysiininatriumia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Kukin tabletti sisältää 10 mg soijalesitiiniä ja 6,11 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti

Kellanuskea soikea tabletti, jonka yhdellä puolella on merkintä ”SV2” (tabletin likimääräiset mitat: pituus: 19 mm, leveys: 8,9 mm, paksuus: 7,2 mm)

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Relafalk on tarkoitettu aikuisten matka- eli turistiripulin hoitoon, kun siihen liittyy esimerkiksi huonovointisuutta, oksentelua, ilmavaivoja, ulostamispakkoa, äkillistä ulostamistarvetta ja vatsakipua tai -kouristelua, mutta jossa ei esiinny invasiivisen enteriitin kliinisiä merkkejä, kuten kuumetta tai verta, piilevää verta tai leukosyyttejä ulosteessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (> 18-vuotiaat)

Suosittelava vuorokausiannos on kaksi tablettia aamuisin ja kaksi tablettia iltaisin (kokonaisvuorokausiannos: 800 mg rifamysiininatriumia) kolmen päivän ajan.

Oireiden jatkuessaan Relafalk-valmistetta ei pidä käyttää yli kolmea vuorokautta. Toista hoitokuuria ei saa ottaa (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Relafalk-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten (< 18-vuotiaiden) hoidossa ei ole varmistettu. Relafalk-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi pediatrialle potilaille.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Rifamysiininatriumin systeemisesti vähäisen biologisen hyötyosuuden vuoksi munuaisten vajaatoiminnalla ei odoteta olevan vaikutusta Relafalk-hoidon turvallisuuteen ja tehoon, eikä annostuksen muuttaminen ole tarpeen.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Rifamysiininatriumin systeemisesti vähäisen biologisen hyötyosuuden vuoksi maksan vajaatoiminnalla ei odoteta olevan vaikutusta Relafalk-hoidon turvallisuuteen ja tehoon, eikä annostuksen muuttaminen ole tarpeen.

Antotapa

Tabletit otetaan suun kautta vesilasillisen kanssa.

Ne on nieltävä kokonaisina, eikä niitä saa murskata tai pureskella.

Relafalk-valmiste voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjän mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, jollekin rifamysiineihin kuuluvalle antibiootille (esim. rifaksiimiinille, rifampisiinille tai rifabutiinille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ruoansulatuskanavan tukokset ja perforaatiot tai vaikeat haavaiset leesiot suolistossa

Relafalk sisältää soijalesitiiniä. Maapähkinälle tai soijalle allergisten ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Relafalk-valmistetta ei pidä käyttää potilaille, joilla on kliinisiä merkkejä invasiivisesta enteriitistä, kuten kuumetta tai verta ulosteessa.

Jos oireiden havaitaan pahenevan, Relafalk-hoito on lopetettava.

Jos oireet eivät ole selvästi parantuneet 3 hoitovuorokauden kuluessa, Relafalk-hoitoa ei pidä jatkaa. Potilaalle ei pidä antaa toista hoitokuuria, vaikka oireet palaisivat pian hoidon lopetuksen jälkeen.

Clostridium difficile -bakteeriin liitettyä ripulia on ilmoitettu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös rifamysiineihin kuuluvien antibioottien, käytön yhteydessä. Rifamysiininatriumhoidon yhteyttä *Clostridium difficile* -ripuliin tai pseudomembranoottiseen koliittiin ei voida sulkea pois.

Potilaille, joiden mykobakteerisairautta hoidetaan rifamysiinillä, ei pidä antaa Relafalk-valmistetta.

Koska Relafalk-valmisteen käytöstä munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole kliinistä tietoa, kyseisten potilasryhmien kohdalla on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Potilaille on kerrottava, että vaikka vaikuttavan aineen imeytyminen on miltei olematonta (selvästi alle 1 %), rifamysiineihin kuuluvien antibioottien tapaan Relafalk voi silti värjätä virtsan punertavaksi.

Rifamysiinin valinnassa on huomioitava tiedot matkakohdemaissa esiintyvien relevanttien taudinaiheuttajien resistenssistä rifamysiinille.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rifamysiineihin kuuluvien eri antibioottien samanaikaisesta antamisesta systeemisten bakteeri-infektioiden hoitoon ei ole kokemusta. Koska ruoansulatuskanavan mikroflooralle aiheutuvan vaikean häiriön riski on olemassa, Relafalk-valmisteen antoa samanaikaisesti muiden rifamysiineihin kuuluvien antibioottien kanssa on vältettävä.

Vaikutukset CYP-substraatteihin

In vitro -tutkimustulokset osoittavat, että rifamysiinatrium – kuten muutkin rifamysiineihin kuuluvat aineet – on sytokromi P450:n isoentsyymien CYP2B6 ja CYP3A4 voimakas indusori. Lisäksi rifamysiinatrium saattaa kohtalaisesti estää kaikkia CYP-isoentsyymejä.

Koska rifamysiinatriumin imeytyminen ruoansulatuskanavasta on miltei olematonta, systeemisten lääkeyhteisvaikutusten mahdollisuus maksassa tapahtuvan CYP:n induktion tai -estymisen takia vaikuttaa vähäiseltä potilailla, joiden maksan toiminta on normaali. Potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt, systeeminen altistuminen voi kuitenkin olla huomattavasti suurempaa kuin potilailla, joiden maksan toiminta on normaali. Syynä on hitaampi maksapuhdistuma, mikä on aikaisemmin osoitettu rifamysiinatriumille läheistä sukua olevan toisen antibiootin, rifaksimiinin, kohdalla. Heikentyneen maksan toiminnan yhteydessä plasman CYP3A4-substraattien (esim. varfariini, epilepsialääkkeet, rytmihäiriölääkkeet, suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet) pitoisuuksien alenemista ei voida sulkea pois annettaessa näitä lääkkeitä samanaikaisesti.

Koska CYP3A4 ilmentyy myös suolessa, CYP3A4:n induktio voi mahdollisesti vaikuttaa lääkeaineiden presysteemiseen metaboliaan, mikä voi johtaa kyseisten aineiden pitoisuuksien pienentymiseen plasmassa. Rifamysiinatrium vapautuu distaalissa ohutsuolessa, koolonissa ja peräsuolessa. Siksi Relafalk voi heikentää sellaisten CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden tehoa, jotka imeytyvät kyseisissä suolen osissa tai vaikuttavat niissä paikallisesti. Vaikutukset ohutsuolessa, lääkeaineiden imeytymisen pääalueella, ovat todennäköisesti vähäisiä.

Vaikutukset BSEP- ja OATP-substraatteihin

Rifamysiinatriumin estävää vaikutusta sappisuolapumppuihin (BSEP) ja maksan orgaanisten anionien kuljettajiin (OATP) havaittiin *in vitro*. Yhteisvaikutuksesta seuraa ihmisellä systeemisen annon jälkeen bilirubiinin, bromsulfaleiinin ja indosyaniinin sappeen erittymisen estyminen, mutta kliinisesti merkittävää Relafalk-valmisteen aiheuttamaa estymistä ei ole odotettavissa sen miltei olemattoman systeemisen altistuksen takia potilailla, joiden maksan toiminta on normaali. Potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt, tämä yhteisvaikutus voi kuitenkin potentiaalisesti olla merkityksellinen, sillä systeemisen altistuksen odotetaan olevan suurempi.

Vaikutukset P-gp:n ja BCRP:n estäjiin

Lääkkeiden yhteisvaikutusten mahdollisuutta suolen kuljettajajärjestelmiin ei ole arvioitu kliinisesti, eikä sitä voida sulkea pois. Erään *in vitro* -tutkimuksen tulokset viittasivat siihen, että rifamysiini on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti ja mahdollisesti rifaksimiinin tapaan rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatti. Rifaksimiinin anto samanaikaisesti siklosporiinin, joka on voimakas P-gp:n estäjä, kanssa johti rifaksimiinin systeemisen altistuksen huomattavaan suurentumiseen, jonka kliininen merkitys on tuntematon. Rifamysiinatriumin käytön yhteydessä voidaan odottaa samanlaista vaikutusta, kun sitä annetaan yhdessä jonkin P-gp:n estäjän kanssa. Näin ollen on noudatettava varovaisuutta annettaessa Relafalk-valmistetta yhdessä voimakkaan p-gp:n estäjän kanssa, koska rifamysiinatriumin imeytyminen saattaa lisääntyä huomattavasti.

Vaikutukset P-gp:n ja BCRP:n substraatteihin

In vitro -tutkimustulosten mukaan rifamysiini on myös P-gp:n ja BCRP:n estäjä, mikä voi johtaa lääkeaineiden pitoisuuksien suurenemiseen plasmassa, kun annettavat lääkeaineet ovat jommankumman tai molempien membraanikuljettajaproteiinien substraatteja. Varovaisuus on suositeltavaa annettaessa samanaikaisesti rifamysiinatriumia ja sellaisia lääkeaineita, jotka ovat P-gp:n tai BCRP:n substraatteja.

Yhteisvaikutustutkimuksia, joissa tutkitaan rifamysiinatriumin ja muiden matkaripulin hoitoon tavallisesti käytettävien lääkeaineiden (esim. loperamidin tai hiilen) samanaikaista käyttöä, ei ole tehty. Potilaita on neuvottava ottamaan Relafalk-valmiste aikaisintaan 2 tuntia hiilen ottamisen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja rifamysiininatriumin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu muutoksia sikiön sisäelimissä ja luustossa (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Relafalk-valmisteen käyttöä pitää välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö rifamysiininatrium ihmisen rintamaitoon.

Rintaruokittuun lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Relafalk-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja rifamysiininatriumin vaikutuksesta miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Huimauksen ja väsymyksen esiintymiseen on kiinnitettävä huomiota ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä ajatellen.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, jossa tutkittiin rifamysiininatriumin käyttöä matkaripulin hoitoon, seuraavia havaittuja haittavaikutuksia pidettiin vähintään mahdollisesti rifamysiininatriumista aiheutuvina:

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>		Heikentynyt ruokahalu
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Ahdistuneisuus
<i>Hermosto</i>	Päänsärky	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>		Huimaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ripuli	Vatsakouristukset, vatsan turvotus, ylävatsakipu, vatsan arkuus, aftainen (suun) haavauma, ummetus, äkillinen ulostamistarve, suun kuivuminen, dyspepsia, röyhtäily, ilmavaivat, hyperklorhydria, pahoinvointi
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		Alopesia, liukahikoilu, yöhikoilu, kutina (yleistynyt)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Nivelsärky, selkäkipu, kylkikipu, lihaskouristukset, lihasheikkous, lihaskipu, raajakipu
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		Kromaturia, dysuria, oliguria
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		Heikkous, rintakipu, huonovointisuus, kipu, kuume
<i>Tutkimukset</i>		ALAT-arvon nousu, veren kreatiniinimäärän nousu, veren ureamäärän nousu

Saman terapeuttisen luokan (rifamysiineihin kuuluvat bakteerilääkkeet) seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä myös Relafalk-hoidon yhteydessä (yleisyys tuntematon):

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset
<i>Infektiot</i>	<i>Clostridium</i> -infektiot, kandidiaasi
<i>Veri ja imukudos</i>	Trombosytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Kutiseva ihottuma, dermatiitti (kesivä), angioedeema
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Perifeerinen turvotus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole ilmoitettu.

Kliinisissä tutkimuksissa matkaripulista kärsivät potilaat sietivät hyvin jopa 1200 mg:n vuorokausiannoksia ilman vaikeiden kliinisten oireiden ilmaantumista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ripulin ja suolistoinfektioiden lääkkeet, antibiootit, ATC-koodi: A07AA13

Vaikutusmekanismi

Rifamysiininatrium on rifamysiineihin kuuluva bakteerilääke, joka sitoo bakteeri-DNA:sta riippuvaisen RNA-polymeraasin beeta-alayksikön peruuttamattomasti ja estää siten bakteeri-RNA:n synteesin.

Rifamysiininatriumilla on laajakirjoinen antimikrobinen vaikutus useimpia suoli-infektioita aiheuttavia grampositiivisia ja -negatiivisia, aerobisia ja anaerobisia bakteereja vastaan.

Koska rifamysiininatrium imeytyy erittäin vähäisessä määrin ruoansulatuskanavasta ja vaikuttaa siten paikallisesti suoliontelossa, sillä ole kliinistä tehoa invasiivista enteriittiä vastaan.

Resistenssimekanismi

Rifamysiininatriumresistenssin kehityksen päämekanismi näyttäisi liittyvän bakteeri-RNA-polymeraasia koodaavan rpoB-geenin mutaatioon.

Resistenttien alaryhmien osuus matkaripulia sairastavilta potilailta rifamysiininatriumhoidon jälkeen eristetyistä bakteereista oli erittäin pieni.

Herkkyyys

Rifamysiininatrium on imeytymätön bakteerilääke. *In vitro* -herkkyystestauksella ei ole mahdollista selvittää luotettavasti bakteerin herkkyyttä tai resistenssiä rifamysiinille. Herkkyystestauksen kliinisen raja-arvon asetuksen tueksi ei tällä hetkellä ole saatavana riittävästi tietoja.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliiniset tutkimukset matkaripulia sairastavilla potilailla osoittivat rifamysiininatriumin tehon matkaripulin keston lyhentämisessä sekä matkaripuliin liittyvien enteropatogeenien, kuten ETEC:n (enterotoksigeeninen *E. coli*) tai EAEC:n (enteroaggregatiivinen *E. coli*), mikrobiologisessa tuhoamisessa.

Näihin kahteen satunnaistettuun ja kaksoissokkoutettuun avaintutkimukseen osallistui 1099 matkaripulia sairastavaa 18–87-vuotiasta kansainvälistä matkustajaa. Matkaripuli määriteltiin vähintään kolmeksi löysäksi ulosteeksi 24 tunnin aikana, johon/joihin liittyi vähintään yksi kohtalainen tai vaikea rinnakkaisoire, joita olivat huonovointisuus, oksentelu, ilmavaivat, ulostamispakko, äkillinen ulostamistarve ja vatsakipu tai -kouristelu, ilman invasiivisen enteriitin kliinisiä merkkejä, kuten kuumetta tai selvästi verisiä ulosteita. Tehon päätulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

	Lumekontrolloitu tutkimus		Vakiokontrolloitu tutkimus	
	Rifamysiininatrium (n = 199)	Lumelääke (n = 65)	Rifamysiininatrium (n = 420)	Siprofloksasiini (n = 415)
AVLU* (mediaani)	46,0 tuntia	68,0 tuntia	44,3 tuntia	40,3 tuntia
Kliininen parantumisaste# (%)	81,4 %	56,9 %	85,0 %	84,8 %

*AVLU: aika viimeisestä löysästä ulosteesta.

Kliininen parantuminen: 24 tunnin jakso, jona ei muita kliinisiä oireita kuin lieviä ilmavaivoja, ei kuumetta, ei vetisiä ulosteita eikä yli kahta pehmeää ulostetta TAI 48 tunnin jakso, jona ei ulosteita tai vain kiinteitä ulosteita, ei kuumetta, suolistoinfektion oireiden yhteydessä tai ilman niitä.

Katso lisätietoja havaituista haittavaikutuksista kohdasta 4.8.

Tietoja Relafalk-valmisteeseen vaikutuksesta suolistoflooralle ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun Relafalk-valmistetta annettiin 400 mg:n kerta-annoksena terveille mies- ja naisvapaaehtoisille joko paastotilassa tai ruokailun jälkeen, määritysalarajan (2 ng/ml) ylittäviä määriä rifamysiininatriumia löydettiin vain muutamista plasmanäytteistä, eikä farmakokineettisiä analyyseja voitu suorittaa.

Absoluuttinen biologinen hyötyosuus, joka arvioitiin suun kautta otetun annoksen virtsaan erittyneestä osuudesta verrattuna rifamysiininatriumin laskimonsisäiseen antamiseen, oli vain 0,04 %.

Tutkimus vahvisti, että rifamysiininatriumin imeytyminen Relafalk-valmisteeseen kertaluonteisen annon jälkeen on miltei olematonta terveillä vapaaehtoisilla sekä paastotilassa että ruokailun jälkeen.

Rifamysiininatriumin heikkoa imeytymistä vähentää edelleen valmisteeseen lääkemuo, jossa vaikuttava aine vapautuu vasta koolonissa.

Jakautuminen

Relafalk-valmisteesta vapautuva rifamysiininatrium ei imeydy juuri lainkaan ja pysyy siksi melkein kokonaan suoliontelossa.

Biotransformaatio

Rifamysiininatriumin merkittävästä biotransformaatiosta ei ole merkkejä.

Eliminaatio

Relafalk-valmisteesta vapautuneen 400 mg:n rifamysiininatriumin kerta-annosten jälkeen keskimääräinen munuaisten kautta erittyvä osuus suun kautta otetusta annoksesta oli 0,001 % paastotilassa ja 0,0004 % ruokailun jälkeen. Rifamysiininatriumin keskimääräinen kokonaiseliminaatio ulosteen mukana oli 348,7 mg, joka vastasi 87,2 % annetusta annoksesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla ja kaneilla tehdyissä alkion ja sikiön kehitystutkimuksissa havaittiin emolle toksisilla annoksilla alhaisempaa sikiön painoa ja elinten ja luuston vaihtelujen suurempaa esiintyvyyttä. Näiden löydösten kliininen merkitys on tuntematon.

Tietoja rifamysiininatriumin vaikutuksesta miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Ammoniometakrylaattikopolymeeri (tyyppi B)
Askorbiinihappo (E300)
Glyserolidistearaatti
Soijalesitiini (E322)
Magnesiumstearaatti
Mannitoli
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)

Tabletin kalvopäällyste

Metakryylihappo-metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:2)
Makrogoli 6000 (E1521)
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Trietyylisitraatti (E1505)
Rautaoksidi, keltainen (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Polyamidi-alumiini-PVC-alumiiniläpipainopakkaukset.
Pakkaus koko: läpipainopakkaukset, joissa 12 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Adalvo Competence Center S.R.L
47 Theodor Pallady Blvd
Building HBC, entrance B
032258 Bucharest
Romania
Sähköposti: regulatory@adalvo.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35622

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.03.2019/23.05.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.01.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Relafalk 200 mg tabletter med modifierad frisättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett med modifierad frisättning innehåller 200 mg rifamycinnatrium.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 10 mg sojalecitin och 6,11 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett med modifierad frisättning

Gulbrun ellipsformad tablett märkt med ”SV2” på ena sidan (tablettens ungefärliga mått: längd: 19 mm, bredd: 8,9 mm, tjocklek: 7,2 mm)

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Relafalk är avsett för vuxna för behandling av turistdiarré som åtföljs av symptom såsom illamående, kräkningar, flatulens, rektala tenesmer, plötsliga fekala trängningar, buksmärta eller -kramper utan kliniska tecken på invasiv enterit såsom feber, blod, ockult blod eller leukocyter i avföringen (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna (> 18 års ålder)

Rekommenderad daglig dos är två tabletter på morgonen och två tabletter på kvällen (total daglig dos: 800 mg rifamycinnatrium) under tre dagar.

Relafalk ska inte användas under längre tid än 3 dagar om symptomen kvarstår. Ingen andra behandlingskur får tas (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Relafalk för barn och ungdomar i åldern < 18 år har inte fastställts. Relafalk är inte avsett att användas för pediatriska patienter.

Patienter med nedsatt njurfunktion

På grund av den låga systemiska biotillgängligheten för rifamycinnatrium förväntas nedsatt njurfunktion inte ha någon effekt på säkerheten och effekten av behandling med Relafalk och ingen dosjustering krävs.

Patienter med nedsatt leverfunktion

På grund av den låga systemiska biotillgängligheten för rifamycinnatrium förväntas nedsatt leverfunktion inte ha någon effekt på säkerheten och effekten av behandling med Relafalk och ingen dosjustering krävs.

Administreringssätt

Tabletterna ska tas oralt med ett glas vatten.

De ska sväljas hela och inte krossas eller tuggas.

Relafalk kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot ett antibiotikum i samma klass som rifamycin (t.ex. rifaximin, rifampicin och rifabutin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Gastrointestinala obstruktioner, perforationer i magtarmkanalen eller svåra intestinala ulcerösa lesioner.

Relafalk innehåller sojalecitin. Patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja ska inte använda detta läkemedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Relafalk ska inte användas till patienter med kliniska tecken på invasiv enterit såsom feber eller blod i avföringen.

Behandling med Relafalk ska sättas ut om symptomen förvärras.

Om symptomen inte avsevärt förbättras efter 3 dagars behandling ska Relafalk sättas ut. Ingen andra behandlingskur ska administreras, även om symptom återkommer kort tid efter avslutad behandling.

Clostridium difficile-associerad diarré har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella medel, inklusive antibiotika i samma klass som rifamycin. Ett samband mellan behandling med rifamycinnatrium och *Clostridium difficile*-associerad diarré eller pseudomembranös kolit kan inte uteslutas.

Patienter som behandlas med rifamycin för mykobakteriell sjukdom ska inte få Relafalk.

Särskilda försiktighetsåtgärder ska tillämpas för behandling av patienter med nedsatt njur- och leverfunktion eftersom inga kliniska data finns tillgängliga för dessa patienter.

Patienter ska informeras om att Relafalk kan orsaka en rödaktig missfärgning av urinen trots den försumbara absorptionen av den aktiva substansen (klart mindre än 1 %) precis som för alla antibiotika i samma klass som rifamycin.

Information om resistens mot rifamycin för relevanta patogener i de länder som har besökts ska beaktas vid val av rifamycin.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns ingen erfarenhet av samtidig administrering av andra antibiotika i samma klass som rifamycin vid behandling av systemiska bakteriella infektioner. På grund av den eventuella risken för svår störning av den gastrointestinala mikrofloran bör samtidig administrering av Relafalk och andra antibiotika i samma klass som rifamycin undvikas.

Effekter på CYP-substrat

In vitro-data visar att rifamycinnatrium – liksom andra medel i samma klass som rifamycin – är en stark inducerare av cytokrom P450-isoenzymerna CYP2B6 och CYP3A4. Dessutom kan rifamycinnatrium även hämma alla CYP-isoenzymer måttligt.

På grund av den försumbara gastrointestinala absorptionen av rifamycinnatrium tycks risken för systemiska läkemedelsinteraktioner på grund av CYP-induktion eller -hämmning i levern vara låg hos patienter med normal leverfunktion. Hos patienter med nedsatt leverfunktion kan den systemiska exponeringen emellertid vara avsevärt högre jämfört med patienter med normal leverfunktion på grund av långsammare eliminering från levern, vilket tidigare påvisats för rifaximin, ett nära besläktat antibiotikum. Vid nedsatt leverfunktion kan en minskning av plasmakoncentrationerna av CYP3A4-substrat som administreras samtidigt (t.ex. warfarin, antiepileptika, antiarytmika och p-piller) inte uteslutas.

Eftersom CYP3A4 även uttrycks i tarmen kan en induktion av CYP3A4 potentiellt påverka den pre-systemiska metabolismen av läkemedel, vilket kan leda till minskade plasmakoncentrationer av respektive läkemedel. Rifamycinnatrium frisätts i den distala delen av tunntarmen, tjocktarmen och rektum. Därför kan effekten av CYP3A4-metaboliserade läkemedel som absorberas eller verkar lokalt i dessa delar av tarmen minska av Relafalk. Effekter i tunntarmen, det huvudsakliga stället för läkemedelsabsorption, är troligtvis begränsade.

Effekter på BSEP- och OATP-substrat

En hämmande effekt av rifamycinnatrium på gallsaltexportpumpen (BSEP) och organiska anjontransportörer (OATP) i levern har observerats *in vitro*. Även om denna interaktion korrelerar med en hämning av gallvägsutsöndring av bilirubin, bromsulfalein och indocyanin efter systemisk administrering till människa, förväntas inte en kliniskt relevant hämning av Relafalk på grund av den försumbara systemiska exponeringen hos patienter med normal leverfunktion. Denna interaktion kan eventuellt vara relevant hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av den förväntade ökade systemiska exponeringen.

Effekter på P-gp- och BCRP-hämmare

Risken för att läkemedelsinteraktioner ska inträffa i transportörsystem i tarmen har inte utvärderats kliniskt och kan inte uteslutas. En studie *in vitro* tyder på att rifamycin är ett substrat av P-glykoprotein (P-gp) och möjligtvis ett substrat av bröstcancerresistensprotein (BCRP) på liknande sätt som rifaximin. Samtidig administrering av rifaximin och ciklosporin, en potent P-gp-hämmare, ledde till en avsevärt ökad systemisk exponering av rifaximin med okänd klinisk signifikans. En liknande effekt kan förväntas för rifamycinnatrium vid samtidig administrering av en P-gp-hämmare. Försiktighet rekommenderas således när Relafalk administreras samtidigt med en potent P-gp-hämmare. Försiktighet bör därför iaktas när Relafalk administreras i kombination med en potent p-gp-hämmare, eftersom absorptionen av rifamycinnatrium kan öka avsevärt.

Effekter på P-gp- och BCRP-substrat

Enligt *in vitro*-data är rifamycinnatrium även en hämmare av P-gp och BCRP och kan leda till en ökning av plasmakoncentrationer av läkemedel som är substrat till en av eller båda dessa membrantransportörer. Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av rifamycinnatrium och läkemedel som är substrat av P-gp och/eller BCRP.

Inga interaktionsstudier av samtidigt intag av rifamycinnatrium och andra läkemedel som vanligtvis används för behandling av turistdiarré (t.ex. loperamid och aktivt kol) har utförts. Patienter ska uppmanas att ta Relafalk minst 2 timmar efter eventuell administrering av kol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av rifamycinnatrium i gravida kvinnor. Djurstudier har visat visceral och skeletala förändringar hos foster (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man inte använda Relafalk under graviditet.

Amning

Det är okänt om rifamycinnatrium utsöndras i bröstmjolk.

En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Relafalk efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Ingen information finns tillgänglig om effekterna av rifamycinnatrium på manlig och kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patienten ska vara uppmärksam på yrsel och trötthet med avseende på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier med rifamycinnatrium för behandling av turistdiarré ansågs följande biverkningar eventuellt vara relaterade till rifamycinnatrium:

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
<i>Metabolism och nutrition</i>		Minskad aptit
<i>Psykiska störningar</i>		Ångest
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk	
<i>Öron och balansorgan</i>		Vertigo
<i>Magtarmkanalen</i>	Diarré	Bukkramp och -spasmer, bukdension, smärta i övre delen av buken, ömhet i buken, aftöst sår (i munnen), förstoppning, fekal trängning, muntorrhet, dyspepsi, rapningar, gasbildning, hyperaciditet, illamående
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Alopeci, hyperhidros, nattsvevningar, pruritus (generaliserad)
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>		Artralgi, ryggsmärta, flanksmärta, muskelspasmer, muskelsvaghet, myalgi, smärta i extremiteter
<i>Njurar och urinvägar</i>		Kromaturi, dysuri, oliguri
<i>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</i>		Asteni, bröstsmärta, sjukdomskänsla, smärta, pyrexia
<i>Undersökningar</i>		Ökad nivå av ALAT, ökad nivå av kreatinin i blodet, ökad nivå av urea i blodet

Följande kända biverkningar för den terapeutiska klassen (antibakteriella medel i samma klass som rifamycin) kan också inträffa med Relafalk (frekvens inte känd):

Organklass	Biverkningar
<i>Infektioner och infestationer</i>	<i>Clostridium</i> -infektioner, candidiasis
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Trombocytopeni
<i>Immunsystemet</i>	Anafylaktiska reaktioner, överkänslighet
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Kliande utslag, dermatit (exfoliativ), angioödem
<i>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</i>	Perifert ödem

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inget fall av överdosering har rapporterats.

I kliniska studier med patienter med turistdiarré har doser upp till 1 200 mg/dag tolererats väl utan några svåra kliniska symptom.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidiarroika, intestinala antiinflammatoriska och antiinfektiva medel, antibiotika, ATC-kod: A07AA13

Verkningsmekanism

Rifamycinnatrium är ett antibakteriellt läkemedel i rifamycin-klassen som irreversibelt binder beta-enderenheten i det bakteriella enzymets DNA-beroende RNA-polymeras och följaktligen hämmar bakteriell RNA-syntes.

Rifamycinnatrium har ett brett antimikrobiellt spektrum mot de flesta grampositiva och -negativa aeroba och anaeroba bakterier som orsakar tarminfektioner.

På grund av den mycket låga absorptionen från magtarmkanalen verkar rifamycinnatrium lokalt i tarmlumen och är inte kliniskt effektivt mot invasiv enterit.

Resistensmekanism

Den huvudsakliga mekanismen för att förvärva resistens mot rifamycinnatrium verkar involvera en mutation i rpoB-genen som kodar för bakteriell RNA-polymeras.

Förekomsten av resistent subpopulationer bland bakterier som isolerats från patienter med turistdiarré efter behandling med rifamycinnatrium var mycket låg.

Känslighet

Rifamycinnatrium är ett icke-absorberat antibakteriellt medel. Känslighetstestning *in vitro* kan inte användas för att tillförlitligt fastställa känslighet eller resistens av bakterier mot rifamycin. Det finns i

nuläget inte tillräckliga data tillgängliga för att stödja fastställande av en klinisk tröskelreglering för känslighetstestning.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier hos patienter med turistdiarré visade effekten av rifamycinnatrium för att minska varaktigheten av turistdiarré samt den mikrobiologiska utrotningen av enteropatogener förknippade med turistdiarré såsom ETEC (enterotoxigen *E. coli*) eller EAEC (enteroaggregativ *E. coli*).

De två randomiserade och dubbelblinda pivotala studierna omfattade 1 099 internationella turister med turistdiarré i åldern 18 till 87 år. Turistdiarré definierades som minst tre lösa avföringar under 24 timmar, åtföljda av minst ett måttligt till svårt samtidigt symptom såsom illamående, kräkningar, gas/gasbildning, rektal tenesmus, fekal inkontinens och buksmärta eller -kramper utan kliniska tecken på invasiv enterit såsom feber eller tydligt blodiga avföringar. De huvudsakliga effektresultaten visas i följande tabell:

	Placebokontrollerad studie		Standardkontrollerad studie	
	Rifamycinnatrium (n = 199)	Placebo (n = 65)	Rifamycinnatrium (n = 420)	Ciprofloxacin (n = 415)
TLUS* (median)	46,0 timmar	68,0 timmar	44,3 timmar	40,3 timmar
Frekvens för klinisk återvinningsgrad# (%)	81,4 %	56,9 %	85,0 %	84,8 %

* TLUS: Tid till senaste icke formade avföringar.

Klinisk förbättring: En period på 24 timmar utan några kliniska symptom förutom lindrig gasbildning, ingen feber, inga vattniga avföringar och inte fler än två tillfällen med mjuk avföring ELLER en period på 48 timmar utan avföring eller endast formade avföringar, ingen feber, med eller utan symptom på tarminfektion.

För information om observerade biverkningar, se avsnitt 4.8.

Det finns ingen tillgänglig information om effekten av Relafalk på tarmfloran.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter administrering av enkeldoser på 400 mg Relafalk till friska frivilliga män och kvinnor under fastande och icke-fastande förhållanden sågs rifamycinnatrium över den lägsta kvantifieringsgränsen (2 ng/ml) endast i ett fåtal plasmaprover och inga farmakokinetiska analyser kunde utföras.

Den absoluta biotillgängligheten uppskattad från fraktionen av den orala dosen utsöndrad i urin jämfört med intravenös administrering av rifamycinnatrium var endast 0,04 %.

Studien bekräftade att absorption av rifamycinnatrium efter administrering av en enkeldos av Relafalk är försumbar vid fastande och icke-fastande förhållanden hos friska frivilliga personer. Den låga absorptionen av rifamycinnatrium minskar ytterligare av läkemedlets formulering, som frisätter den aktiva substansen endast i tjocktarmen.

Distribution

Eftersom rifamycinnatrium som frisätts från Relafalk praktiskt taget inte absorberas kvarstår det nästan i sin helhet i tarmlumen.

Metabolism

Det finns inga indikationer på en relevant metabolism av rifamycinnatrium.

Eliminering

Efter enkeldoser på 400 mg rifamycinnatrium som frisätts från Relafalk var den genomsnittliga utsöndrade fraktionen av den orala dosen från njurarna 0,001 % under fastande förhållanden och 0,0004 % under icke-fastande förhållanden efter en måltid. Den genomsnittliga totala fekala elimineringen av rifamycinnatrium var 348,7 mg motsvarande 87,2 % av den administrerade dosen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I embryofetala utvecklingsstudier utförda på råttor och kaniner observerades minskade kroppsvikter hos foster och en högre förekomst av visceral eller skeletala variationer vid maternotoxiska dosnivåer. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd.

Ingen information om effekter av rifamycinnatrium på manlig och kvinnlig fertilitet är tillgänglig.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Ammoniometakrylatsampolymer (typ B)

Ascorbinsyra (E300)

Glyceroldistearat

Sojalecitin (E322)

Magnesiumstearat

Mannitol

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)

Filmdragering

Metakrylsyra-metylmetakrylatsampolymer (1:2)

Makrogol 6000 (E1521)

Talk

Titandioxid (E171)

Trietylcitrat (E1505)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av polyamid/aluminium/PVC/aluminium.

Förpackningsstorlek: blisterförpackningar med 12 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Adalvo Competence Center S.R.L
47 Theodor Pallady Blvd
Building HBC, entrance B
032258 Bucharest
Romania
Sähköposti: regulatory@adalvo.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35622

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

04.03.2019/23.05.2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.01.2024