

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relafalk 200 mg tabletter med modifisert frisetting

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én tablett med modifisert frisetting inneholder 200 mg rifamycinnatrium.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 10 mg soyalecitin og 6,11 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett med modifisert frisetting

Gulbrun tablett formet som en ellipse, merket med «SV2» på én side (omtrentlige tablettedimensjoner: lengde: 19 mm, bredde: 8,9 mm, tykkelse: 7,2 mm)

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Relafalk er indisert til voksne for behandling av reisediaré sammen med symptomer som kvalme, oppkast, tarmgass/flatulens, rektal tenesmus, plutselig avføringstrang og abdominalsmerter eller -kramper uten kliniske tegn på invasiv enteritt som feber, okkult blødning eller leukocytter i avføringen (se pkt. 4.4 og 5.1).

Det må tas hensyn til offisiell veiledning om riktig bruk av antibakterielle stoffer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne (>18 år)

Den anbefalte daglige dosen er 2 tabletter om morgenen og 2 tabletter om kvelden (total daglig dose: 800 mg rifamycinnatrium) i 3 dager.

Relafalk skal ikke brukes i mer enn 3 dager hvis symptomene vedvarer. Ingen annen behandling skal iverksettes (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Relafalk hos barn og ungdom (< 18 år) har ennå ikke blitt fastslått. Relafalk er ikke ment for bruk hos den pediatriske populasjonen.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

På grunn av lav systemisk biotilgjengelighet av rifamycinnatrium, forventes det ikke at nedsatt nyrefunksjon skal ha noen innvirkning på sikkerheten og effekten av behandling med Relafalk. Ingen dosejustering er derfor påkrevd.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

På grunn av lav systemisk biotilgjengelighet av rifamycinnatrium, forventes det ikke at nedsatt leverfunksjon skal ha noen innvirkning på sikkerheten og effekten av behandling med Relafalk. Ingen dosejustering er derfor påkrevd.

Administrasjonsmåte

Tablettene skal tas peroralt med et glass vann.
De skal svelges hele og ikke knuses eller tygges.
Relafalk kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor noen antibiotika i rifamycin-klassen (f.eks. rifaksimin, rifampicin og rifabutin) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Gastrointestinale obstruksjoner, perforeringer i mage-tarm-kanalen, eller alvorlige ulcerøse tarmsår

Relafalk inneholder soyalecitin. Pasienter som er allergiske overfor peanøtt eller soya, må ikke ta dette legemidlet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Relafalk skal ikke brukes hos pasienter med kliniske tegn på invasiv enteritt, som feber eller blod i avføringen.

Hvis symptomene forverres, skal behandling med Relafalk seponeres.

Hvis symptomene ikke er betydelig bedret etter 3 dager med behandling, skal Relafalk seponeres. Ingen annen behandling skal iverksettes, selv om symptomene kommer tilbake kort tid etter seponering av behandlingen.

Clostridium difficile-assosiert diaré (CDAD) har vært rapportert med bruk av nesten alle antibakterielle midler, inkludert antibiotika i rifamycin-klassen. En forbindelse mellom behandling med rifamycinnatrium og CDAD eller pseudomembranøs kolitt kan ikke utelukkes.

Pasienter som blir behandlet med rifamycin for mykobakteriell sykdom, skal ikke få Relafalk.

Ettersom ingen kliniske data er tilgjengelig for pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon, skal det utvises spesiell forsiktighet hos disse populasjonene.

Pasienter skal informeres om at på tross av at virkestoffet absorberes i ubetydelig grad (tydelig mindre enn 1 %), kan Relafalk, som alle antibiotika i rifamycin-klassen, forårsake en rødlig misfarging av urinen.

Valget av rifamycin skal ta hensyn til informasjon om resistens mot rifamycin hos relevante patogener i landene som er besøkt.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ingen erfaring med samtidig bruk av antibiotika i rifamycin-klassen ved behandling av systemiske bakterieinfeksjoner. På grunn av den potensielle risikoen for alvorlig forstyrrelse av den

gastrointestinale mikrobiota, skal samtidig administrering av Relafalk og antibiotika i rifamycin-klassen unngås.

Effekter på CYP-substrater

In vitro-data viser at rifamycinnatrium, som andre stoffer i rifamycin-klassen, er en sterk induktor av de cytokrome P450-isoenzymene CYP2B6 og CYP3A4. I tillegg kan rifamycinnatrium også moderat hemme alle CYP-isoenzymer.

På grunn av at rifamycinnatrium absorberes gastrointestinalt i ubetydelig grad, ser det ut til at potensialet for systemiske legemiddelinteraksjoner grunnet CYP-induksjon eller -hemming i leveren er lav hos pasienter med normal leverfunksjon. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon kan imidlertid den systemiske eksponeringen være betydelig høyere sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon, på grunn av langsommere hepatisk clearance, som tidligere dokumentert for rifaksimin (et nært beslektet antibiotikum). Ved tilstander med nedsatt leverfunksjon kan det ikke utelukkes en reduksjon av plasmakonsentrasjonene av CYP3A4-substrater som administreres samtidig (f.eks. warfarin, antiepileptika, antiarytmika, perorale prevensjonsmidler).

Ettersom CYP3A4 også skilles ut i tarmen, kan en induksjon av CYP3A4 potensielt påvirke den pre-systemiske metabolismen av legemidler. Dette kan føre til reduserte plasmakonsentrasjoner av de aktuelle legemidlene. Rifamycinnatrium frigis i den distale tynntarmen, colon og rektum. Relafalk kan derfor redusere effekten av CYP3A4-metaboliserte legemidler som absorberes eller virker lokalt i disse delene av tarmen. Effekter i tynntarmen, hovedstedet for legemiddelabsorpsjon, er likeledes begrenset.

Effekter på BSEP- og OATP-substrater

En hemmende effekt av rifamycinnatrium på gallesalteksportpumpen (BSEP) og hepatiske organiske aniontransportører (OATP) ble observert *in vitro*. Selv om denne interaksjonen korrelerer med en hemming av galleutskillelse av bilirubin, bromsulfalein og indocyanin etter systemisk administrering hos menneske, forventes ingen klinisk relevant hemming av Relafalk på grunn av den ubetydelige systemiske eksponeringen hos pasienter med normal leverfunksjon. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon kan denne interaksjonen imidlertid potensielt være relevant på grunn av den forventede økningen i systemisk eksponering.

Effekter av P-gp- og BCRP-hemmere

Potensialet for at legemiddelinteraksjoner oppstår på nivå med tarmens transportørsystemer, er ikke blitt klinisk evaluert og kan ikke utelukkes. En *in vitro*-studie antydte at rifamycin er et substrat av P-glykoprotein (P-gp) og muligens et substrat av brystkreftresistensprotein (BCRP) som ligner rifaksimin. Samtidig administrering av rifaksimin med ciklosporin, en potent P-gp-hemmer, førte til betydelig økt systemisk eksponering av rifaksimin uten kjent klinisk betydning. En lignende effekt kan forventes for rifamycinnatrium når det administreres samtidig med en P-gp-hemmer. Det må derfor utvises forsiktighet når Relafalk administreres samtidig med en potent P-gp-hemmer, med tanke på den potensielt signifikante økningen i absorpsjon av rifamycinnatrium.

Effekter på P-gp- og BCRP-substrater

I henhold til *in vitro*-data er rifamycinnatrium også en hemmer av P-gp og BCRP, og kan føre til en økning i plasmakonsentrasjoner av legemidler som er substrater av én eller begge disse membrantransportørene. Det tilrådes forsiktighet ved samtidig administrering av rifamycinnatrium og legemidler som er substrater av P-gp og/eller BCRP.

Ingen legemiddelinteraksjonsstudier som undersøker samtidig inntak av rifamycinnatrium og andre legemidler som er vanlig i bruk for behandling av reisediaré (f.eks. loperamid og kull), er utført. Pasienter skal rådes til å ta Relafalk minst 2 timer etter administrering av kull.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av rifamycinnatrium hos gravide kvinner. Studier på dyr viste vicerale og skjelettmessige variasjoner hos fosteret (se pkt. 5.3). Som en forholdsregel, skal Relafalk ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om rifamycinnatrium blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre, eller om behandlingen med Relafalk skal seponeres.

Fertilitet

Det er ingen informasjon tilgjengelig om effektene av rifamycinnatrium på fertilitet hos menn og kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført noen studier av påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vær oppmerksom dersom det oppstår svimmelhet eller tretthet med tanke på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger som anses å i alle fall ha en mulig forbindelse med rifamycinnatrium, er observert i kliniske studier med rifamycinnatrium for behandling av reisediaré:

Organklasser	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser		Angst
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Abdominalkramper og -spasmer, abdominal distensjon, smerte i øvre abdomen, ømhet i abdomen, munnskold, konstipasjon, plutselig avføringstrang, munntørrhet, dyspepsi, oppstøt, flatulens, hyperklorhydri, kvalme
Hud- og underhudssykdommer		Alopece, hyperhidrose, nattsvette, pruritus (generalisert)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi, ryggsmerte, smerte i siden, muskelspasmer, muskelsvakhet, myalgi, smerte i ekstremiteter
Sykdommer i nyre og urinveier		Kromaturi, dysuri, oliguri

Organklasser	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni, brystsmerte, malaise, smerte, pyreksi
Undersøkelser		Økt ALAT, økt kreatinin i blodet, økt urea i blodet

Følgende kjente bivirkninger av den terapeutiske klassen (antibakterielle midler i rifamycin-klassen) kan også oppstå med Relafalk (frekvens = ikke kjent):

Organklasser	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Clostridiuminfeksjoner, candidainfeksjoner
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktiske reaksjoner, overfølsomhet
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus utslett, dermatitt (eksfoliativ), angioødem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Perifert ødem

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering har vært rapportert.

I kliniske studier med pasienter som lider av reisediaré, har doser opptil 1200 mg/dag vært godt tolerert uten noen alvorlige, kliniske symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: [Antidiarøika, tarmantiseptika og antiinflammatoriske midler](#), antibiotika, ATC-kode: A07AA13

Virkningsmekanisme

Rifamycinnatrium er et antibakterielt legemiddel i rifamycin-klassen som irreversibelt binder beta-enderenheten av det bakterielle enzymet DNA-avhengig RNA-polymerase, og dermed hemmer bakteriell RNA-syntese.

Rifamycinnatrium har et bredt antimikrobielt spekter mot de fleste gram-positive og -negative, aerobe og anaerobe bakterier som er ansvarlige for tarminfeksjoner.

På grunn av den svært lave absorpsjonen fra mage-tarm-kanalen, virker rifamycinnatrium lokalt i tarmlumenet og er ikke klinisk effektiv mot invasiv enteritt.

Resistensmekanisme

Det ser ut til at hovedmekanismen for å oppnå resistens mot rifamycinnatrium involverer en mutasjon i rpoB-genet som koder den bakterielle RNA-polymerasen.

Forekomsten av resistente underpopulasjoner blant bakterier isolert fra pasienter med reisediaré etter behandling med rifamycinnatrium var svært lav.

Mottakelighet

Rifamycinnatrium er et ikke-absorberende antibakterielt middel. Testing av mottakelighet *in vitro* kan ikke brukes til å pålitelig fastslå bakteriers mottakelighet eller resistens overfor rifamycin. Det er for tiden utilstrekkelige data tilgjengelig for å støtte fastsettelse av et klinisk bruddpunkt for mottakelighetstesting.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kliniske studier av pasienter med reisediaré viste at rifamycinnatrium var effektiv i å redusere varigheten av reisediaré, samt i mikrobiologisk utryddelse av enteropatogener forbundet med reisediaré, som ETEC (enterotoksigen *E. coli*) eller EAEC (enteroaggregativ *E. coli*).

De to randomiserte, dobbeltblinde pivotale studiene inkluderte 1099 internasjonale reisende i alderen 18 til 87 år med reisediaré. Reisediaré ble definert som minst tre løse avføringer innen 24 timer, etterfulgt av minst ett moderat til alvorlig samtidig symptom som kvalme, oppkast, tarmgass/flatulens, rektal tenesmus, plutselig avføringstrang og abdominalsmerter eller -kramper, uten kliniske tegn på invasiv enteritt, som feber eller svært blodig avføring. De viktigste effektresultatene er presentert i følgende tabell:

	Placebokontrollert studie		Standardkontrollert studie	
	Rifamycinnatrium (n = 199)	Placebo (n = 65)	Rifamycinnatrium (n = 420)	Ciprofloksacin (n = 415)
TLUS* (median)	46,0 timer	68,0 timer	44,3 timer	40,3 timer
Klinisk kur-rate# (%)	81,4 %	56,9 %	85,0 %	84,8 %

* TLUS: Time to the last unformed stool (tid til siste løse avføring).

Klinisk kur: en 24-timersperiode uten kliniske symptomer unntatt mild flatulens, ingen feber, ingen vandig avføring og ikke mer enn 2 bløte avføringer ELLER en 48-timersperiode uten avføringer eller bare faste avføringer og ingen feber, med eller uten symptomer på enterisk infeksjon.

Se pkt. 4.8 for informasjon om de observerte bivirkningene.

Det er ingen tilgjengelig informasjon om effekten av Relafalk på den enteriske floraen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter administrering av enkeltdoser med 400 mg Relafalk til friske, frivillige menn og kvinner i fastende og ikke-fastende tilstand, ble det funnet rifamycinnatrium over den nedre kvantifiseringsgrensen (2 ng/ml) i bare noen få plasmaprøver, og ingen farmakokinetiske analyser kunne utføres.

Den absolutte biotilgjengeligheten beregnet fra fraksjonen av den perorale dosen som ble utskilt i urin, sammenlignet med intravenøs administrering av rifamycinnatrium var bare 0,04 %.

Studien bekreftet at absorpsjon av rifamycinnatrium etter en enkelt administrering av Relafalk, er ubetydelig under fastende og ikke-fastende forhold hos friske frivillige. Den dårlige absorpsjonen av rifamycinnatrium reduseres ytterligere av formuleringen av legemiddelproduktet, som kun frigir virkestoffet i colon.

Distribusjon

Ettersom rifamycinnatrium som frigis fra Relafalk, tilnærmet ikke absorberes, forblir det nesten fullstendig i lumenet i tarmen.

Biotransformasjon

Det er ingen indikasjoner på en relevant biotransformasjon av rifamycinnatrium.

Eliminasjon

Etter enkeltdoser med 400 mg rifamycinnatrium friggitt fra Relafalk, var den gjennomsnittlige utskilte fraksjonen av den perorale dosen 0,001 % i fastende tilstand, og 0,0004 % i ikke-fastende tilstand. Den gjennomsnittlige utskillelsen av rifamycinnatrium i avføring var 348,7 mg, tilsvarende 87,2 % av den administrerte dosen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

I embryoføtale utviklingsstudier utført på rotter og kaniner, ble det observert redusert fødselsvekt og høyere forekomst av viscerale eller skjelettvariasjoner ved maternotoksiske dosenivåer. Den kliniske relevansen til disse funnene er ikke kjent.

Det er ingen informasjon tilgjengelig om effektene av rifamycinnatrium på fertilitet hos menn og kvinner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Ammoniummetakrylatkopolymer (Type B)
Askorbinsyre (E300)
Glyseroldistearat
Soyalecitin (E322)
Magnesiumstearat
Mannitol
Silika, kolloidal vannfri (E551)

Tablettens drasjering

Metakrylsyremetylmakrylatkopolymer (1:2)
Makrogol 6000 (E1521)
Talkum
Titandioksid (E171)
Trietylsitrat (E1505)
Jernoksid, gul (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyamid/aluminium/PVC/aluminiumblister.

Pakningsstørrelse: blisterpakning med 12 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Adalvo Limited
Malta Life Science Park,
Level 4, Building 1,
Sir Temi Zammit Buildings,
San Gwann, SGN 3000, Malta

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11946

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 8 januar 2019

10. OPPDATERINGSDATO

15.02.2024