

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ENDITRIL 100 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg racekadotrilu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tvrdá kapsula obsahuje 41 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Tvrdá kapsula veľkosti č. 2 žltej (slonovinovej) farby, na vrchnáku s čiernou potlačou s vytlačeným názvom „Racecadotril“. Kapsula obsahuje biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ENDITRIL je indikovaný na symptomatickú liečbu akútnej hnačky u dospelých od 18 rokov v prípadoch, keď nie je možná kauzálna liečba.

Ak je kauzálna liečba možná, racekadotril sa môže podávať ako prídavná liečba.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

1 kapsula 3-krát denne, prednostne pred hlavnými jedlami. Prvý deň liečby sa má užiť jedna ďalšia kapsula s prvou dávkou, kedykoľvek počas dňa.

Prvý deň nemá celková denná dávka prekročiť 4 kapsuly (400 mg). V nasledujúcich dňoch nemá celková denná dávka prekročiť 3 kapsuly (300 mg).

Liečba má pokračovať tak dlho, pokým pacient nemá 2 normálne stolice. Dĺžka liečby nemá prekročiť 3 dni.

Ak sa príznaky počas prvých 2 dní od začiatku liečby zhoršia alebo nezlepšia, je potrebné vyhľadať lekára.

Dlhodobá liečba racekadotrilom sa neodporúča.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ENDITRILu u detí a dospievajúcich od 0 do 17 rokov nebola stanovená. Pre podávanie dojčatám, deťom a dospievajúcim sú k dispozícii vhodnejšie liekové formy a sily racekadotrilu.

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Porucha funkcie obličiek a pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Opatrenia pri používaní

Pri užívaní ENDITRILu sa nemenia zvyčajné rehydratačné režimy.

Lekársku pomoc je potrebné vyhľadať v prípadoch, ak:

- je hnačka spojená s horúčkou a/alebo krvavými alebo hnisavými stolicami, keďže to môže poukazovať na prítomnosť invazívnych baktérií alebo iných závažných ochorení,
- je hnačka spojená s užívaním antibiotík (pseudomembranózna kolitída).

Pacienti s ulceróznou kolitídou by nemali liečiť akútnu epizódu hnačky bez konzultácie s lekárom.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sú k dispozícii obmedzené údaje. Títo pacienti si vyžadujú osobitnú starostlivosť a majú byť liečení iba pod dohľadom lekára (pozri časť 5.2).

Dostupnosť liečiva môže byť u pacientov s pretrvávajúcim vracaním znížená.

V prípade chronickej hnačky je potrebné poradiť sa s lekárom.

U pacientov liečených racekadotrilom boli hlásené hypersenzitivita/angioneurotický edém, ktoré sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby.

Môže sa objaviť angioedém tváre, končatín, pier, slizníc.

Ak je angioedém spojený s obštrukciou horných dýchacích ciest, napr. jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana, je potrebné bezodkladne poskytnúť nevyhnutnú liečbu.

Užívanie ENDITRILu je potrebné ukončiť a pacient musí byť pod prísnyim lekárskeym dohľadom. Musí sa začať vhodné monitorovanie, ktoré musí pokračovať až do úplného a trvalého vymiznutia príznakov.

Riziko angioedému môže byť zvýšené u pacientov, ktorí majú v anamnéze angioedém nesúvisiaci s liečbou racekadotrilom.

Súbežné užívanie racekadotrilu a ACE inhibítorov môže zvýšiť riziko vzniku angioedému (pozri časť 4.5). U pacientov liečených ACE inhibítormi je preto potrebné pred začiatkom liečby racekadotrilom dôkladne zhodnotiť pomer prínosu a rizika.

Upozornenia

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs)

V súvislosti s liečbou racekadotrilom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN), exfoliatívnej dermatitídy a liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pacientov je potrebné informovať o prejavoch a príznakoch a pozorne ich sledovať z hľadiska kožných reakcií. Ak prejavy a príznaky naznačujú výskyt SCARs (napr.

progresívna kožná vyrážka často spojená s tvorbou pľuzgierov alebo léziami na sliznici) alebo sa objavia iné príznaky precitlivenosti, liečba racekadotrilom sa má okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba. V závažných prípadoch sa odporúča okamžite kontaktovať lekára.

Ak sa u pacientov pri použití racekadotrilu vyvinuli závažné kožné reakcie, liečba racekadotrilom sa u týchto pacientov už nikdy nesmie znova začínať.

Tento liek obsahuje laktózu

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užívanie racekadotrilu a ACE inhibítorov (napr. kaptoprilu, enalaprilu, lizinoprilu, perindoprilu, ramiprilu) môže zvýšiť riziko vzniku angioedému (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní racekadotrilu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame ani nepriame škodlivé účinky týkajúce sa gravidity, fertility, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja (pozri časť 5.3).

Gravidita

Vzhľadom k tomu, že nie sú k dispozícii žiadne špecifické klinické údaje, tehotné ženy nemajú užívať ENDITRIL.

Dojčenie

O vylučovaní racekadotrilu do materského mlieka nie sú k dispozícii dostatočné informácie, preto sa ENDITRIL počas dojčenia nemá užívať.

Fertilita

V štúdiách fertility s racekadotrilom na potkanoch neboli pozorované žiadne účinky na plodnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ENDITRIL nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu:

V súvislosti s liečbou racekadotrilom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4).

Údaje z klinických štúdií u pacientov s akútnou hnačkou sú dostupné od 2193 dospelých pacientov liečených racekadotrilom a 282 pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

Nasledovné nižšie uvedené nežiaduce účinky sa vyskytli častejšie u racekadotrilu ako u placeba, alebo boli hlásené po uvedení lieku na trh. Frekvencia nežiaducich účinkov je definovaná podľa nasledovnej klasifikácie:

Veľmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Menej časté	$\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
Zriedkavé	$\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$

Veľmi zriedkavé	< 1/10 000
Neznáme	nie je možné odhadnúť z dostupných údajov

Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy

Poruchy kože a podkožného tkaniva (pozri časť 4.4)

Menej časté: vyrážka, erytém

Neznáme: multiformný erytém, opuch jazyka, opuch tváre, opuch pier, opuch očných viečok, angioedém, žihľavka, nodózný erytém, papulózná vyrážka, prurigo, pruritus, toxická kožná vyrážka, lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS).

Poruchy imunitného systému:

Neznáme: anafylaktický šok

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú známe žiadne špecifické symptómy predávkovania.

U dospelých nemali jednorazové dávky nad 2 g (ekvivalentné 20-násobku terapeutической dávky) žiadne škodlivé účinky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antidiaroidá

ATC kód: A07XA04

Racekadotril je prekursor, ktorý je hydrolyzovaný na svoj aktívny metabolit tiorfán. Tiorfán je inhibítorom enkefalinázy, peptidázy bunkovej membrány nachádzajúcej sa v rôznych tkanivách, predovšetkým v epiteli tenkého čreva. Tento enzým prispieva k hydrolýze exogénnych peptidov, ako aj k štiepeniu endogénnych peptidov, ako sú enkefalíny. Racekadotril chráni enkefalíny pred enzymatickou degradáciou (ktorá je pri akútnej hnačke zvýšená), čím predlžuje ich účinok na enkefalinergických synapsách v tenkom čreve a znižuje hypersekréciu bez ovplyvnenia bazálnej sekrécie.

Racekadotril je liečivo, ktoré pôsobí antisekrečne výhradne v čreve. Znižuje črevnú hypersekréciu vody a elektrolytov, vyvolanú toxínmi cholery alebo zápalom, a neovplyvňuje bazálnu sekrečnú aktivitu. Potenciáciou pôsobenia enkefalínov na delta-opioidných receptoroch vyvoláva rýchly protihnačkový účinok bez modifikácie intestinálneho tranzitu.

Racekadotril nespôsobuje abdominálnu distenziu, ani zvýšené napätie brušnej steny. Počas klinického vývoja bola incidencia sekundárnej zápchy u pacientov liečených racekadotrilom porovnateľná s pacientmi užívajúcimi placebo. Po perorálnom podaní má racekadotril výlučne periférnu aktivitu bez účinku na centrálny nervový systém.

Randomizovaná skrížená štúdia u 56 zdravých dobrovoľníkov preukázala, že racekadotril 100 mg kapsuly podávané v terapeutической dávke (1 kapsula) alebo v supratherapeutickej dávke (4 kapsuly), nenavodil predĺžený QT/QTc interval (na rozdiel od moxifloxacinu, ktorý sa použil ako pozitívna kontrola).

Vo veľkej multinárodnej multicentrickej štúdii vykonanej u pacientov s akútnou hnačkou sa zistilo, že racekadotril pôsobiaci proti sekrécii a loperamid pôsobiaci proti motilite, sú rovnako účinné, čo sa týka nástupu účinku, zníženia frekvencie stolice a trvania hnačky. Racekadotril bol však spojený s významne menším výskytom zápchy ako loperamid a rýchlejšie upravoval abdominálnu distenziu a bolesť. Hodnotenie prejavov a symptómov súvisiacich s hnačkou preukázalo, že stredná doba trvania abdominálnej distenzie bola pri racekadotriľe výrazne kratšia. Abdominálna distenzia sa okrem toho do konca štúdie zhoršila u väčšieho podielu pacientov dostávajúcich loperamid, zatiaľ čo väčší počet pacientov liečených loperamidom uvádzal ku koncu štúdie pretrvávajúcu prítomnosť bolesti brucha. Nežiaduce reakcie počas liečby zaznamenalo výrazne menej pacientov v skupine liečenej racekadotrilom v porovnaní so skupinou pacientov liečenou loperamidom.

Aj v ďalších randomizovaných dvojito zaslepených štúdiách s aktívnym komparátorom vykonaných u pacientov s akútnou hnačkou sa zistilo, že racekadotril a loperamid sú rovnako účinné, čo sa týka nástupu účinku, zníženia frekvencie stolice a trvania hnačky.

Podľa prehľadu klinických štúdií s racekadotrilom boli celková znášateľnosť a bezpečnostný profil racekadotrilu považované za priaznivejšie ako celková znášateľnosť a bezpečnostný profil loperamidu.

Podľa multicentrickej randomizovanej, z hľadiska skúšajúceho zaslepenej štúdie, s paralelnými skupinami mal racekadotril v porovnaní so *Saccharomyces boulardi* u dospelých ekvivalentný bezpečnostný profil a vykazoval rýchlejší nástup účinku i kratšiu dobu trvania hnačky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Racekadotril sa po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva.

Biologická dostupnosť racekadotrilu nie je ovplyvnená potravou, ale maximálny účinok je oneskorený približne o 1 a pol hodiny.

Distribúcia

Po perorálnom podaní racekadotrilu označeného ¹⁴C zdravým dobrovoľníkom boli koncentrácie racekadotrilu v plazme viac ako 200-násobne vyššie ako v krvinkách a 3-násobne vyššie ako v celkovej krvi. Liečivo sa preto na krvinky vo významnejšej miere neviazalo. Distribúcia rádioaktívneho uhlíka v ostatných tkanivách bola stredne závažná, ako naznačuje aj priemerný zdanlivý distribučný objem v plazme 66,4 kg.

90 % aktívneho metabolitu racekadotrilu, tiorfánu [(RS)-N-(1-oxo-2-(merkaptometyl)-3-fenyl-propyl)glycínu], sa viaže na plazmatické proteíny, predovšetkým na albumín.

Farmakokinetické vlastnosti racekadotrilu sa pri opakovanom podávaní nemenia.

Biotransformácia

Biologický polčas racekadotrilu, meraný inhibíciou enkefalinázy v plazme, je asi 3 hodiny.

Racekadotril sa rýchlo hydrolyzuje na svoj aktívny metabolit tiorfán, ktorý sa vzápätí transformuje na inaktívne metabolity, identifikované ako sulfoxid S-metyltiorfánu, S-metyltiorfán, 2-metánsulfinylmetyl propiónová kyselina a 2-metylsulfanylmetyl propiónová kyselina. Každý z týchto metabolitov presahuje 10 % systémovej expozície pôvodnému liečivu. Ďalšie minoritné metabolity boli detegované a kvantifikované aj v moči a v stolici.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Doba trvania a rozsah účinku racekadotrilu závisí od dávky. Aktivita enkefalinázy v plazme je počas prvých 30 minút po podaní lieku výrazne inhibovaná. Maximálna inhibícia aktivity enkefalinázy v plazme sa dosiahne približne po 2 hodinách a zodpovedá 75 % inhibícii po dávke 100 mg. Inhibícia enkefalinázy v plazme pri tejto dávke trvá približne 8 hodín.

Opakované podávanie racekadotrilu nevedie ku kumulácii.

Údaje *in vitro* ukazujú, že racekadotril/tiorfán a štyri hlavné inaktívne metabolity neinhibujú hlavné izoformy CYP (3A4, 2D6, 2C9, 1A2 a 2C19) v rozsahu, ktorý by bol klinicky významný. Údaje *in vitro* ukazujú, že racekadotril/tiorfán a štyri hlavné inaktívne metabolity neindukujú podskupiny CYP 3A alebo 1A, izoformy CYP 2A6, 2B6, 2C9/2C19 alebo 2E1 alebo enzýmy UGT v rozsahu, ktorý by bol klinicky významný.

Racekadotril nemení väzbu na bielkoviny u liečiv so silnou väzbou na bielkoviny, napr. tolbutamidu, warfarínu, kyseliny niflumovej, digoxínu alebo fenytoínu.

Eliminácia

Racekadotril sa eliminuje vo forme aktívnych aj inaktívnych metabolitov. Eliminácia prebieha najmä obličkami (81,4 %) a v oveľa menšom rozsahu stolicou (asi 8 %). Vylučovanie pľúcami nie je významné (< 1% dávky).

Pediatrická populácia

Farmakokinetické výsledky v pediatrickej populácii sa podobajú výsledkom u dospelých populácie; C_{max} sa dosahuje za 2 hodiny a 30 minút po podaní. Po viacnásobných dávkach podávaných každých 8 hodín po dobu 7 dní nedochádza ku kumulácii.

Starší pacienti

Jednorazové perorálne dávky 100 mg racekadotrilu boli hodnotené u 7 zdravých starších dobrovoľníkov. Hodnoty T_{max} (90 min), maximálna inhibícia NEP (73 %) a AUC (155 arbitrárnych jednotiek) boli porovnateľné s hodnotami u mladších dospelých. Typ porovnávania (priame alebo historické) nebol uvedený.

Porucha funkcie obličiek

Kinetický profil aktívneho metabolitu racekadotrilu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 11 – 39 ml/min) preukázal nižšiu C_{max} (-49 %) a vyššiu AUC (+16%) a $T_{1/2}$ ako u zdravých dobrovoľníkov (klírens kreatinínu > 70 ml/min).

Porucha funkcie pečene

Kinetický profil aktívneho metabolitu racekadotrilu u pacientov so zlyhávaním pečene (klasifikácia cirhózy podľa Childa-Pugha stupeň B) preukázal podobný T_{max} a $T_{1/2}$ a nižšiu C_{max} (-65%) a AUC (-29%) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie chronickej toxicity vykonané na opiciach a psoch počas 4 týždňov (obdobie, ktoré zodpovedá dĺžke liečby u človeka) nepreukázali žiadne účinky pri dávkach až do 1250 mg/kg/deň u opíc a 200 mg/kg/deň u psov, čo zodpovedá bezpečnostnému rozpätiu 625 a 62 vo vzťahu k dávke u človeka. U myší, ktoré dostávali racekadotril iba krátkodobo (až 1 mesiac) nebola spozorovaná žiadna imunotoxicita. U opíc s dlhšou expozíciou (1 rok) viedlo podávanie racekadotrilu v dávke 500 mg/kg/deň ku generalizovaným infekciám a zníženej protilátkovej odpovedi, zatiaľ čo podávanie v dávke 120 mg/kg/deň nevedlo k infekcii ani imunosupresii. U psov, ktorí dostávali dávku 200 mg/kg/deň po dobu 26 týždňov, boli niektoré parametre infekcie/imunity ovplyvnené. Klinická relevancia nie je známa (pozri časť 4.8).

V štandardných *in vitro* a *in vivo* testoch neboli zistené mutagénne ani klastogénne účinky racekadotrilu.

Testovanie karcinogenity racekadotrilu nebolo vykonané, keďže je liek určený iba na krátkodobú liečbu.

V štúdiách reprodukčnej a vývojovej toxicity (zahrňujúcich štúdie fertility a skorého embryonálneho vývoja, prenatálneho a postnatálneho vývoja (vrátane materskej funkcie) a embryofetálneho vývoja) racekadotril nepreukázal žiadne neobvyklé či abnormálne účinky.

Iné predklinické účinky (napríklad závažná – s najväčšou pravdepodobnosťou aplastická – anémia, zvýšená diuréza, ketonúria a hnačka) boli spozorované iba pri expozíciách, ktoré dostatočne presahovali maximálnu expozíciu u ľudí. Ich klinická relevancia nie je známa.

Iné farmakologické štúdie bezpečnosti nepreukázali škodlivé účinky racekadotrilu na centrálny nervový systém alebo kardiovaskulárnu alebo respiračnú funkciu.

U zvierat racekadotril zvýšil účinok butylskopolamínu na prechod črevom a antikonvulzívny účinok fenytoínu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

monohydrát laktózy

kukurličný škrob, predželatinovaný

stearát horečnatý (rastlinného pôvodu)

bezvodý koloidný oxid kremičitý

Obal kapsuly

žltý oxid železitý (E172)

oxid titaničitý (E171)

želatína (hovädzieho pôvodu)

Potlač

čierny oxid železitý (E172)

hydroxid draselný (E525)

propylénglykol (E1520)

šelak

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prieľadné PVC/PVDC/Al blistre.

Balenie obsahuje 10 (výdaj lieku nie je viazaný na lekársky predpis) alebo 20 tvrdých kapsúl (výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Opella Healthcare Slovakia s.r.o.
Einsteinova 24
851 01 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

49/0034/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. februára 2020
Dátum posledného predĺženia registrácie: 01. júla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2025