

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 jatkuessakaan 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 pediatrisille 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 tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, jollekin rifamysiineihin kuuluvalle antibiootille (esim. rifaksimiinille, 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. Potilaille 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 bakteerinfektioiden 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 rifamysiininatrium – kuten muutkin rifamysiineihin kuuluvat aineet – on sytokromi P450:n isoentsyymien CYP2B6 ja CYP3A4 voimakas indusori. Lisäksi rifamysiininatrium saattaa kohtalaisesti estää kaikkia CYP-isoentsyymejä.

Koska rifamysiininatriumin 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 rifamysiininatriumille 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 ilmenee myös suolessa, CYP3A4:n induktio voi mahdollisesti vaikuttaa lääkeaineiden presysteemiseen metaboliaan, mikä voi johtaa kyseisten aineiden pitoisuuksien pienenemiseen plasmassa. Rifamysiininatrium 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

Rifamysiininatriumin 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. Rifamysiininatriumin 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 rifamysiininatriumin 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 rifamysiininatriumia ja sellaisia lääkkeitä, jotka ovat P-gp:n tai BCRP:n substraatteja.

Yhteisvaikutustutkimuksia, joissa tutkitaan rifamysiininatriumin 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 havaittiin 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 koneiden käyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Huimauksen ja väsymyksen esiintymiseen on kiinnitettävä huomiota ajokykyä ja koneiden käyttökykyä 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 kudos</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

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
<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–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista: 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

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

Rifamysiinatriumilla on laajakirjoinen antimikrobinen vaikutus useimpia suoli-infektioita aiheuttavia grampositiivisia ja -negatiivisia, aerobisia ja anaerobisia bakteereja vastaan. Koska rifamysiinatrium imeytyy erittäin vähäisessä määrin ruoansulatuskanavasta ja vaikuttaa siten paikallisesti suoliontelossa, sillä ole kliinistä tehoa invasiivista enteriittia 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-valmisteen vaikutuksesta suolistoflooralle ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokineetikka

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-valmisteen kertaluonteisen annon jälkeen on miltei olematonta terveillä vapaaehtoisilla sekä paastotilassa että ruokailun jälkeen. Rifamysiininatriumin heikkoa imeytymistä vähentää edelleen valmisteen lääkekuo, 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 geenitoksisuutta 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

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Saksa
Sähköposti: zentrale@drfalkpharma.de

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35622

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.07.2019