

 15. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Relafalk, tabletter med modificeret udløsning**

**0. D.SP.NR.**

 30960

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Relafalk

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En tablet med modificeret udløsning indeholder 200 mg rifamycinnatrium.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 10 mg sojalecithin og 6,11 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter med modificeret udløsning

Gulbrun, oval tablet med "SV2" præget på den ene side (omtrentlige tabletmål: længde: 19 mm, bredde. 8,9 mm, tykkelse: 7,2 mm)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Relafalk er indiceret hos voksne til behandling af rejsediarré ledsaget af symptomer som kvalme, opkastninger, luft i maven/flatulens, rectal tenesmus, imperiøs defækationstrang og mavesmerter eller kramper uden kliniske tegn på invasiv enteritis såsom feber, blod, okkult blod eller leukocytter i afføringen (se pkt. 4.4 og 5.1).

Den officielle vejledning til korrekt brug af antibakterielle midler skal tages i betragtning.

**4.2 Dosering og administrativ**

Dosering

*Voksne (> 18 år)*

Den anbefalede daglige dosis er to tabletter om morgenen og to tabletter om aftenen (samlet daglig dosis: 800 mg rifamycinnatrium) i tre dage.

Relafalk må ikke anvendes i mere end 3 dage, hvis symptomerne varer ved. Der må ikke igangsættes et andet behandlingsforløb (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Refalks sikkerhed og virkning hos børn og unge (<18 år) er ikke klarlagt. Det er ikke relevant at anvende Relafalk hos den pædiatriske population.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

På grund af rifamycinnatriums lave, systemiske biotilgængelighed, forventes nedsat nyrefunktion ikke at have en indvirkning på sikkerheden og virkningen ved behandlingen med Relafalk, og ingen dosisjusteringer bør være nødvendige.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

På grund af rifamycinnatriums lave, systemiske biotilgængelighed, forventes nedsat leverfunktion ikke at have en indvirkning på sikkerheden og virkningen ved behandlingen med Relafalk, og ingen dosisjusteringer bør være nødvendige.

Administration

Tabletterne skal tages oralt med et glas vand.

De skal sluges hele og hverken knuses eller tygges.

Relafalk kan tages med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer), antibiotika i rifamycin-gruppen (f.eks. rifaximin, rifampicin og rifabutin) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Gastrointestinale obstruktioner, perforeringer i mave-tarm-kanalen eller alvorlige ulcerøse læsioner i tarmen

Relafalk indeholder sojalecithin. Patienter, der er allergiske over for peanuts eller soja må ikke tage denne medicin.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Relafalk må ikke anvendes hos patienter med kliniske tegn på invasiv enteritis, såsom feber eller blod i afføringen.

Hvis der observeres en forværring af symptomerne, skal behandlingen med Relafalk ophøre.

Hvis symptomerne ikke i alt væsentligt er afhjulpet efter 3 dages behandling, skal Relafalk seponeres. Der må ikke administreres nogen anden behandling, selvom symptomerne kommer igen kort efter behandlingens afslutning.

*Clostridium difficile* -associeret diarré (CDAD) er blevet indberettet ved anvendelsen af næsten alle antibakterielle midler, herunder antibiotika i rifamycin-gruppen. En forbindelse mellem rifamycinnatriumbehandling og CDAD eller pseudomembranøs enterokolitis kan ikke ekskluderes.

Patienter, der bliver behandlet med rifamycin mod en mycobakteriel sygdom, må ikke få Relafalk.

Da der ikke foreligger nogen kliniske data vedrørende Relafalk til patienter med nedsat nyre- og leverfunktion, skal der udvises særlig forsigtighed hos disse populationer.

Patienten skal informeres om, at Relafalk, som alle antibiotika i rifamycin-gruppen, kan forårsage en rødlig misfarvning af urinen, på trods af den ubetydelige absorption af det aktive stof (tydeligt mindre end 1 %).

Inden der vælges rifamycin til behandlingen, skal der tages højde for information om modstandsdygtighed over for rifamycin hos relevante patogener i de besøgte lande.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ingen erfaring med samtidig administration af antibiotika i rifamycin-gruppen ved behandlingen af systemiske, bakterielle infektioner. På grund af den mulige risiko for en alvorlig forstyrrelse af den gastrointestinelle mikrobiota, skal samtidig administration af Relafalk og andre antibiotika i rifamycin-gruppen, undgås.

Virkninger på CYP-substrater

*In vitro*-data viser, at rifamycinnatrium – som andre midler i rifamycin-gruppen – er en kraftig inducer af cytochrom P450-isoenzymerne CYP2B6 og CYP3A4. Endvidere kan rifamycinnatrium også i moderat grad hæmme alle CYP-isoenzymer.

På grund af den ubetydelige gastrointestinale absorption af rifamycinnatrium synes risikoen for systemiske lægemiddelinteraktioner grundet CYP-induktion eller -inhibition i leveren at være lav hos patienter med en normal leverfunktion. Den systemiske eksponering kan hos patienter med nedsat leverfunktion imidlertid være markant højere sammenlignet med patienter med normal leverfunktion grundet den langsommere clearance in leveren, som det tidligere er blevet påvist for rifaximin, som er et nært beslægtet antibiotikum. Under forhold med nedsat leverfunktion kan et fald af plasmakoncentrationerne i CYP3A4-substrater administreret samtidigt (f.eks. warfarin, antiepileptika, anti-arytmetika, p-piller) ikke udelukkes.

Eftersom CYP3A4 også udtrykkes i tarmen, kan en induktion af CYP3A4 muligvis påvirke lægemidlers præsystemiske metabolisme, som kan resultere i et fald i de respektive lægemidlers plasmakoncentrationer. Rifamycinnatrium udskilles i den distale tyndtarm, colon og rectum. Derfor kan virkningen af lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4, og som absorberes eller virker lokalt i de dele af tarmen, reduceres pga. Relafalk. Virkningerne i tyndtarmen, hvor størsteparten af lægemidlet absorberes, er sandsynligvis begrænsede.

Virkninger på BSEP- og OATP-substrater

Der blev observeret en inhibitorisk virkning af rifamycinnatrium på galdesalteksport­pumpen (BSEP) og de organiske aniontransportører i leveren (OATP) *in vitro*. Mens denne interaktion korrelerer med en inhibition af en udskillelse gennem galden af bilirubin, bromsulfalein og indocyanin efter systemisk administration hos mennesket, forventes en klinisk relevant inhibition af Relafalk ikke grundet den ubetydelige systemiske eksponering hos patienter med normal leverfunktion. Hos patienter med nedsat leverfunktion kan denne interaktion imidlertid muligvis være relevant grundet den forventede, øgede systemiske eksponering.

Virkninger på P-gp- og BCRP-hæmmere

Potentialet for, at der opstår interaktioner lægemidler imellem i tarm-transportør-systemerne, er ikke blevet klinisk evalueret og kan ikke udelukkes. Et *in vitro*-studie foreslår, at rifamycin er et substrat af P-glycoprotein (P-gp) og muligvis et substrat af brystcancer-resistensproteinet (BCRP) i stil med rifaximin. Samtidig administration af rifaximin med ciclosporin, en potent P-gp-hæmmer, førte til en markant øget systemisk eksponering af rifaximin med ukendt klinisk signifikans. En lignende virkning kan muligvis forventes for rifamycinnatrium, når det administreres samtidigt med en P-gp-hæmmer. I lyset af den potentielt forøgede absorption af rifamycinnatrium, tilrådes det derfor at udvise forsigtighed, når Relafalk administreres samtidigt med en potent P-gp-hæmmer.

Virkninger på P-gp- og BCRP-substrater

I henhold til in vitro-data er rifamycinnatrium også en hæmmer af P-gp og BCRP og kan føre til en stigning i plasmakoncentrationer i lægemidler, der er substrater til en eller begge af disse membrantransportører. Der tilrådes forsigtighed med samtidig administration af rifamycinnatrium og lægemidler, der er substrater af P-gp og/eller BCRP.

Der er ikke udført interaktionsstudier, der undersøger samtidig indtagelse af rifamycin­natrium og andre lægemidler, der almindeligvis anvendes til behandling af rejsediarré (f.eks. loperamid og aktivt kul). Patienter skal rådes til at tage Relafalk mindst 2 timer efter administration af aktivt kul.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der findes ingen eller begrænsede data vedrørende brug af rifamycinnatrium til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist variationer af indvolde og knogler hos fosteret (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Relafalk undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om rifamycinnatrium udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med Relafalk skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen information om virkningerne af rifamycinnatrium på den mandlige eller kvindelige fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af virkningerne på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der skal holdes øje med forekomst af svimmelhed og træthed i forhold til evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

I kliniske studier med rifamycinnatrium til behandlingen af rejsediarré er de følgende bivirkninger som betragtes som i det mindste muligvis relaterede til rifamycinnatrium, blevet observeret:

| **Systemorganklasse** | **Almindelig (≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)**  |
| --- | --- | --- |
| *Metabolisme og ernæring* |  | Nedsat appetit |
| *Psykiske forstyrrelser* |  | Angst |
| *Nervesystemet* | Hovedpine |  |
| *Øre og labyrint* |  | Vertigo |
| *Mave-tarm-kanalen*  | Diarré  | Mavekramper og spasmer, maveudspilning, smerter i øvre del af maven, ømhed i maven, afte, forstoppelse, imperiøs defækationstrang, mundtørhed, dyspepsi, opstød, flatulens, hyperklorhydri, kvalme |
| *Hud og subkutane væv* |  | Alopecia, hyperhidrose, nattesved, pruritus (generaliseret) |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |  | Ledsmerter, rygsmerter, smerter i siden, muskelspasmer, muskelsvækkelse, myalgi, smerter i lemmerne |
| *Nyrer og urinveje* |  | Kromaturi, dysuri, oliguri |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* |  | Asteni, smerter i brystet, utilpashed, smerter, pyreksi |
| *Undersøgelser* |  | ALT forhøjet, blodkreatinin forhøjet, blod-urinstof forhøjet |

De følgende kendte bivirkninger af terapeutisk klasse (antibakterielle midler i rifamycin-gruppen) kan også forekomme med Relafalk (hyppighed = ukendt):

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* | Clostridie-infektioner, candidiasis |
| *Blod og lymfesystem* | Trombocytopeni  |
| *Immunsystemet* | Anafylaktiske reaktioner, hypersensitivitet |
| *Hud og subkutane væv* | Kløende udslæt, dermatitis (eksfoliativ), angioødem  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Perifert ødem  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ikke blevet indberettet om overdosering.

I kliniske forsøg med patienter, der har rejsediarré, er doser op til 1200 mg/dag blevet tålt godt uden alvorlige, kliniske symptomer.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod diarré og tarminflammation/-infektion, antibiotika. ATC-kode: A 07 AA 13.

Virkningsmekanisme

Rifamycinnatrium er et antibakterielt lægemiddel i rifamycin-gruppen, der irreversibelt binder sig til det bakterielle enzym DNA-afhængige RNA-polymerases beta-underenhed og derfor hæmmer bakteriel RNA-syntese.
Rifamycin har et bredt antimikrobielt spektrum mod de fleste grampositive og -negative, aerobe og anaerobe bakterier, der er ansvarlige for intestinale infektioner.

På grund af den meget lave absorption fra mave-tarm-kanalen virker rifamycinnatrium lokalt i det intestinale lumen og har ingen klinisk virkning mod invasiv enteritis.

Resistensmekanisme

Udviklingen af resistens over for rifamycinnatrium synes primært at involvere en mutation i rpoB-genet, der koder for den bakterielle RNA polymerase.

Forekomsten af resistente subpopulationer blandt bakterier, isoleret fra patienter med rejsediarré efter behandling med rifamycinnatrium, var meget lav.

Følsomhed

Rifamycinnatrium er et ikke-absorberbart antibakterielt stof. Følsomhedstest *in vitro* kan ikke anvendes til sikker fastlæggelse af bakteriers følsomhed for eller resistens mod rifamycin. Der er i øjeblikket utilstrækkelige data tilgængelige til at understøtte bestemmelsen af et klinisk breakpoint for følsomhedstestning.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kliniske studier hos patienter med rejsediarré viste, at rifamycinnatrium er klinisk virksom til at reducere varigheden af rejsediarré samt den mikrobiologiske udryddelse af enteropatogener, der er forbundet med rejsediarre såsom ETEC (enterotoksigene *E. coli*) eller EAggEC (enteroaggregative *E. coli*).

De to randomiserede, dobbeltblindede hovedforsøg omfattede 1099 internationale rejsende i alderen 18 til 87 år med rejsediarré. Rejsediarré blev defineret som mindst tre uformede afføringer inden for 24 timwer, ledsaget af mindst et moderat til alvorligt samtidigt symptom såsom, kvalme, opkastninger, luft i maven/flatulens, rectal tenesmus, imperiøs defækationstrang og mavesmerter eller kramper uden kliniske tegn på invasiv enteritis, såsom feber eller meget blodig afføring. De primære virkningsresultater vises i den følgende tabel:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Placebokontrolleret studie** | **Standardkontrolleret studie** |
| Rifamycinnatrium(n = 199) | Placebo(n = 65) | Rifamycinnatrium(n = 420) | Ciprofloxacin(n = 415) |
| TLUS\* (median) | 46,0 timer | 68,0 timer | 44,3 timer | 40,3 timer |
| Klinisk helbredelsesrate# (%) | 81,4 % | 56,9 % | 85,0 % | 84,8 % |

\* TLUS: tid til den næste uformede afføring.

# Klinisk helbredelse: en 24-timers periode uden kliniske symptomer undtagen mild flatulens, ingen feber, ingen vandige afføringer og ikke mere end 2 bløde afføringer ELLER en 48-timers periode uden afføringer eller kun formede afføringer og ingen feber med eller uden symptomer på enterisk infektion.

For information om de observerede bivirkninger, se pkt. 4.8.

Der er ingen information tilgængelig om virkningen af Relafalk på den enteriske flora.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter administration af enkelte doser af 400 mg Relafalk hos raske mandlige og kvindelige frivillige under fastende og ikke-fastende forhold, blev rifamycinnatrium over den nederste kvantifikationsgrænse (2 ng/ml) kun fundet i nogle få plasmaprøver, og der kunne ikke udføres nogen farmakokinetiske analyser.

Den absolutte biotilgængelighed skønnet ud fra fraktionen af den orale dosis, der blev udskilt i urinen sammenlignet med intravenøs administration af rifamycinnatrium, var kun 0,04 %.

Studiet bekræftede, at absorption af rifamycinnatrium efter en enkelt administratin af Relafalk er ubetydelig under fastende og ikke-fastende forhold hos raske frivillige. Den ringe absorption af rifamycinnatrium reduceres yderligere efter lægemidlets formulering, som kun udskiller det aktive stof i colon.

Fordeling

Da rifamycinnatrium, der udskilles fra Relafalk stort set ikke absorberes, forbliver det næsten fuldstændigt i tarmens lumen.

Biotransformation

Der er ingen indikationer på en relevant biotransformation af rifamycinnatrium.

Elimination

Efter enkelte doser på 400 mg rifamycinnatrium udskilt fra Relafalk, var middelfraktionen af den orale dosis, der blev udskilt via nyrerne 0,001 % under fastende forhold og 0,0004 % under ikke-fastende forhold. Den samlede middel fækale elimination af rifamycinnatrium var 348,7 mg, hvilket svarer til 87,2 % af den administrerede dosis.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

I embryoføtale udviklingsstudier med rotter og kaniner, blev der ved maternotoksiske dosisniveauer observeret en lavere føtal kropsvægt og en højere forekomst af variationer i indvolde og knogler. Den kliniske relevans af disse virkninger er ikke kendt.

Der foreligger ingen information om virkningerne af rifamycinnatrium på den mandlige eller kvindelige fertilitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Ammonio-methacrylat-copolymer (Type B)

Ascorbinsyre (E300)

Glyceroldistearat

Sojalecithin (E322)

Magnesiumstearat

Mannitol

Kolloid, vandfri silica (E551)

Filmovertræk

Methacrylsyre-methyl methacrylat-copolymer (1:2)

Macrogol 6000 (E1521)

Talcum

Titandioxid (E171)

Triethylcitrat (E1505)

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blistere af polyamid/aluminium/PVC/aluminium.

Pakningsstørrelse: blisterpakninger med 12 tabletter.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Adalvo Limited Malta

 Malta Life Science Park

 Building 1 Level 4

 Sir Temi Zammit Buildings

 San Gwann Industrial Estate

 SGN 3000, San Gwan

 Malta

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

60311

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 3. januar 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 15. februar 2024