

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hidrasec 100 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 100 mg rasekadotriilia.

Apuaineet: Yksi kapseli sisältää 41 mg laktoosia
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova
Norsunluunvalkoiset kapselit. Koko 2, sisältää valkoista rikinhajuista jauhetta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hidrasecin käyttöaihe on aikuisten akuutin ripulin oireenmukainen hoito, kun taudin syyhyn kohdistuva hoito ei ole mahdollista. Jos taudin syyhyn kohdistuva hoito on mahdollista, voidaan rasekadotriilia annostella täydentävänä hoitona.

4.2 Annostus ja antotapa

Vain aikuisille.
Yksi kapseli milloin tahansa päivän aikana, sen jälkeen yksi kapseli 3 kertaa päivässä mieluiten pääaterioiden yhteydessä. Hoitoa jatketaan, kunnes potilaan uloste on kahdesti konsistenssiltaan normaalia. Hoito saa kestää enintään 7 vuorokautta.

Erityisryhmät:

Vanhukset: Annosta ei tarvitse muuttaa vanhuksilla, ks. Kohta 5.2.

Varovaisuutta on syytä noudattaa potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varotoimet:

Tavanomaista nesteytystä ei pidä muuttaa rasekadotriilin antamisen vuoksi.

Veristen tai märkäisen ulosteiden esiintyminen ja kuume voivat viitata siihen, että ripulin aiheuttaja on invasiivinen bakteeri tai että potilaalla on jokin muu vaikea sairaus.

Rasekadotriilia ei myöskään ole tutkittu antibioottien käyttöön liittyvän ripulin hoidossa, joten sitä ei pidä käyttää näiden sairaustilojen yhteydessä.

Tämän lääkevalmisteen käyttöä kroonisen ripulin hoidossa ei ole tutkittu riittävästi. Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on rajallista tietoa. Näitä potilaita on hoidettava varoen (ks. kohta 5.2).

Pitkäkestoisen oksentelun yhteydessä otettu lääke saattaa poistua elimistöstä ennen kuin se ehtii vaikuttaa.

Varoitus:

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Ihoreaktioita on ilmoitettu tämän tuotteen käytön yhteydessä. Ne ovat useimmiten lieviä eivätkä vaadi hoitoa, mutta joissakin tapauksissa ne voivat olla vakavia, jopa henkeä uhkaavia. Ihoreaktioiden yhteyttä rasekadotriiliin ei ole voitu täysin sulkea pois. Jos ilmenee vakava ihoreaktio, hoito on lopetettava välittömästi.

Rasekadotriilin käyttäjillä on ilmoitettu yliherkkyyttä/angioneuroottista edeemaa. Tämä voi tapahtua milloin hyvänsä hoidon aikana.

Kasvojen, raajojen, huulten ja limakalvojen angioedeemaa voi esiintyä.

Jos angioedeemaan liittyy ylempien ilmäteiden ahtautumista, kuten kielen, ääninelimen ja/tai kurkunpään turpoamista, ensiapu on aloitettava nopeasti.

Rasekadotriilin käyttö on lopetettava ja potilaan on oltava tarkassa lääketieteellisessä valvonnassa, asianmukainen seuranta on aloitettava ja sitä on jatkettava niin kauan, kunnes oireet ovat täysin ja pysyvästi poistuneet.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut muuhun kuin rasekadotriiliin liittyvä angioedeema, voi olla suurentunut angioedeeman riski.

Samanaikainen rasekadotriilin ja ACE:n estäjien käyttö voi suurentaa angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.5). Sen vuoksi huolellinen hyöty-riski- arviointi on tarpeen ennen kuin aloitetaan rasekadotriilihoito potilaille, jotka käyttävät ACE:n estäjiä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rasekadotriilin ja ACE:n estäjien yhteisvaikutus

Samanaikainen rasekadotriilin ja ACE:n estäjien (esim. kaptopriili, enalapriili, lisinopriili, perindopriili, ramipriili) käyttö voi suurentaa angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.4).

Rasekadotriilin ja loperamidin tai nifuroksatsidin yhdistelmähoito ei muuta rasekadotriilin kinetiikkaa ihmisillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys:

Rotilla tehtyjen hedelmällisyystutkimusten perusteella valmisteen ei todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen.

Raskaus:

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja rasekadotriilin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, **hedelmällisyyteen**, alkion / sikiön kehitykseen, synnytykseen tai vastasyntyneen kehitykseen. Koska spesifisiä kliinisiä tutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty, rasekadotriilia ei pidä antaa raskaana oleville naisille.

Imetys:

Koska tietoa rasekadotriilin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole, tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa imettäville naisille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hidrasecilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisistä tutkimuksista on käytettävissä tietoa 2193:sta aikuisesta potilaasta, jotka hoidettiin rasekadotriililla ja 282:sta jotka hoidettiin lumelääkkeellä.

Seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia on esiintynyt useammin rasekadotriilin kuin lumelääkkeen käytön yhteydessä, tai niitä on ilmoitettu esiintyneen valmisteen markkinoilletulon jälkeen. Haittavaikutusten yleisyys on esitetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Hermosto

Yleinen: päänsärky

Iho ja ihonalainen kudokset (ks. kohta 4.4)

Melko harvinainen: ihottuma, eryteema.

Tuntematon: erythema multiforme, kielen turvotus, kasvojen turvotus, huulten turvotus, silmäluomien turvotus, angioneuroottinen edeema, urtikaria, kyhmyruusu, näppyläinen ihottuma, prurigo, kutina, toksinen ihottuma.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Aikuisille on annettu yli 2 gramman kerta-annoksia (20-kertainen hoitoannokseen nähden), eikä yliannostusoireita ole ilmennyt.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ripulilääkkeet, ATC-koodi: A07XA04

Rasekadotriili on aihiolääke, joka hydrolysoituu aktiiviseksi metaboliitiksi, tiorfaaniksi, joka on enkefalinaasin estäjä. Enkefalinaasi on solukalvon peptidaasi, jota on useissa eri kudoksissa, etenkin ohutsuolen epiteelissä. Tämä entsyymi edistää osaltaan sekä eksogeenisten peptidien että endogeenisten peptidien, kuten enkefaliinien, pilkkoutumista. Rasekadotriili suojaa enkefaliineja entsyymaattiselta hajoamiselta, ja pidentää siten niiden vaikutusta ohutsuolen enkefalinergisissä synapseissa ja vähentää liikaeritystä.

Rasekadotriili on puhtaasti suolistoon vaikuttava antisekretorinen lääkeaine. Se vähentää koleratoksiinin ja tulehduksen aiheuttamaa veden ja elektrolyyttien liikaeritystä suolistossa muttei vaikuta basaalieritykseen. Rasekadotriililla on nopea ripulia vähentävä vaikutus, mutta se ei muuta suolen sisällön läpikulkuaikaa.

Rasekadotriili ei aiheuta vatsan pingottumista. Kliinisen kehitystyön aikana rasekadotriili aiheutti sekundaarista ummetusta yhtä usein kuin lumelääke. Suun kautta annettuna rasekadotriili vaikutus on yksinomaan perifeerinen, eikä se vaikuta lainkaan keskushermostoon.

Randomoidussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 100 mg rasekadotriilikapseli terapeuttisella annoksella (1 kapseli) tai suurennetulla annoksella (4 kapselia) ei pidentänyt QT/QTc aikaa 56 terveellä vapaaehtoisella koehenkilöllä (päinvastoin kuin moksifoksasiini, jota käytettiin positiivisena kontrollina).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Rasekadotriili imeytyy nopeasti suun kautta annettuna.

Altistus vakaassa tilassa on verrattavissa altistukseen kerta-annoksen jälkeen.

Ruoka ei vaikuta rasekadotriilin biologiseen hyötyosuuteen, mutta huippupitoisuus viivästyy noin puolitoista tuntia.

Jakautuminen

Terveillä vapaaehtoisilla peroraalisen ¹⁴C-merkityn rasekadotriiliannoksen jälkeen mitattu rasekadotriilikonsentraatio oli plasmassa yli 200 kertaa korkeampi verisoluihin verrattuna ja kolme kertaa korkeampi kokovereen verrattuna. Lääkeaine ei siis sitoutunut verisoluihin merkitsevässä määrin. Radioaktiivisen hiilen jakautuminen muihin kudoksiin oli kohtalaista; näennäisen jakautumistilavuuden keskiarvo plasmassa oli 66,4 kg. Rasekadotriilin aktiivinen metaboliitti, **tiorfaani** = (RS)-N-(1-okso-2-(merkaptometyyli)-3-fenyylipropyli)-glysiini, sitoutuu plasman proteiineihin (pääasiassa albumiiniin) 90-prosenttisesti.

Rasekadotriilin vaikutuksen kesto ja voimakkuus riippuvat annoksesta. Enkefalinaasin estovaikutuksen huippu plasmassa saavutetaan noin kahdessa tunnissa, ja se vastaa 75 %:n estovaikutusta annoksella 100 mg.

Annoksella 100 mg enkefalinaasin estovaikutus plasmassa kestää noin kahdeksan tuntia.

Biotransformaatio

Rasekadotriilin biologinen puoliintumisaika mitattuna enkefalinaasin estovaikutuksena plasmassa on noin kolme tuntia.

Rasekadotriili hydrolysoituu nopeasti aktiiviseksi metaboliitiksi, tiorfaaniksi [(RS)-N-(1-okso-2-(merkaptometyyli)-3-fenyylipropyli)glysiini]. Se puolestaan muuttuu inaktiivisiksi metaboliiteiksi, joista on tunnistettu S-metyylitiorfaanin sulfoksidi, S-metyylitiorfaani, 2-metaanisulfinyylimetyylipropionihappo ja 2-metyylisulfanyylimetyylipropionihappo. Kaikkia näitä metaboliitteja muodostui siinä määrin, että kutakin niistä muodostui yli 10 % kanta-aineen systeemisestä altistuksesta.

Myös muita, vähäisempiä metaboliitteja havaittiin ja mitattiin virtsasta ja ulosteesta.

In vitro -tietojen mukaan rasekadotriili/tiorfaani ja neljä tärkeintä inaktiivista metaboliittia eivät estä keskeisiä CYP-isoentsyymejä 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 ja 2C19 kliinisesti merkittävässä määrin.

In vitro -tietojen mukaan rasekadotriili/tiorfaani ja neljä tärkeintä inaktiivista metaboliittia eivät induoi CYP-isoentsyymejä (3A-perhe, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, 1A-perhe, 2E1) eivätkä konjugoivia UGT-isoentsyymejä kliinisesti merkittävässä määrin.

Rasekadotriili ei vaikuta vahvasti proteiiniin sitoutuvien vaikuttavien aineiden kuten tolbutamidin, varfariinin, niflumaatin, digoksiinin ja fenytoiinin sitoutumiseen.

Maksan vajaatoimintapotilailla [kirroosi, Child–Pugh-luokka B], rasekadotriilin aktiivisen metaboliitin farmakokineettinen profiili oli T_{max}- ja T_{1/2}-arvojen osalta samaa luokkaa kuin terveillä koehenkilöillä, kun taas C_{max} oli 65 % pienempi ja AUC 29 % pienempi kuin terveillä koehenkilöillä.

Tarkasteltaessa rasekadotriilin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 11–39 ml/min) C_{max} oli 49 % pienempi, mutta AUC (+16%) ja T_{1/2} suuremmat kuin terveillä koehenkilöillä (kreatiniinipuhdistuma > 70 ml/min).

Pediatriassa potilailla farmakokineettiset tulokset ovat samankaltaisia kuin aikuispotilailla, ja C_{max} saavutetaan 2 h 30 min annostelun jälkeen. Kumulaatiota ei tapahdu, kun useita annoksia annetaan 8 tunnin välein 7 vrk ajan.

Eliminaatio

Rasekadotriili eliminoituu aktiivisina ja inaktiivisina metaboliitteina. Eliminaatio tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta (81.4 %) ja paljon pienemmässä määrin ulosteen mukana (noin 8 %). Keuhkojen kautta tapahtuva eliminaatio ei ole merkittävää (vähemmän kuin 1 % annoksesta).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Apinoilla ja koirilla tehdyissä pitkäaikaistoksista koskeneissa neljän viikon tutkimuksissa, joiden kesto oli relevantti ihmisen hoidon keston kannalta, ei apinalla todettu vaikutuksia enintään 1 250 mg/kg/vrk annoksilla eikä koiralla enintään 200 mg/kg annoksilla. Tämä vastaa ihmisellä käytettäviin annoksiin nähden 625- ja 62-kertaisia turvallisuusmarginaaleja. Enintään 1 kk ajan annettu rasekadotriili ei ollut immunotoksinen hiirille. Pidempi altistus (1 v) aiheutti apinalla yleistyneitä infektioita ja heikentyneen vasta-ainevasteen rokotukselle annostasolla 500 mg/kg/vrk. Annostasolla 120 mg/kg/vrk ei infektio-/immuunivasteen heikentymistä havaittu. Myös koiralla 200 mg/kg/vrk 26 viikon ajan vaikutti joihinkin infektio-/immuuniparametreihin. Ilmiön kliinistä merkitystä ei tunneta, ks. kohta 4.8.

Rasekadotriilin ei ole havaittu olevan mutageeninen eikä klastogeeninen tavanomaisissa *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa.

Rasekadotriililla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia, sillä lääkettä käytetään lyhytkestoiseen hoitoon.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksissa (hedelmällisyys ja varhainen alkionkehitys, pre- ja postnataalin kehitys, myös emon toiminnot, alkion- ja sikiönkehitys) rasekadotriililla ei ole havaittu erityisiä vaikutuksia.

Koe-eläimillä on todettu haittoja (esim. vaikea, todennäköisimmin aplastinen anemia; lisääntynyt diureesi; ketonuria; ripuli) vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka on huomattavasti suurempi kuin ihmisen enimmäisaltistus. Näiden haittojen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Muissa farmakologista turvallisuutta koskeneissa tutkimuksissa ei todettu rasekadotriilin vaikuttavan kielteisesti keskushermostoon, sydän- ja verisuonitoimintaan eikä hengitystoimintaan.

Eläimillä rasekadotriili voimisti butyylihyoskiinin vaikutuksia suolensisällön läpikulkuun sekä fenytoiinin antikonvulsivisia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jauhe:

Laktoosimonohydraatti
Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kapseli:

Keltainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)
Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

PVC-PVDC/ Alumiini-läpipainopakkaus

Pakkaus sisältää 6, 10, 20, 100 (5 x 20 kaps. sairaalakäyttöön) ja 500 kapselia (sairaalakäyttöön).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bioprojet Europe Ltd.
101 Furry Park road, Killester, Dublin 5
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

100 mg: 29704

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.4.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.1.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hidrasec 100 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 100 mg racekadotril.

Hjälpämnen med känd effekt: varje kapsel innehåller 41 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Benvit kapsel, storlek 2, som innehåller vitt pulver med svaveldoft.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av akut diarré hos vuxna när kausal behandling inte är möjlig.

Om kausal behandling är möjlig kan racekadotril ges som en kompletterande behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Endast för vuxna:

1 kapsel initialt, oavsett tidpunkt på dygnet. Därefter 1 kapsel 3 gånger dagligen, helst före huvudmåltiderna. Behandlingen bör fortsätta tills två normala avföringar erhållits. Behandlingen ska inte överstiga 7 dagar.

Speciella patientgrupper:

Äldre: Ingen dosjustering behövs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Hidrasec ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet:

Administrering av Hidrasec påverkar inte standardbehandlingen med rehydrering.

Blodig eller purulent avföring och feber kan tyda på närvaro av invasiva bakterier som orsak till diarré, eller förekomst av andra allvarliga sjukdomar. Dessutom har racekadotril inte testats vid antibiotikaassocierad diarré. Därför bör racekadotril inte ges vid dessa tillfällen.

Kronisk diarré har inte studerats tillräckligt med detta läkemedel.

Informationen om Hidrasec till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion är begränsad. Hidrasec

ska därför användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Biotillgängligheten kan vara reducerad hos patienter med långvariga kräkningar.

Varning:

Hidrasec innehåller laktos och bör därför inte användas av patienter med sällsynt, ärftlig galaktosintolerans, laktasbrist (Lapp Lactase deficiency) eller glukos/galaktosmalabsorption.

Förekomst av hudreaktioner har rapporterats i samband med användning av produkten. Dessa är i de flesta fall milda och behöver ingen behandling, men i några fall kan de vara allvarliga och till och med livshotande. Samband med racekadotril kan inte helt uteslutas. I händelse av allvarliga hudreaktioner måste behandlingen omedelbart avbrytas.

Överkänslighet/angioneurotiskt ödem har rapporterats hos patienter som behandlats med racekadotril. Detta kan inträffa när som helst under behandlingen. Angioödem kan uppstå i ansikte, extremiteter, läppar och slemhinnor. Vid angioödem associerat med övre luftvägsobstruktion, som vid påverkan på tunga, glottis och/eller struphuvud, ska akutbehandling sättas in omedelbart. I sådana fall ska behandlingen med racekadotril genast avbrytas, och patienten skall noga övervakas till dess att symtomen helt upphört.

Patienter som tidigare drabbats av angioödem oberoende av racekadotrilbehandling kan löpa en större risk att drabbas av angioödem.

Samtidig behandling med racekadotril och ACE-hämmare kan öka risken att drabbas av angioödem (se avsnitt 4.5). Därför ska en noggrann övervägning av risk-nytta-förhållandet göras innan behandling med racekadotril påbörjas hos patienter som tar ACE-hämmare.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

ACE-hämmare:

Samtidig användning av racekadotril och ACE-hämmare (t.ex. kaptopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril) kan öka risken för angioödem (se avsnitt 4.4).

Kinetiken för racekadotril i människa påverkas inte vid samtidig behandling med racekadotril och loperamid eller nifuroxazid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet:

Fertilitetsstudier som utförts med racekadotril på råttor visar ingen effekt på fertiliteten.

Graviditet:

Det finns inga adekvata data från användning av racekadotril hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter beträffande graviditet, **fertilitet**, embryo-fosterutveckling, födelse/förlossning eller postnatal utveckling. Eftersom inga specifika kliniska studier finns tillgängliga bör racekadotril inte ges till gravida kvinnor.

Amning:

Det är okänt om racekadotril utsöndras i bröstmjölk. Detta läkemedel bör inte ges till ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Racekadotril har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Data från kliniska studier med vuxna patienter med akut diarré finns tillgänglig för 2193 patienter behandlade med racekadotril och 282 patienter behandlade med placebo.

Biverkningarna som anges nedan har inträffat oftare med racekadotril än med placebo eller har rapporterats under uppföljning efter marknadsintroduktion. Frekvensen av biverkningar definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Nervsystemet:

Vanliga: huvudvärk

Hud och subkutan vävnad (se avsnitt 4.4):

Mindre vanliga: utslag, erytem.

Ingen känd frekvens: erythema multiforme, ödem i tunga, ansikte, läppar eller ögonlock, angioödem, urtikaria, erythema nodosum, papulösa utslag, prurigo, klåda, toxiskt hudutslag.

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 till (se detaljer nedan):

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. Hos vuxna har engångsdoser över 2 g, vilket motsvarar 20 gånger den terapeutiska dosen, intagits utan att skadliga effekter har beskrivits.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel mot diarré.

ATC-kod: A07XA04

Racekadotril är en prodrug som måste hydrolyseras till sin aktiva metabolit tiorfan. Tiorfan hämmar enkefalinaser, ett cellmembranpeptidas som finns i olika vävnader, i synnerhet tunntarmsepitet. Detta enzym bidrar både till hydrolys av exogena peptider och till nedbrytning av endogena peptider som enkefaliner. Racekadotril skyddar enkefaliner från enzymatisk nedbrytning och förlänger därmed deras verkan vid enkefalinergiska synapser i tunntarmen och reducerar hypersekretionen.

Racekadotril är en ren tarmsyra-sekretionshämmande substans. Racekadotril minskar tarmens hypersekretion av vatten och elektrolyter som induceras av koleratoxin eller inflammation och har ingen effekt på basal sekretorisk aktivitet. Racekadotril ger snabb effekt mot diarré, utan att påverka tiden för tarmpassage.

Racekadotril ger ingen uppsvälld buk. Under den kliniska utvecklingen gav racekadotril sekundär förstoppning i en frekvens som var jämförbar med placebo.

Vid oral administrering erhålls uteslutande en perifer aktivitet utan påverkan på det centrala nervsystemet.

En randomiserad crossover-studie visade att racekadotril 100 mg kapsel vid terapeutisk dos (1 kapsel) eller högre dos (4 kapslar) inte inducerar QT/QTc-förlängning hos 56 friska försökspersoner (i motsats till moxifloxacin, som användes som positiv kontroll).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption Efter oral administrering absorberas racekadotril snabbt. Exponeringen vid steady state är jämförbar med exponeringen efter en engångsdos.

Biotillgängligheten påverkas inte av mat, men den maximala effekten fördröjs med en och en halv timme.

Distribution Efter en oral dos av kol 14-märkt racekadotril, var uppmätt exponering av radioaktivt kol i plasma flerfaldt högre än i blodkroppar och tre gånger högre än i helblod. Därför bands inte läkemedlet till blodkroppar i någon större utsträckning. Distribution av radioaktivt kol i andra kroppsvävnader var måttlig, vilket framgår av den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen i plasma på 66,4 kg.

90% av den aktiva metaboliten av racekadotril, **tiorfan** ((*RS*)-*N*-[1-oxo-2-(merkaptometyl)-3-fenylpropyl]-glycin), är bundet till plasmaproteiner, främst albumin.

Varaktigheten och effektens omfattning av racekadotril är dosberoende. Tid till maximal hämning av enkefalin i plasma är ca 2 timmar och motsvarar 75% hämning vid dosen 100 mg. Hämmningen av enkefalin i plasma varar ca 8 timmar med dosen 100 mg.

Metabolism Halveringstiden för racekadotril, mätt som plasma-enkefalin-hämning, är ungefär 3 timmar. Racekadotril hydrolyseras snabbt till den aktiva metaboliten tiorfan, (*RS*)-*N*-[1-oxo-2-(merkaptometyl)-3-fenylpropyl]-glycin, som i sin tur omvandlas till inaktiva metaboliter identifierade som sulfoxid av *S*-metyltiorfan, *S*-metyltiorfan, 2-metansulfinylmetylpropionsyra och 2-metylsulfanylmetylpropionsyra, som alla bildades till mer än 10% av moderssubstansens systemiska exponering.

Ytterligare mindre metaboliter har också upptäckts och kvantifierats i urin och avföring.

Det sker ingen ackumulering i kroppen efter upprepad administrering av racekadotril.

In vitro-data indikerar att racekadotril/tiorfan och de fyra stora inaktiva metaboliterna inte hämmar de viktigaste CYP-enzym-isoformerna 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 och 2C19 i en omfattning som skulle vara kliniskt relevant.

In vitro-data indikerar att racekadotril/tiorfan och de fyra stora inaktiva metaboliterna inte inducerar CYP-enzym-isoformerna (3A-familjen, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, 1A-familjen, 2E1) och UGTs konjugerade enzymer i en omfattning som skulle vara kliniskt relevant.

Racekadotril påverkar inte proteinbindningen av starka proteinbindande substanser, såsom tolbutamid, warfarin, niflumsyra, digoxin och fenytoin.

Hos patienter med leversvikt (cirros, klass B enligt Child-Pugh klassificering) visade den kinetiska profilen för racekadotrilts aktiva metabolit samma T_{max} och T_{1/2} och lägre C_{max} (-65%) och AUC (-29%) jämfört med friska testpersoner.

Hos patienter med allvarlig njursvikt (kreatininclearance 11-39 ml/min) visade den kinetiska profilen för racekadotrilts aktiva metabolit lägre C_{max} (-49%) och högre AUC (+16%) och T_{1/2} jämfört med friska testpersoner (kreatininclearance >70 ml/min).

I den pediatrika populationen liknar farmakokinetiska resultat dem i den vuxna populationen och når C_{max} vid 2½ timme efter administrering. Det sker ingen ackumulering efter upprepad dosering var 8:e timme i 7 dagar.

Utsöndring Racekadotril elimineras som aktiva och inaktiva metaboliter. Eliminering sker huvudsakligen via njurarna (81,4%), och i mycket mindre utsträckning via feces (cirka 8%).

Utsöndring via lungorna saknar betydelse (mindre än 1% av dosen).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

4-veckors studier på kronisk toxicitet hos apor och hundar, som är relevanta för behandlingstiden hos människa, visar ingen effekt vid doser upp till 1250 mg/kg/dag respektive 200 mg/kg/dag,

motsvarande säkerhetsmarginaler på 625 respektive 62 (vs människa). Racekadotril var inte immuntoxiskt hos möss som fått racekadotril i upp till 1 månad. Längre exponering (1 år) hos apor visade generaliserade infektioner och nedsatt antikroppsvar för vaccination vid en dos om 500 mg/kg/dag och ingen infektion/immun-nedsättning vid 120 mg/kg/dag. Även hos hund som fick 200 mg/kg/dag i 26 veckor var några infektion/immun-parametrar påverkade. Den kliniska relevansen är inte känd, se avsnitt 4.8.

Inga mutagena eller klastogena effekter av racekadotril har hittats i standard *in vitro*- och *in vivo*-tester.

Studier på karcinogenicitet har inte utförts med racekadotril eftersom läkemedlet ges för korttidsbehandling.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet (fertilitet och tidig embryonal utveckling, prenatal och postnatal utveckling, inklusive moderns funktion, embryo-fosterutvecklings-studier) har inte visat på några särskilda effekter av racekadotril.

Andra prekliniska effekter (t ex svår, trolig aplastisk anemi, ökad diures, ketonuri, diarré) observerades endast vid exponering i avsevärt högre doser än maximal exponering för människa. Klinisk relevans är inte känd.

Andra säkerhetsfarmakologiska studier ger inte belägg för några skadliga effekter av racekadotril på det centrala nervsystemet, hjärt-kärl-funktionen eller på andningsfunktionen.

Hos djur förstärker racekadotril effekten av butylhyoscine på tarmpassagen och den antikonvulsiva effekten av fenytoin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Laktosmonohydrat

Pregelatiniserad stärkelse (majs)

Magnesiumstearat

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Kapsel:

Gul järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-PVDC/ Aluminium blister.

Förpackningar med 6, 10, 20, och 100 kapslar (5 x 20 kaps för sjukhusbruk) och 500 kapslar (för sjukhusbruk).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bioprojet Europe Ltd.
101 Furry park road-Killester
Dublin 5
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 29704

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.4.2012
Datum för förnyat godkännande: 3.1.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.12.2021