

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20190054
Разрешение №	ВР/КР/КР-47162
Одобрение №	15-ПЯ-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Релафалк 200 mg таблетки с изменено освобождаване
Relafalk 200 mg modified-releasetablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка с изменено освобождаване съдържа 200 mg рифамицин натрий (rifamycinsodium).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 10 mg соев лецитин и 6,11 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с изменено освобождаване

Жълто-кафява елипсовидна таблетка, обозначени с „SV2“ от едната страна (приблизителни размери на таблетката: дължина: 19 mm, ширина: 8,9 mm, дебелина: 7,2 mm)

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Релафалк е показан при възрастни за лечение на диария на пътешественика, съпътствана от симптоми като гадене, повръщане, газове/флатуленция, ректалните незми, неотложни позиви за дефекация и болка или спазми в корема, без клинични признаци на инвазивен ентерит, като повишена температура, кръв, окултно кървене или левкоцити в изпражненията (вж. точки 4.4 и 5.1).

Трябва да се следват официалните указания за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни (>18-годишна възраст)

Препоръчителната дневна доза е две таблетки сутрин и две таблетки вечер (обща дневна доза: 800 mg рифамицин натрий) в продължение на три дни.

Релафалк не трябва да се използва повече от 3 дни, ако симптомите персistirат. Не може да се приема втори курс на лечение (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Релафалк при деца и юноши (<18 години) все още не са установени. Релафалк не е предвиден за употреба в педиатричната популация.



Пациенти с бъбречно увреждане

Поради ниската системна бионаличност на рифамицин натрий, бъбречното увреждане не се очаква да повлияе безопасността и ефикасността на лечението с Релафалк и не се налагат корекции на дозата.

Пациенти с чернодробно увреждане

Поради ниската системна бионаличност на рифамицин натрий, чернодробното увреждане не се очаква да повлияе безопасността и ефикасността на лечението с Релафалк и не се налагат корекции на дозата.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат перорално с чаша вода.

Те трябва да се поглъщат цели и не трябва да се разтрошават или дъвчат.

Relafalk може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към някой антибиотик от класа на рифамицин (напр. рифаксимин, рифампицин и рифабутин) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Стомашно-чревни обструкции, перфорации на стомашно-чревния тракт или тежки улцерозни лезии на червата.

Релафалк съдържа соев лецитин. Пациенти с алергия към фъстъци или соя не трябва да приемат това лекарство.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Релафалк не трябва да се използва при пациенти с клинични признаци на инвазивен ентерит, като например повишена температура или кръв в изпражненията.

Ако се наблюдава влошаване на симптомите, лечението с Релафалк трябва да се спре.

Ако симптомите не са отшумели след 3 дни лечение, Релафалк трябва да се прекрати. Не трябва да се прилага втори курс на лечение, дори ако симптомите възникнат отново скоро след спиране на лечението.

При употреба на почти всички антибактериални средства, включително антибиотиците от класа на рифамицин, има съобщения за диария, свързана с *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile* associated diarrhoea, CDAD). Не може да се изключи връзка между лечението с рифамицин натрий и CDAD или псевдомембранозен колит.

Пациенти, които се лекуват с рифамицин за заболяване, причинено от микобактерии, не трябва да получават Релафалк.

Тъй като липсват клинични данни за Релафалк при пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане, той трябва да се прилага с повишено внимание в тези популации.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че въпреки пренебрежимо ниската абсорбция на активното вещество (под 1%), подобно на всички антибиотици от класа на рифамицин, Релафалк може да доведе до червеникаво оцветяване на урината.

При избора на рифамицин трябва да се вземе предвид информацията за резистентността към рифамицинна съответните патогени в посещаваните страни.



Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма опит от съпътстващо приложение на антибиотици от класа на рифамицин при лечение на системни бактериални инфекции. Поради потенциалния риск от тежко нарушаване на стомашно-чревната микрофлора, трябва да се избягва съпътстващо приложение на Релафалк и други антибиотици от класа на рифамицин.

Ефекти върху субстратите на CYP

In vitro данните показват, че рифамицин натрий – подобно на други средства от класа на рифамицин – е силен индуктор на изоензимите CYP2B6 и CYP3A4 на цитохром P450. Освен това, рифамицин натрий може умерено да инхибира всички изоензими на CYP.

Поради пренебрежимо ниската стомашно-чревна абсорбция на рифамицин натрий, потенциалът за системни лекарствени взаимодействия вследствие на индукция или инхибиране на CYP в черния дроб изглежда нисък при пациенти с нормална чернодробна функция. Въпреки това, при пациенти с нарушена чернодробна функция системната експозиция може да е съществено по-висока в сравнение с тази при пациенти с нормална чернодробна функция, вследствие на по-бавния чернодробен клирънс, демонстриран по-рано за рифаксимин, близко свързан антибиотик. При условия на нарушена чернодробна функция не може да се изключи понижаване на плазмените концентрации на съпътстващо прилагани субстрати на CYP3A4 (напр. варфарин, антиепилептици, антиаритмични средства, перорални контрацептиви).

Тъй като CYP3A4 е експресиран и в червата, индукцията на CYP3A4 може потенциално да повлияе предсистемния метаболизъм на лекарствата, което може да доведе до понижени плазмените концентрации на съответните лекарства. Рифамицин натрий се освобождава в дисталните тънки черва, дебелото черво и ректума. Следователно ефикасността на лекарствата, метаболизиращи от CYP3A4, които се абсорбират или действат локално в тези части на червата, може да се понижи от Релафалк. Има вероятност ефектите в тънките черва, основното място на абсорбция на лекарството, да бъдат ограничени.

Ефекти върху субстратите на BSEP и OATP

Инхибиращ ефект на рифамицин натрий върху експортната помпа за жлъчни соли (bile salt export pump, BSEP) и чернодробните транспортерина органични аниони (organic anion transporters, OATP) е наблюдаван *in vitro*. Въпреки че това взаимодействие корелира с инхибиране на жлъчната екскреция на билирубин, бромсулфалеин и индоцианин след системно приложение при хора, клинично значимо инхибиране от Релафалк не се очаква поради пренебрежимата системна експозиция при пациенти с нормална чернодробна функция. Все пак, при пациенти с нарушена чернодробна функция това взаимодействие може потенциално да доведе до очаквана повишена системна експозиция.

Ефекти на P-gp и BCRP инхибитори

Потенциалът за възникване на лекарствени взаимодействия на нивото на чревните транспортни системи не е клинично оценен и не може да се изключи. Едно *in vitro* проучване показва, че рифамицин е субстрат на P-гликопротеин (P-gp) и възможен субстрат на протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP), подобно на рифаксимин. Едновременното приложение на рифаксимин с циклоспорин, мощен инхибитор на P-gp, води до съществено повишена системна експозиция на рифаксимин с неизвестна клинична значимост. Подобен ефект може да се очаква за рифамицин натрий, когато се прилага едновременно с инхибитор на P-gp. Затова се препоръчва да се внимава, когато Релафалк се прилага едновременно с мощни инхибитори на P-gp, поради потенциално значимото повишаване на абсорбцията на рифамицин натрий.



Ефекти върху субстратите на P-gr и BCRP

Според *invitro* данните рифамицин натрий е също и инхибитор на P-gr и BCRP и може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на лекарства, които са субстрати на един или на двата мембранни транспортери. Препоръчва се повишено внимание при съпътстващо приложение на рифамицин натрий и лекарства, които са субстрати на P-gr и/или BCRP.

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия, изследващи съпътстващия прием на рифамицин натрий и други лекарства, които често се използват за лечение на диария на пътешественика (напр. лоперамид и активен въглен). Пациентите трябва да се съветват да приемат Релафалк най-малко 2 часа след приложение на активен въглен.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на рифамицин натрий при бременни жени. Проучванията при животни показват висцерални и скелетни вариации при фетуса (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка, Релафалк не трябва да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали рифамицин натрий се екскретира в кърмата.

Не може да се изключи риск за кърмачето.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се не се приложи терапията с Релафалк, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсва информация за ефектите на рифамицин натрий върху фертилитета при мъже и жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Трябва да се обърне внимание на възникването на замаяване и умора във връзка със способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В клинични проучвания с рифамицин натрий за лечение на диария на пътешественика са наблюдавани следните нежелани реакции, считани за най-малко възможно свързани с рифамицин натрий:

Системо-органен клас	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит
Психични нарушения		Безпокойство
Нарушения на нервната система	Главоболие	
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж



Системо-органен клас	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Крампи и спазми в корема, подуване на корема, болка в горната част на корема, болезненост в корема, афтозно разраняване, констипация, неотложни позиви за дефекация, сухота в устата, диспепсия, оригване, флатуленция, хиперхлорхидрия, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Алоpecia, хиперхидроза, нощно изпотяване, пруритус (генерализиран)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия, болка в гърба, болка в слабините, мускулни спазми, мускулна слабост, миалгия, болка в крайниците
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хроматурия, дизурия, олигурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения, болка в гърдите, общо неразположение, болка, пирексия
Изследвания		Повишена АЛАТ, повишен креатинин в кръвта, повишена урея в кръвта

Следните известни нежелани реакции на терапевтичния клас (антибактериални средства от класа на рифамицин) могат да възникнат и при Релафалк (честота = с неизвестна честота):

Системо-органен клас	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Клостридиални инфекции, кандидоза
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Анафилактични реакции, свръхчувствителност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбящ обрив, дерматит (ексфолиативен), ангиоедем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен едем

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35928903417

уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

В клинични проучвания при пациенти, страдащи от диария на пътешественика, дози до 1 200 mg/ден се понасят добре, без каквито и да било тежки клинични симптоми.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидиарийни средства, интестинални противовъзпалителни/антиинфекциозни средства, антибиотици, АТС код: A07AA13

Механизъм на действие

Рифамицин натрий е антибактериално лекарство от класа на рифамицин, което се свързва необратимо с бета субединицата на бактериалния ензим ДНК-зависима РНК полимераза и следователно инхибира бактериалния РНК синтез.

Рифамицин натрий има широк антибактериален спектър срещу повечето Грам-положителни и Грам-отрицателни, аеробни и анаеробни бактерии, отговорни за чревните инфекции. Поради много ниската абсорбция от стомашно-чревния тракт, рифамицин натрий действа локално в чревния лумен и не е клинично ефективен срещу инвазивен ентерит.

Механизъм на резистентност

Основният механизъм на развитие на резистентност към рифамицин натрий изглежда включва мутация в гена *groB*, кодиращ бактериалната РНК полимераза.

Честотата на резистентнитесубпопулации между бактериите, изолирани от пациенти с диария на пътешественика след лечение с рифамицин натрий, е много ниска.

Чувствителност

Рифамицин натрий е антибактериално средство, което не се абсорбира. *In vitro* изследване на чувствителността не може да се използва за надеждно установяване на чувствителността или резистентността на бактериите към рифамицин. Към момента няма достатъчно данни в подкрепа на установяването на клиничен праг за изследване на чувствителността.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничните проучвания при пациенти с диария на пътешественика показват ефикасността на рифамицин натрий за намаляване на продължителността на диарията на пътешественика, както и за микробиологична ерадикация на ентеропатогените, свързани с диарията на пътешественика, като например ЕТЕС (ентеротоксигенни *E. coli*) или ЕАЕС (ентероагрегиращи *E. coli*).

В двете рандомизирани, двойно-слепи основни проучвания са включени 1 099 международни пътешественици на възраст от 18 до 87 години с диария на пътешественика. Диарията на пътешественика е дефинирана като най-малко три неоформени изпражнения в рамките на 24 часа, придружени от най-малко един умерен до тежък съпътстващ симптом като гадене, повръщане, газове/флатуленция, ректалните незми, неотложни позиви за дефекация и болка или спазми в корема, без клинични признаци на инвазивен ентерит, като повишена температура или лъскави кървави изпражненията. Основните резултати за ефикасност са представени в следната таблица:



	Плацебо-контролирано проучване		Стандартно-контролирано проучване	
	Рифамицин натрий (n = 199)	Плацебо (n = 65)	Рифамицин натрий (n = 420)	Ципрофлоксацин (n = 415)
TLUS* (медиана)	46,0 часа	68,0 часа	44,3 часа	40,3 часа
Честота на клинично излекуване# (%)	81,4%	56,9%	85,0%	84,8%

* TLUS: timetothelastunformedstool (време до последните неоформени изпражнения).

Клинично излекуване: 24-часов период без клинични симптоми, с изключение на лека флатуленция, без повишена температура, без воднисти изпражнения и не повече от 2 меки изпражнения ИЛИ 48-часов период без изпражнения или само оформени изпражнения и липса на повишена температура, със или без симптоми на чревна инфекция.

За информация относно наблюдаваните нежелани реакции вижте точка 4.8.

Липсва информация за ефекта на Релафалк върху чревната флора.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След приложение на еднократни дози от 400 mg Релафалк при здрави доброволци мъже и жени в състояние на гладно и след нахранване, рифамицин натрий над долната граница за количествено определяне (2 ng/ml) е открит само в няколко плазмени проби и не е могло да бъдат проведени фармакокинетични анализи.

Абсолютната бионаличност, изчислена от фракцията на пероралната доза, екскретирана в урината, в сравнение с интравенозно приложение на рифамицин натрий, е само 0,04%. Проучването потвърждава, че абсорбцията на рифамицин натрий след еднократно приложение на Релафалк е пренебрежима в състояние на гладно и след нахранване при здрави доброволци. Слабата абсорбция на рифамицин натрий допълнително се понижава от лекарствената форма на лекарствения продукт, която освобождава активното вещество едва в дебелото черво.

Разпределение

Тъй като рифамицин натрий, освободен от Релафалк, практически не се абсорбира, той остава почти изцяло в лумена на червото.

Биотрансформация

Няма индикации за съответна биотрансформация на рифамицин натрий.

Елиминиране

След единични дози от 400 mg рифамицин натрий, освободен от Релафалк, средната фракция на бъбречна екскреция на пероралната доза е 0,001% на гладно, и 0,0004% след нахранване. Средното общо фекално елиминиране на рифамицин натрий е 348,7 mg, което съответства на 87,2% от приложената доза.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

В проучвания на ембриофеталното развитие, проведени при плъхове и зайци, са наблюдавани понижено тегло на фетусаи по-висока честота на висцерални или скелетни



вариации при токсични за майката дозови нива. Клиничната значимост на тези находки не е известна.

Липсва информация за ефектите на рифамицин натрий върху фертилитета при мъже и жени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Амониометакрилатенсъполимер (тип В)

Аскорбинова киселина (E300)

Глицероловдистеарат

Соев лецитин (E322)

Магнезиев стеарат

Манитол

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

Филмово покритие на таблетката

Съполимер на метакрилова киселина и метилметакрилат (1:2)

Макрогол 6000 (E1521)

Талк

Титанов диоксид (E171)

Триетилов цитрат (E1505)

Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от полиамид/алуминий/PVC/алуминий.

Вид опаковка: блистерни опаковки с 12 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr. 5

79108 Freiburg

Германия



имейл: zentrale@drfalkpharma.de

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №: 20190054

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18.03.2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
04/2019

