

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relafalk 200 mg comprimidos de liberación modificada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido de liberación modificada contiene 200 mg de rifamicina sódica.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 10 mg de lecitina de soja y 6,1 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación modificada

Comprimido elipsoidal de color amarillo-marrón con la inscripción “SV2” por una cara (dimensiones aproximadas del comprimido: 19 mm de longitud, 8,9 mm de anchura, 7,2 mm de grosor)

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Relafalk está indicado en adultos para el tratamiento de la diarrea del viajero que se acompaña de síntomas tales como náuseas, vómitos, meteorismo/flatulencia, tenesmo rectal, necesidad imperiosa de defecar y dolor abdominal o cólicos intestinales sin signos clínicos de enteritis invasiva tales como fiebre, presencia de sangre, de sangre oculta o de leucocitos en las heces (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos..

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos (>18 años de edad)

La dosis diaria recomendada es dos comprimidos por la mañana y dos comprimidos por la noche (dosis diaria total: 800 mg de rifamicina sódica) durante tres días.

Relafalk no debe usarse durante más de tres días si los síntomas persisten. No puede tomarse un segundo ciclo de tratamiento (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Relafalk en niños y adolescentes (<18 años). Relafalk no está indicado en la población pediátrica.

Pacientes con insuficiencia renal

Debido a la baja biodisponibilidad sistémica de la rifamicina sódica, no se prevé que la disfunción renal afecte a la seguridad ni a la eficacia del tratamiento con Relafalk y no debería ser necesario ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Debido a la baja biodisponibilidad sistémica de la rifamicina sódica, no se prevé que la insuficiencia hepática afecte a la seguridad ni a la eficacia del tratamiento con Relafalk y no debería ser necesario ajustar la dosis.

Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse por vía oral con un vaso de agua.

Deben tragarse enteros y no deben triturarse ni masticarse.

Relafalk puede tomarse con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a algún antibiótico del grupo de la rifamicina (por ejemplo, rifaximina, rifampicina y rifabutina) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Obstrucciones gastrointestinales, perforaciones del tracto gastrointestinal o lesiones ulcerosas intestinales graves.

Este medicamento contiene lecitina de soja.

No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Relafalk no debe usarse en pacientes que presenten signos clínicos de enteritis invasiva tales como fiebre o sangre en las heces.

Si se observa un empeoramiento de los síntomas, debe interrumpirse el tratamiento con Relafalk.

Si los síntomas no se han resuelto de forma sustancial después de tres días de tratamiento, debe suspenderse el tratamiento con Relafalk. No debe administrarse un segundo ciclo de tratamiento, incluso aunque los síntomas reaparezcan poco después de la finalización del tratamiento.

Se ha notificado la aparición de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los antibacterianos, incluidos los antibióticos del grupo de la rifamicina. No puede descartarse una asociación del tratamiento con rifamicina sódica con la DACD o con la colitis pseudomembranosa.

Los pacientes que estén recibiendo tratamiento con rifamicina por una enfermedad micobacteriana no deben recibir Relafalk.

Dado que no se dispone de datos clínicos sobre Relafalk en pacientes con insuficiencia renal y hepática, debe tenerse especial precaución en estas poblaciones de pacientes.

Debe informarse a los pacientes de que, a pesar de la absorción insignificante del principio activo (claramente inferior al 1 %), Relafalk, al igual que todos los antibióticos del grupo de la rifamicina, puede causar una coloración rojiza de la orina.

Para la elección de la rifamicina debe tenerse en cuenta la información sobre la resistencia a la rifamicina de los patógenos pertinentes en los países visitados.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se dispone de experiencia con la administración concomitante de antibióticos del grupo de la rifamicina en el tratamiento de infecciones bacterianas sistémicas. Debido al posible riesgo de una alteración importante de la microbiota gastrointestinal, debe evitarse la administración concomitante de Relafalk y otros antibióticos del grupo de la rifamicina.

Efectos sobre los sustratos de las enzimas CYP

Los datos *in vitro* muestran que la rifamicina sódica, al igual que otros fármacos del grupo de la rifamicina, es un potente inductor de las isoenzimas CYP2B6 y CYP3A4 del citocromo P450. Además, la rifamicina sódica también puede inhibir moderadamente todas las isoenzimas CYP.

Debido a que la absorción gastrointestinal de la rifamicina sódica es insignificante, la posibilidad de interacciones farmacológicas sistémicas por la inducción o la inhibición de las isoenzimas CYP en el hígado parece ser baja en pacientes con una función hepática normal. Sin embargo, la exposición sistémica podría ser sustancialmente mayor en pacientes con alteración de la función hepática que en pacientes con una función hepática normal debido a un aclaramiento hepático más lento, como se ha demostrado previamente para la rifaximina, un antibiótico estrechamente relacionado. En caso de disfunción hepática, no puede descartarse una disminución de las concentraciones plasmáticas de los sustratos de la enzima CYP3A4 administrados de forma concomitante (por ejemplo, warfarina, antiepilépticos, antiarrítmicos, anticonceptivos orales).

Debido a que la enzima CYP3A4 también se expresa en el intestino, la inducción de CYP3A4 podría influir en el metabolismo presistémico de los fármacos, lo cual podría provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de dichos fármacos. La rifamicina sódica se libera en la región distal del intestino delgado, el colon y el recto. Por consiguiente, Relafalk podría reducir la eficacia de los fármacos metabolizados por la enzima CYP3A4 que se absorben o que actúan localmente en esas partes del intestino.

Los efectos en el intestino delgado, el lugar principal de absorción de los fármacos, probablemente sean limitados.

Efectos sobre los sustratos de BSEP y OATP

Se observó *in vitro* un efecto inhibitor de la rifamicina sódica sobre la bomba exportadora de sales biliares (BSEP, por sus siglas en inglés) y sobre los transportadores de aniones orgánicos (OATP, por sus siglas en inglés) hepáticos. Aunque esta interacción está relacionada con una inhibición de la excreción biliar de bilirrubina, bromosulfaleína e indocianina tras la administración sistémica en el ser humano, no se prevé una inhibición clínicamente significativa por Relafalk debido a que la exposición sistémica es insignificante en pacientes con una función hepática normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática esta interacción podría ser importante debido a que se prevé una exposición sistémica aumentada.

Efectos de los inhibidores de la P-gp y de la BCRP

La posibilidad de interacciones farmacológicas a nivel de los sistemas de transportadores intestinales no se ha evaluado clínicamente y no puede descartarse. Un estudio *in vitro* sugirió que la rifamicina es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp, por sus siglas en inglés) y, posiblemente, un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) similar a la rifaximina. La administración concomitante de rifaximina con ciclosporina, un potente inhibidor de la P-gp, dio lugar a un aumento sustancial de la exposición sistémica a la rifaximina, cuya importancia clínica no se ha determinado. Puede esperarse un efecto similar para la rifamicina sódica cuando se administre de forma concomitante con un inhibidor de la P-gp. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre Relafalk de forma concomitante con un inhibidor potente de la P-gp, dado el aumento potencialmente significativo de la absorción de la rifamicina sódica.

Efectos sobre los sustratos de la P-gp y de la BCRP

Según los datos *in vitro*, la rifamicina sódica también es un inhibidor de la P-gp y de la BCRP y puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de uno de estos transportadores de membrana o de ambos. Se recomienda precaución con la administración concomitante de rifamicina sódica y fármacos que sean sustratos de la P-gp y/o de la BCRP.

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas que investiguen la toma concomitante de rifamicina sódica y de otros fármacos de uso habitual para el tratamiento de la diarrea del viajero (por ejemplo, loperamida y carbón vegetal). Debe recomendarse a los pacientes que tomen Relafalk al menos dos horas después de la administración de carbón vegetal.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de rifamicina sódica en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales mostraron variaciones viscerales y esqueléticas en el feto (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, Relafalk no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la rifamicina sódica se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en niños lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Relafalk tras considerar los beneficios de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de información sobre los efectos de la rifamicina sódica sobre la fertilidad masculina y femenina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debe prestarse atención a la aparición de mareo y cansancio en relación con la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

En estudios clínicos con rifamicina sódica para el tratamiento de la diarrea del viajero se han observado las siguientes reacciones adversas que se consideran al menos posiblemente relacionadas con la rifamicina sódica:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		Disminución del apetito
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Ansiedad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>		Vértigo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea	Cólicos intestinales y espasmos abdominales, distensión abdominal, dolor en la región abdominal superior, dolor a la palpación del abdomen, úlceras aftosas, estreñimiento, necesidad imperiosa de defecar, sequedad de boca, dispepsia, eructos, flatulencia, hiperclorhidria, náuseas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Alopecia, hiperhidrosis, sudoración nocturna, prurito (generalizado)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Artralgia, dolor de espalda, dolor en el flanco, espasmos musculares, debilidad muscular, mialgia, dolor en las extremidades
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Cromaturia, disuria, oliguria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Astenia, dolor torácico, malestar general, dolor, fiebre
<i>Exploraciones complementarias</i>		Elevación de la ALT, elevación de la creatinina en la sangre, elevación de la urea en la sangre

También podrían producirse las siguientes reacciones adversas conocidas del grupo terapéutico (antibacterianos del grupo de la rifamicina) con Relafalk (frecuencia no conocida):

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Clostridiosis, candidiasis
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Trombocitopenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Reacciones anafilácticas, hipersensibilidad
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Exantema pruriginoso, dermatitis (exfoliativa), angioedema
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Edema periférico

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

En ensayos clínicos con pacientes que padecían diarrea del viajero, se han tolerado bien dosis de hasta 1.200 mg/día sin síntomas clínicos intensos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antidiarreicos, medicamentos antiinflamatorios/antiinfecciosos intestinales, antibióticos, código ATC: A07AA13

Mecanismo de acción

La rifamicina sódica es un antibacteriano del grupo de la rifamicina que se une de forma irreversible a la subunidad beta de una enzima bacteriana, la RNA-polimerasa dependiente del DNA, y que, por consiguiente, inhibe la síntesis de RNA bacteriano.

La rifamicina sódica tiene un espectro antimicrobiano amplio frente a la mayoría de las bacterias grampositivas y gramnegativas, aerobias y anaerobias, responsables de las infecciones intestinales. Debido a que su absorción en el tracto gastrointestinal es muy baja, la rifamicina sódica actúa localmente en la luz intestinal y no tiene eficacia clínica frente a la enteritis invasiva.

Mecanismo de resistencia

El principal mecanismo de adquisición de resistencia a la rifamicina sódica parece consistir en una mutación en el gen *rpoB* que codifica la RNA-polimerasa bacteriana.

La incidencia de subpoblaciones resistentes entre las bacterias aisladas de pacientes con diarrea del viajero después del tratamiento con rifamicina sódica fue muy baja.

Sensibilidad

La rifamicina sódica es un antibacteriano que no se absorbe. No se pueden emplear pruebas de sensibilidad *in vitro* para establecer de forma fiable la sensibilidad o la resistencia de las bacterias a la rifamicina.

Actualmente no se dispone de datos suficientes para respaldar el establecimiento de un punto de corte para las pruebas de sensibilidad.

Eficacia clínica y seguridad

Los estudios clínicos en pacientes con diarrea del viajero mostraron la eficacia de la rifamicina sódica para la reducción de la duración de la diarrea del viajero y para la erradicación microbiológica de enteropatógenos asociados a la diarrea del viajero tales como ECET (*E. coli* enterotoxigénica) o ECEA (*E. coli* enteroagregativa).

Los dos estudios fundamentales aleatorizados con enmascaramiento doble incluyeron a 1.099 viajeros internacionales de 18 a 87 años de edad con diarrea del viajero. La diarrea del viajero se definió como al menos tres deposiciones sueltas en un plazo de 24 horas, acompañadas de al menos un síntoma concomitante de moderado a intenso tal como náuseas, vómitos, meteorismo/flatulencia, tenesmo rectal, necesidad imperiosa de defecar y dolor abdominal o cólicos intestinales, sin signos clínicos de enteritis invasiva tales como fiebre o presencia macroscópica de sangre en las heces. En la tabla siguiente se presentan los principales resultados de eficacia:

	Estudio controlado con placebo		Estudio controlado con tratamiento convencional	
	Rifamicina sódica (n=199)	Placebo (n=65)	Rifamicina sódica (n=420)	Ciprofloxacino (n=415)
TUDS*	46,0 horas	68,0 horas	44,3 horas	40,3 horas

(mediana)				
Tasa de curación clínica [#] (%)	81,4 %	56,9%	85,0 %	84,8%

* TUDS: tiempo hasta la última deposición suelta.

Curación clínica: periodo de 24 horas sin síntomas clínicos excepto flatulencia leve, sin fiebre, ausencia de deposiciones líquidas y no más de dos deposiciones blandas o bien periodo de 48 horas sin deposiciones o solo con deposiciones de consistencia normal y sin fiebre, con o sin síntomas de infección entérica.

Para consultar la información sobre las reacciones adversas observadas, ver sección 4.8.

No se dispone de información sobre el efecto de Relafalk sobre la flora entérica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de dosis únicas de 400 mg de Relafalk a voluntarios sanos de ambos sexos en ayunas y con alimentos, se detectaron concentraciones de rifamicina sódica por encima del límite inferior de cuantificación (2 ng/ml) solo en algunas muestras de plasma y no fue posible realizar análisis farmacocinéticos.

La biodisponibilidad absoluta estimada a partir de la fracción de la dosis oral excretada en la orina en comparación con la administración de rifamicina sódica por vía intravenosa fue de solo el 0,04 %.

El estudio confirmó en voluntarios sanos que la absorción de la rifamicina sódica tras una administración única de Relafalk es insignificante en ayunas y con alimentos. La baja absorción de la rifamicina sódica disminuye aún más por la formulación del medicamento, que libera el principio activo únicamente en el colon.

Distribución

Dado que la rifamicina sódica liberada de Relafalk prácticamente no se absorbe, permanece casi completamente en la luz del intestino.

Biotransformación

No existen indicios de una biotransformación importante de la rifamicina sódica.

Eliminación

Después de dosis únicas de 400 mg de rifamicina sódica liberada de Relafalk, la fracción media de la dosis oral excretada por vía renal fue del 0,001 % en ayunas y del 0,0004 % con alimentos. La eliminación fecal total media de la rifamicina sódica fue de 348,7 mg, lo que equivale al 87,2 % de la dosis administrada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

En estudios de desarrollo embrionario realizados en ratas y conejos, se observó una disminución del peso corporal de los fetos y una incidencia mayor de variaciones viscerales y esqueléticas con niveles de dosis tóxicos para la madre. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

No se dispone de información sobre los efectos de la rifamicina sódica sobre la fertilidad masculina y femenina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Copolímero de metacrilato de amonio (tipo B)

Ácido ascórbico (E300)

Diestearato de glicerol

Lecitina de soja (E322)

Estearato de magnesio

Manitol

Sílice coloidal anhidra (E551)

Cubierta pelicular del comprimido

Copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:2)

Macrogol 6000 (E1521)

Talco

Dióxido de titanio (E171)

Citrato de trietilo (E1505)

Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de poliamida/aluminio/PVC/aluminio.

Tamaño del envase: envases blíster con 12 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr. 5

79108 Freiburg

Alemania

E-Mail: zentrale@drfalkpharma.de

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

84120

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2022