

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RACIBUM 100 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 100 mg racekadotrilu.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tobolka obsahuje 41 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Neprůhledné žluté tobolky, velikosti 2, obsahující bílý nebo téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

RACIBUM je indikován k symptomatické léčbě akutního průjmu u dospělých v případech, kdy kauzální léčba není možná.

Je-li kauzální léčba možná, může být racekadotril podáván jako doplňková léčba.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pouze pro dospělé:

Úvodní dávka je jedna tobolka podávaná bez ohledu na denní dobu. Potom jedna tobolka třikrát denně, pokud možno před hlavními jídly.

Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud nemá pacient dvě normální stolice.

Léčba nemá přesáhnout 7 dní.

Zvláštní populace:

Starší pacienti: úprava dávkování u starších lidí není nezbytná (viz bod 5.2).

U pacientů s jaterním nebo renálním onemocněním je třeba postupovat opatrně.

Pediatrická populace:

RACIBUM není určen k použití u pediatrické populace.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Podávání racekadotrilu nemá vliv na obvyklé rehydratační režimy.

Přítomnost krvavé nebo hnisavé stolice a horečka mohou ukazovat na přítomnost invazivních bakterií jako příčinu průjmu nebo na přítomnost jiného závažného onemocnění.

Racekadotril nebyl zkoušen u průjmů vyvolaných antibiotiky, a proto v těchto případech nemá být podáván.

Léčba chronického průjmu tímto přípravkem nebyla dostatečně studována. Údaje u pacientů s renálním nebo hepatálním poškozením jsou omezené. Tito pacienti mají být léčeni opatrně (viz bod 5.2).

U pacientů s dlouhotrvajícím zvracením je možná snížená dostupnost léku.

Upozornění

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

Při užívání tohoto přípravku byl hlášen výskyt kožních reakcí. Ve většině případů jsou tyto reakce mírné a nevyžadují léčbu, avšak v některých případech mohou být i závažné, dokonce i život ohrožující. Spojitost s racekadotrilem nemůže být zcela vyloučena. Při výskytu závažných kožních reakcí musí být léčba okamžitě ukončena.

U pacientů léčených racekadotrilem byla hlášena hypersenzitivita/angioneurotický edém. Tyto reakce se mohou vyskytnout kdykoli v průběhu léčby.

Může se objevit angioedém obličeje, končetin, rtů a sliznic.

Pokud se vyskytne angioedém spojený s obstrukcí horních cest dýchacích, například jazyka, hlasivkové štěrbině a/nebo hrtanu, má být okamžitě zahájena nouzová terapie.

Podávání racekadotrilu má být přerušeno a pacient má být pod pečlivým lékařským dohledem včetně odpovídajícího sledování, které má trvat až do úplného a trvalého vymizení příznaků.

Pacienti mající v anamnéze angioedém, který nesouvisel s léčbou racekadotrilem, mohou být ve zvýšeném riziku výskytu angioedému.

Souběžné užití racekadotrilu s ACE inhibitory může zvyšovat riziko angioedému (viz bod 4.5). Před zahájením léčby racekadotrilem u pacientů užívajících ACE inhibitory je třeba pečlivého hodnocení přínosů a rizik léčby.

Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR):

V souvislosti s léčbou racekadotrilem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) včetně 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 DRESS, je třeba racekadotril okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu. Pokud se u pacienta při užívání racekadotrilu rozvinul DRESS, nesmí být u takového pacienta léčba racekadotrilem v žádném případě znovu zahájena.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce racekadotrilu s ACE inhibitory

Souběžné užití racekadotrilu s ACE inhibitory (např. kaptoprilem, enalaprilem, lisinoprilem, perindoprilem, ramiprilem) může zvyšovat riziko angioedému (viz bod 4.4).

Souběžná léčba racekadotrilem a loperamidem nebo nifuroxazidem nemá vliv na kinetiku racekadotrilu u lidí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Adekvátní údaje o podávání racekadotrilu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, fertilitu, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Protože však nejsou k dispozici specifické klinické studie, neměl by být racekadotril těhotným ženám podáván.

Kojení:

Pro nedostatek informací o vylučování racekadotrilu do mateřského mléka u lidí by neměl být tento léčivý přípravek podáván kojícím ženám.

Fertilita: Studie fertility prováděné s racekadotrilem na potkanech neprokázaly žádný vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Data z klinických studií sledujících akutní průjem jsou k dispozici u 2 193 dospělých pacientů léčených racekadotrilem a 282 pacientů, kteří dostávali placebo.

Následující nežádoucí účinky se vyskytly častěji při použití racekadotrilu než placebo nebo byly hlášeny z postmarketingového sledování. Frekvence nežádoucích účinků je definována následujícími termíny: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému:

Není známo: anafylaktický šok

Poruchy nervového systému:

Časté: bolest hlavy.

Poruchy kůže a podkožní tkáně: (viz bod 4.4)

Méně časté: vyrážka, erytém.

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

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).

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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování. U dospělých byly podány jednotlivé dávky vyšší než 2 g, což je dávka 20krát vyšší než terapeutická dávka. Škodlivé účinky nebyly popsány.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná antidiaroeika.

ATC kód: A07XA04

Mechanismus účinku

Racekadotril je proléčivo, které musí být hydrolyzováno na aktivní metabolit thiorphan, který je inhibitorem 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, jako jsou enkefaliny.

Racekadotril chrání enkefaliny před enzymatickou degradací, čímž prodlužuje jejich účinek na enkefalinergních synapsích v tenkém střevě a snižuje hypersekreci.

Racekadotril je léčivá látka, která působí antisekrečně výlučně ve střevě. Snižuje intestinální hypersekreci vody a elektrolytů vyvolanou cholerickým toxinem nebo zánětem a nemá vliv na bazální

sekreční aktivitu. Racekadotril má rychlý protiprůjmový účinek, bez ovlivnění délky střevního tranzitu. Racekadotril nevyvolává abdominální distenzi. Během klinického vývoje působil racekadotril sekundární zácpu v rozsahu srovnatelném s placebem.

Farmakodynamické účinky

Při perorálním podání je jeho aktivita výlučně periferní, bez účinků na centrální nervový systém.

Klinická účinnost a bezpečnost

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Racekadotril se po perorálním podání rychle vstřebává.

Biologická dostupnost racekadotrilu není potravou ovlivněna, ale vrcholový účinek je asi o hodinu a půl opožděn.

Distribuce

Po perorálním podání racekadotrilu značeného ¹⁴C zdravým dobrovolníkům byla koncentrace racekadotrilu v plazmě více než 200krát vyšší než v krevních buňkách a 3krát vyšší než celkově v krvi. Z toho lze odvodit, že léčivo se nijak významně neváže na krevní buňky.

Distribuce značeného uhlíku v ostatních tělesných tkáních byla nevelká, jak ukazuje průměrný pozorovaný distribuční objem v plazmě 66,4 kg.

Devadesát procent aktivního metabolitu racekadotrilu, thiorphanu = (RS)-N-(1-oxo-2(mercaptomethyl)-3-phenylpropyl) glycinu, se váže na plazmatické proteiny, zvláště na albumin. Délka a rozsah účinku racekadotrilu závisí na dávce. Doba k dosažení vrcholové inhibice enkefalinázy v plazmě je asi 2 hodiny a odpovídá 75% inhibici při dávce 100 mg. Trvání plazmatické inhibice enkefalinázy při dávce 100 mg je asi 8 hodin.

Biotransformace

Biologický poločas racekadotrilu, měřený inhibicí enkefalinázy v plazmě, je asi 3 hodiny. Racekadotril je rychle hydrolyzován na thiorphan (RS)-N-(1-oxo-2(mercaptomethyl)-3-phenylpropyl) glycin, aktivní metabolit, který je postupně přeměňován na inaktivní metabolity, identifikované jako sulfoxid S-methylthiorphanu, S-methyl thiorphan, 2-methanesufinylmethyl propionová kyselina a 2-methylsulfanylmethyl propionová kyselina, které tvořily více než 10 % systémové expozice mateřské látky.

Další vedlejší metabolity byly také zachyceny a změřeny v moči a stolici.

Opakované podávání racekadotrilu nezpůsobuje v těle kumulaci.

In vitro data ukazují, že racekadotril/thiorphan a jeho čtyři hlavní inaktivní metabolity neinhibují hlavní izoformy enzymu CYP 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 a 2C19 v rozsahu, který by byl klinicky významný.

In vitro data ukazují, že racekadotril/thiorphan a jeho čtyři hlavní inaktivní metabolity neindukují izoformy enzymu CYP (3A4, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, 1A skupinu, 2E1) a UGT konjugující enzymy v rozsahu, který by byl klinicky významný.

Racekadotril neovlivňuje vazbu na bílkoviny u léčivých látek silně se vážících na bílkoviny, jako je tolbutamid, warfarin, kyselina niflumová, digoxin nebo fenytoin.

U pacientů se selháním jater (cirhóza, stupeň B klasifikace podle Child-Pugha) ve srovnání se zdravými dobrovolníky projevoval kinetický profil aktivního metabolitu racekadotrilu podobný T_{max} a T_{1/2} a menší C_{max} (-65 %) a AUC (-29 %).

U pacientů s těžkým renálním selháním (clearance kreatininu 11-39 ml/min) ve srovnání se zdravými dobrovolníky (clearance kreatininu >70 ml/min) ukazoval kinetický profil aktivního metabolitu racekadotrilu menší C_{max} (-49 %) a větší AUC (+16 %) a T_{1/2}.

U pediatrické populace jsou farmakokinetické výsledky podobné jako u dospělé populace. C_{max} je dosažena za 2 hodiny 30 minut po podání. Po podávání vícečetných dávek každých 8 hodin po dobu 7 dní nebyla pozorována kumulace.

Eliminace

Racekadotril je vylučován v podobě aktivních a neaktivních metabolitů. Eliminace probíhá zejména ledvinami (81,4 %) a v mnohem menším rozsahu stolicí (okolo 8 %). Vylučování plícemi není významné (méně než 1 % dávky).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Chronické 4týdenní studie toxicity u opic a psů, které odpovídaly délce léčby u člověka, neukázaly žádný účinek v dávkách až 1250 mg/kg/den u opic a 200 mg/kg u psů, což odpovídá bezpečnostnímu rozmezí 625 a 62 (oproti člověku). Racekadotril nebyl imunotoxický u myši, které dostávaly toto léčivo po dobu až 1 měsíce. Delší expozice (1 rok) u opic ukázala celkové infekce a sníženou protilátkovou odpověď na vakcinaci při dávce 500 mg/kg/den a žádné infekce nebo potlačení imunity při dávce 120 mg/kg/den. Podobně u psů, kteří dostávali 200 mg/kg/den po 26 týdnů, byly některé parametry infekcí/imunity ovlivněny. Klinický význam je neznámý, viz bod 4.8.

Ve standardních in vitro i in vivo testech nebyl nalezen mutagenní nebo klastogenní účinek racekadotrilu.

Testy karcinogenity nebyly s racekadotrilem prováděny, protože toto léčivo je určeno pro krátkodobou léčbu.

Studie reprodukční a vývojové toxicity (fertilita a časný embryonální vývoj, prenatální a postnatální vývoj včetně mateřských funkcí, embryo-fetální vývojové studie) neprokázaly žádné zvláštní účinky racekadotrilu.

Ostatní preklinické účinky (např. těžká, nejpravděpodobněji aplastická anemie, zvýšená diuréza, ketonurie, průjem) byly pozorovány jen při dávkách považovaných za dostatečně převyšující maximální expozice u lidí. Jejich klinický význam je neznámý.

Ostatní farmakologické studie bezpečnosti neprokázaly žádné škodlivé účinky racekadotrilu na centrální nervový systém, kardiovaskulární systém ani na respirační funkce.

U zvířat racekadotril posiloval účinky butylhyoscinu na průchod střevem a antikonvulzivní účinky fenytoinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Prášek

Monohydrát laktosy

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Magnesium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Tobolka

Žlutý oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatína

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5. Druh obalu a obsah balení

PVC-PVDC/Aluminium blister.
Balení obsahuje 6 a 10 tobolek.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Rivopharm Ltd.
5th Floor, Block A, The Atrium Blackthorn Road
Sandyford, Dublin 18
Irsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

49/686/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 3. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 8. 2025