

sp.zn. sukls82128/2024

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Enditril 100 mg tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje racecadotrilum 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 41 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

tvrdá tobolka

Tvrdé tobolky žluté barvy (barvy slonové kosti) velikost 2. Na víčku je černou barvou vyražený název „Racecadotril“. Tobolka obsahuje bílý až bělavý prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Enditril je indikován k symptomatické léčbě akutního průjmu u dospělých od 18 let v případech, kdy kauzální léčba není možná.

Je-li kauzální léčba možná, racecadotril lze podávat jako doplňkovou léčbu.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí*

Jedna tobolka 3krát denně, přednostně před hlavními jídly. První den léčby se má užít jedna další tobolka s první dávkou bez ohledu na denní dobu.

První den celková denní dávka nemá přesáhnout 4 tobolky (400 mg). V následujících dnech celková denní dávka nemá přesáhnout 3 tobolky (300 mg).

Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud pacient nemá 2 normální stolice. Délka léčby nemá přesáhnout 3 dny.

Pokud se během prvních 2 dnů po zahájení léčby symptomy zhorší, nebo pokud se nezlepší, je třeba vyhledat pomoc lékaře.

Dlouhodobá léčba racecadotrilem se nedoporučuje.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících od 0 do 17 let nebyla stanovena. Pro podávání kojencům, dětem a dospívajícím jsou k dispozici vhodnější lékové formy a síly racekadotrilu.

### *Starší pacienti*

U pacientů vyššího věku není zapotřebí žádná úprava dávky.

### Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je zapotřebí opatrnosti (viz bod 4.4, 5.2).

### Způsob podání

Perorální užití.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Upozornění pro použití

Používání přípravku Enditril nemění obvyklé rehydratační režimy.

Pomoc lékaře je třeba vyhledat v případech, kde:

- průjem je spojen s horečkou a/nebo krvavou nebo hnisavou stolicí, protože to může ukazovat na přítomnost invazivních bakterií nebo jiných závažných onemocnění;
- průjem je spojen s užíváním antibiotik (pseudomembranózní kolitida).

Pacienti s ulcerózní kolitidou by neměli léčit akutní epizodu průjmu bez konzultace s lékařem.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater jsou k dispozici omezené údaje. Je zapotřebí zvláštní péče a tito pacienti mají být léčeni pouze pod dohledem lékaře (viz bod 5.2).

Dostupnost léčivé látky může být snížena u pacientů s úporným zvracením.

V případě chronického průjmu je třeba se poradit s lékařem.

U pacientů léčených racekadotrilem byla hlášena hypersenzitivita/angioneurotický edém. Mohou se objevit kdykoliv v průběhu léčby.

Může se vyskytnout angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic.

Pokud je angioedém spojen s obstrukcí horních cest dýchacích, např. jazyka, hlasivek a/ hrtanu, je třeba neprodleně zahájit neodkladnou léčbu.

Přípravek Enditril je třeba vysadit a pacient musí být pod přísným lékařským dohledem. Musí být zahájeno vhodné monitorování, které musí pokračovat, dokud symptomy úplně a natrvalo neodezní.

Riziko angioedému může být zvýšené u pacientů, kteří mají v anamnéze angioedém nesouvisející s terapií racekadotrilem.

Současné užívání racekadotrilu a ACE inhibitorů může zvýšit riziko angioedému (viz bod 4.5). Před zahájením léčby racekadotrilem u pacientů užívajících inhibitory ACE je proto třeba pečlivě zhodnotit poměr přínosu a rizika.

## Varování

### Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR):

V souvislosti s léčbou racecadotrilem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy (TEN), exfoliace kůže a polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pacienti mají být poučeni o symptomech této reakce a mají být pečlivě sledováni z hlediska kožních reakcí. Pokud se objeví symptomy naznačující SCAR (např. postupující kožní exantém, často s tvorbou puchýřů nebo slizničními lézemi) nebo jiné známky přecitlivělosti, je třeba racecadotril okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu. V závažných případech je doporučeno okamžitě kontaktovat lékaře.

Pokud se u pacienta při užívání racecadotrilu vyskytly závažné kožní reakce, nesmí být u takového pacienta léčba racecadotrilem v žádném případě znovu zahájena.

### Obsahuje laktózu

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současné užívání racecadotrilu a ACE inhibitorů (např. kaptoprilu, enalaprilu, lisinoprilu, perindoprilu, ramiprilu) může zvýšit riziko angioedému (viz bod 4.4).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití racecadotrilu u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky týkající se těhotenství, fertility, embryonálního/fetálního vývoje, porodu nebo postnatálního vývoje (viz bod 5.3).

### Těhotenství

Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádné klinické údaje, těhotné ženy by přípravek Enditril neměly užívat.

### Kojení

O vylučování racecadotrilu do mateřského mléka nejsou k dispozici dostatečné informace. Přípravek Enditril by se proto neměl během kojení užívat.

### Plodnost

Ve studiích plodnosti prováděných s racecadotrilem u potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na plodnost.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Enditril nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu:

V souvislosti s léčbou racekadotrilem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) včetně polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

Údaje z klinických studií u pacientů s akutním průjmem jsou k dispozici pro 2 193 dospělých léčených racekadotrilem a 282 pacientů, kteří dostávali placebo.

Níže uvedené nežádoucí účinky se vyskytly častěji při použití racekadotrilu než placebo nebo byly hlášeny během postmarketingového sledování. Frekvence nežádoucích účinků je definována následujícími termíny:

Velmi časté	≥ 1/10
Časté	≥1/100 až 1/10
Méně časté	≥1/1 000 až 1/100
Vzácné	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Velmi vzácné	< 1/10 000
Není známo	frekvenci nelze z dostupných údajů odhadnout

### Poruchy nervového systému

Časté: Bolest hlavy

### Poruchy kůže a podkožní tkáně (viz bod 4.4)

Méně časté: Exantém, erytém

Není známo: Erythema multiforme, otok jazyka, otok obličeje, otok rtů, otok očních víček, angioedém, kopřivka, erythema nodosum, papulózní exantém, prurigo, pruritus, toxická kožní erupce, poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

### Poruchy imunitního systému

Není známo: Anafylaktický šok

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## 4.9 Předávkování

Nejsou známy žádné specifické symptomy předávkování.

U dospělých neměly jednorázové dávky nad 2 g (ekvivalentní 20násobku terapeutické dávky) žádné škodlivé účinky.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná antidiarrhoika, ATC kód: A07XA04

Racekadotril je proléčivo, které musí být hydrolyzováno na aktivní metabolit thiorfan. Thiorfan je inhibítorem enkefalinázy, peptidázy buněčné membrány nacházející se v různých tkáních, významně v epitelu tenkého střeva. Tento enzym přispívá jak k hydrolýze exogenních peptidů, tak ke štěpení endogenních peptidů, například enkefalinů. Racekadotril chrání enkefaliny před enzymatickou degradací (která je u akutního průjmu zvýšená), a tak prodlužuje jejich účinek na enkefalinergních synapsích v tenkém střevě a snižuje hypersekreci bez ovlivnění bazální sekrece.

Racekadotril je léčivá látka, která působí antisekřečně výlučně ve střevě. Snižuje intestinální hypersekreci vody a elektrolytů vyvolanou cholericým toxinem nebo zánětem a nemá vliv na bazální sekreční aktivitu. Potenciací působení enkefalinů na delta-opioidních receptorech vyvolává rychlý protiprůjmový účinek bez modifikace intestinálního tranzitu.

Racekadotril nevyvolává abdominální distenzi ani zvýšenou tenzi břišní stěny. Během klinického vývoje byla incidence sekundární zácpy u pacientů léčených racekadotrilem srovnatelná s pacienty, kteří dostávali placebo. Po perorálním podání má racekadotril výhradně periferní aktivitu, bez účinků na centrální nervový systém.

Randomizovaná, překřížená studie ukázala, že racekadotril 100 mg podávaný v terapeutické dávce (1 tobolka) nebo v supratherapeutické dávce (4 tobolky) nevyvolal u 56 zdravých dobrovolníků prodloužení QT/QTc (na rozdíl od moxifloxacinu, který byl použit jako pozitivní kontrola).

Ve velké multinacionální, multicentrické studii prováděné u pacientů s akutním průjmem bylo zjištěno, že racekadotril působící proti sekreci a loperamid působící proti motilitě jsou stejně účinnými co do nástupu účinku, snížení frekvence stolice a trvání průjmu. Racekadotril byl však spojen s významně menším výskytem zácpy než loperamid a rychleji upravoval abdominální distenzi a bolest. Hodnocení známek a symptomů spojených s průjmem ukázalo, že střední doba trvání abdominální distenze byla u racekadotrilu významně kratší. Abdominální distenze se kromě toho do konce studie zhoršila u většího podílu pacientů dostávajících loperamid, zatímco větší počet pacientů léčených loperamidem na konci studie uváděl přetrvávající přítomnost bolesti břicha. Nežádoucí příhody se během léčby vyskytly u významně menšího počtu pacientů ve skupině racekadotrilu v porovnání se skupinou loperamidu.

V další randomizované, dvojité zaslepené studii s aktivním komparátorem prováděné u pacientů s akutním průjmem bylo také zjištěno, že racekadotril a loperamid jsou stejně účinnými co do nástupu účinku, snížení frekvence stolice a trvání průjmu.

Podle přehledu klinických studií s racekadotrilem byly celková snášenlivost a bezpečnostní profil racekadotrilu považovány za příznivější než celková snášenlivost a bezpečnostní profil loperamidu.

Podle multicentrické, randomizované, z hlediska zkoušejícího zaslepené studie s paralelními skupinami měl racekadotril v porovnání se *Saccharomyces boulardii* u dospělých ekvivalentní bezpečnostní profil a rychlejší nástup účinku i kratší dobu trvání průjmu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Racekadotril se po perorálním podání rychle vstřebává.

Biologická dostupnost racekadotrilu není potravou změněna, ale maximální aktivita je asi o 1½ hodiny opožděna.

### Distribuce

Po perorálním podání racekadotrilu značeného <sup>14</sup>C zdravým subjektům byly koncentrace racekadotrilu v plasmě více než 200krát vyšší než v krvinkách a 3krát vyšší než v celé krvi. Léčivo se tudíž nijak významně na krvinky nevážalo. Distribuce radioaktivity v ostatních tkáních byla středně velká, jak ukazuje průměrný zdánlivý distribuční objem v plasmě 66,4 kg.

Devadesát procent aktivního metabolitu racekadotrilu, thiorfanu [(RS)-N-(1-oxo-2(merkaptomethyl)-3-fenylpropyl)glycin], se váže na plasmatické proteiny, zvláště na albumin.

Farmakokinetické vlastnosti racekadotrilu se při opakovaném podání nemění.

### Biotransformace

Poločas racekadotrilu, měřený inhibicí enkefalinázy v plasmě, je asi 3 hodiny.

Racekadotril se rychle hydrolyzuje na svůj aktivní metabolit thiorfan, který se naopak transformuje na inaktivní metabolity, identifikované jako S-methylthiorfan sulfoxid, S-methylthiorfan, 2-methansufinylmethyl propionová kyselina a 2-methylsulfanylmetyl propionová kyselina. Každý z těchto metabolitů přesahuje 10 % systémové expozice původnímu léčivu. Další menší metabolity byly také detekovány a kvantifikovány v moči a stolici.

### Vztah farmakokinetiky a farmakodynamiky

Doba trvání a rozsah účinku racekadotrilu jsou závislé na dávce. Aktivita enkefalinázy v plasmě je během prvních 30 minut po podání významně inhibována. Maximální inhibice enkefalinázy v plasmě je dosaženo po asi 2 hodinách a odpovídá 75% inhibici po dávce 100 mg. Inhibice enkefalinázy v plasmě u této dávky trvá asi 8 hodin.

Opakované podání racekadotrilu nevede ke kumulaci.

Údaje *in vitro* ukazují, že racekadotril/thiorfan a čtyři hlavní inaktivní metabolity neinhibují hlavní isoformy CYP (3A4, 2D6, 2C9, 1A2 a 2C19) v rozsahu, který by byl klinicky významný. Údaje *in vitro* ukazují, že racekadotril/thiorfan a čtyři hlavní inaktivní metabolity neindukují podskupiny CYP 3A nebo 1A, isoformy CYP 2A6, 2B6, 2C9/2C19 nebo 2E1 nebo enzymy UGT v rozsahu, který by byl klinicky významný.

Racekadotril nemění vazbu na bílkoviny u léčivých látek silně se vážících na bílkoviny, např. tolbutamid, warfarin, kyseliny niflumové, digoxinu nebo fenytoinu.

### Eliminace

Racekadotril se eliminuje ve formě aktivních i neaktivních metabolitů. Eliminace probíhá hlavně ledvinami (81,4 %) a v mnohem menším rozsahu stolicí (asi 8 %). Vylučování plicemi není významné (< 1 % dávky).

### Pediatric:

Farmakokinetické výsledky se v pediatrické populaci podobají výsledkům populace dospělé; C<sub>max</sub> se dosahuje za 2 hodiny 30 min po podání. Po násobných dávkách podávaných každých 8 hodin po dobu 7 dnů nedochází ke kumulaci.

### Starší pacienti

U 7 zdravých starších subjektů byly hodnoceny jednotlivé perorální dávky 100 mg racekadotrilu. Hodnoty  $t_{max}$  (90 min), maximální inhibice NEP (73 %) a AUC (155 arbitrárních jednotek) byly srovnatelné s hodnotami u mladších dospělých. Typ srovnávání (přímé nebo historické) nebyl uveden.

### Poškození funkce ledvin

Kinetický profil aktivního metabolitu racekadotrilu u pacientů s těžkým poškozením renálních funkcí (clearance kreatininu 11-39 ml/min) ukázal nižší  $C_{max}$  (-49 %) a vyšší AUC (+16 %) a  $T_{1/2}$  než u zdravých dobrovolníků (clearance kreatininu >70 ml/min).

### Poškození funkce jater

U pacientů se selháním jater (cirhóza stupně B podle Childovy-Pughovy klasifikace) měl kinetický profil aktivního metabolitu racekadotrilu ve srovnání se zdravými subjekty podobný  $T_{max}$  a  $T_{1/2}$  a nižší  $C_{max}$  (-65 %) a AUC (-29 %).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie chronické toxicity prováděné po dobu 4 týdnů u opic a psů (období odpovídající trvání léčby u člověka) neukázaly žádné účinky při dávkách až 1 250 mg/kg/den u opic a 200 mg/kg/den u psů, což odpovídá bezpečnostnímu rozmezí 625 a 62 ve vztahu k dávce u člověka. U myší, které krátkodobě (až 1 měsíc) dostávaly racekadotril, nebyla pozorována žádná imunotoxicita. U opic vedlo delší období (1 rok) podávání racekadotrilu v dávce 500 mg/kg/den ke generalizovaným infekcím a snížené protilátkové odpovědi, zatímco aplikace dávky 120 mg/kg/den nevedla k infekci či imunosupresi. U psů, kteří dostávali 200 mg/kg/den po dobu 26 týdnů, byly ovlivněny některé parametry infekce/imunity. Klinická relevance je neznámá (viz bod 4.8).

Ve standardních testech *in vitro* a *in vivo* nebyly zjištěny mutagenní ani klastogenní účinky racekadotrilu.

Testování karcinogenity nebylo u racekadotrilu prováděno, protože léčivo je určeno jen pro krátkodobou léčbu.

Ve studiích reprodukční a vývojové toxicity (zahrnující studie fertility a časného embryonálního vývoje, pre- a postnatálního vývoje (včetně mateřské funkce) a embryofetálního vývoje) racekadotril neprokázal žádné neobvyklé či abnormální účinky.

Jiné preklinické účinky (například závažná – s největší pravděpodobností aplastická – anémie, zvýšená diuréza, ketonurie a průjem) byly pozorovány pouze za expozic, které dostatečně převyšovaly maximální expozici člověka. Jejich klinická relevance není známa.

Jiné farmakologické studie bezpečnosti neprokázaly škodlivé účinky racekadotrilu na centrální nervový systém nebo na kardiovaskulární nebo respirační funkci.

U zvířat racekadotril zvýšil účinek butyhyoscinu na intestinální tranzit i antikonvulzivní účinek fenytoinu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolek

Monohydrát laktózy (Ph. Eur.)  
Předbobtnalý škrob (Ph. Eur.) (kukuřičný)  
Magnesium-stearát (Ph. Eur.) (rostlinného původu)  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (Ph. Eur.)

#### Tobolka

Žlutý oxid železitý (E172)  
Oxid titaničitý (E171)  
Želatina (hovězího původu)

#### Tisková barva

Černý oxid železitý (E172)  
Hydroxid draselný (E525)  
Propylenglykol (E1520)  
Šelak

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Průhledné blistry PVC-PVDC/hliník

Balení obsahuje 10 nebo 20 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Opella Healthcare Czech s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

49/1018/16-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. 2. 2020

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

27. 5. 2024