

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rifamycin Adalvo 200 mg tabletter med modifierad frisättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett med modifierad frisättning innehåller 200 mg rifamycinnatrium.

Hjälpämne(n) 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

Rifamycin Adalvo är avsett för vuxna för behandling av turistdiarré som åtföljs av symtom som illamående, kräkningar, gasbildning/flatulens, rektala tenesmer, 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 administreringssätt

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.

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Rifamycin Adalvo för barn och ungdomar i åldern (< 18 år) har inte fastställts. Rifamycin Adalvo är inte avsett att användas för den pediatriiska populationen.

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 Rifamycin Adalvo 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 Rifamycin Adalvo och ingen dosjustering krävs.

Administreringssätt

Tabletterna ska tas oralt med ett glas vatten.

De ska sväljas hela och inte krossas eller tuggas.

Rifamycin Adalvo 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.

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Behandling med Rifamycin Adalvo ska sättas ut om symtomen förvärras.

Om symtomen inte avsevärt förbättras efter tre dagars behandling ska Rifamycin Adalvo sättas ut. Ingen andra behandlingskur ska administreras, även om symtom återkommer kort tid efter avslutad behandling.

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

Patienter som behandlas med ett antibiotikum i samma klass som rifamycin för mykobakteriell sjukdom ska inte få Rifamycin Adalvo.

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 Rifamycin Adalvo 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 natrium (23 mg) 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 Rifamycin Adalvo 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, antiplateletika, 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 Rifamycin Adalvo. 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 Rifamycin Adalvo 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 av 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 Rifamycin Adalvo administreras samtidigt med en potent P-gp-hämmare, med tanke på den eventuellt signifikanta ökningen av absorption av rifamycinnatrium.

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 läkemedelsinteraktionsstudier 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 Rifamycin Adalvo minst två timmar efter eventuell administrering av kol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av rifamycinnatrium hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat visceral och skeletala förändringar hos foster (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man inte använda Rifamycin Adalvo 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 avstå från behandling med Rifamycin Adalvo 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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Metabolism och nutrition		Minskad aptit
Psykiska störningar		Ångest
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	
Öron och balansorgan		Vertigo
Magtarmkanalen	Diarré	Bukkramp och -spasmer, bukdilation, smärta i övre delen av buken, ömhet i buken, aftöst sår, förstoppning, fekal trängning, muntorrhet, dyspepsi, rapningar, gasbildning, hyperaciditet, illamående
Hud och subkutan vävnad		Alopeci, hyperhidros, nattsvette, pruritus (generaliserad)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi, ryggsmärta, flanksmärta, muskelspasmer, muskelsvaghet, myalgi, smärta i extremiteter
Njurar och urinvägar		Kromaturi, dysuri, oliguri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni, bröstsmärta, sjukdomskänsla, smärta, pyrexia

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Undersökningar		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 Rifamycin Adalvo (frekvens = inte känd):

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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 symtom.

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 rifamycinklassen som irreversibelt binder betaunderenheten 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 tarm-lumen 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 bakteriellt 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 brytpunkt 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 i åldern 18 till 87 år med turistdiarré. Turistdiarré definierades som minst tre tillfällen med icke formade avföringar under 24 timmar, följt 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 mycket 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 bot# (%)	81,4 %	56,9 %	85,0 %	84,8 %

* TLUS: Tid till senaste icke formade avföringar.

Klinisk bot: 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 och 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 Rifamycin Adalvo på tarmfloran.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter administrering av enkeldoser på 400 mg Rifamycin Adalvo 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 Rifamycin Adalvo är försumbar vid fastande och icke-fastande förhållanden hos friska frivilliga personer. Den låga absorptionen av rifamycinnatrium minskas ytterligare av läkemedlets formulering, som frisätter den aktiva substansen endast i tjocktarmen.

Distribution

Eftersom rifamycinnatrium som frisätts från Rifamycin Adalvo 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 Rifamycin Adalvo var den genomsnittliga utsöndrade fraktionen av den orala dosen från njurarna 0,001 % under fastande förhållanden och 0,0004 % under icke-fastande förhållanden. 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)
Askorbinsyra (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 Limited
Malta Life Sciences Park
Building 1, Level 4
Sir Temi Zammit Buildings
San Gwann Industrial Estate
San Gwann SGN 3000, Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57123

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2019-02-20/2023-06-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-17