

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bloctil 100 mg kovat kapselit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 100 mg rasekadotriilia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi kapseli sisältää 41 mg laktoosimonohydraattia.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Keltainen läpinäkymätön kapseli, koko 2, sisältää valkoista tai melkein valkoista jauhetta.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Bloctilin käyttöaihe on aikuisten tilapäisen (äkillisen) 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

##### Annostus

*Vain aikuisille:*

Yksi kapseli milloin tahansa päivän aikana, sen jälkeen yksi kapseli 3 kertaa päivässä mieluiten ennen pääateriaa. Hoitoa jatketaan, kunnes potilaan uloste on kahdesti konsistenssiltaan normaalia.

Hoito saa kestää enintään 7 vuorokautta. Ilman lääkärin määräystä hoidon keston ei tule ylittää 3 päivää.

*Erityisryhmät:*

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

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

Pediatriset potilaat: Bloctil ei ole asianmukainen käytettäväksi pediatriisilla potilailla.

##### Antotapa

Suun kautta.

#### 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.

### Varoitukset:

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.

#### *Vakavat ihoreaktiot*

Vakavia ihoreaktioita (SCAR, severe cutaneous adverse reactions), mukaan lukien yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), joka voi olla hengenvaarallinen tai kuolemaan johtava, on raportoitu rasekadotriilihoitoon yhteydessä. Potilaille on tiedotettava ihoreaktioiden oireista ja löydöksistä ja heitä on seurattava tarkasti ihoreaktioiden varalta. Jos DRESS-oireyhtymän löydöksiä tai oireita ilmenee, rasekadotriilin käyttö tulee lopettaa välittömästi ja on harkittava vaihtoehtoja hoitoon. Jos potilaalle on kehittynyt DRESS-oireyhtymä rasekadotriilin käytön myötä, rasekadotriilihoitoa ei tule aloittaa uudelleen näille potilaille.

#### *Yliherkkyys/angioneuroottinen edeema*

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 ilmateiden 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.

#### *Apuaineet*

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooסי-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **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**

##### ***Raskaus:***

Ei ole olemassa riittäviä 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.

##### ***Hedelmällisyys:***

Rotilla tehtyjen hedelmällisyystutkimusten perusteella valmisteeseen ei todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Bloctililla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### **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 valmisteeseen markkinoilletulon jälkeen.

Haittavaikutusten yleisyys on esitetty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

##### Immuunijärjestelmä

Tuntematon: anafylaktinen sokki

##### Hermosto

Yleinen: päänsärky

##### Iho ja ihonalainen kudος (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, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)\*.

\*Vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), on raportoitu rasekadotriili hoidon yhteydessä (katso kohta 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
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: Ripulin ja suolistoinfektioiden lääkkeet, muut ripulilääkkeet, ATC-koodi: A07XA04

#### *Vaikutusmekanismi*

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 enkefalinergisissa 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.

#### *Farmakodynaamiset vaikutukset*

Suun kautta annettuna rasekadotriilin vaikutus on yksinomaan perifeerinen, eikä se vaikuta lainkaan keskushermostoon.

#### *Kliininen teho ja turvallisuus*

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 moksifloksasiini, 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 <sup>14</sup>C-merkityn rasekadotriiliannoksen jälkeen mitattu rasekadotriilikonsentraatio oli plasmassa yli 200 kertaa korkeampi verisoluihin verrattuna ja kolme kertaa korkeampi kokovereen verrattuna. Lääkeaine ei siis sitoutunut verisoluihin merkittävässä 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-fenyylipropyyli)-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-fenyylipropyyli)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.

Toistuva annostelu ei johda rasekadotriilin kertymiseen elimistöön.

*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 indusoi 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, nifluminihapon, 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 (kreatiinipuhdistuma 11–39 ml/min)  $C_{max}$  oli 49 % pienempi, mutta AUC (+16 %) ja  $T_{1/2}$  suuremmat kuin terveillä koehenkilöillä (kreatiinipuhdistuma > 70 ml/min).

Pediatriisilla 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 pitkäaikaistoksisuutta 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.

Muita prekliinisiä vaikutuksia (esim. vaikea, todennäköisimmin aplastinen anemia; lisääntynyt diureesi; ketonuria; ripuli) on todettu 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)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

#### 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 (pakkaus koot)**

Läpinäkymätön PVC-PVDC/alumiini-läpipainopakkaus

Pakkaus sisältää 6 tai 10 kapselia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

SanoSwiss UAB  
Lvovo 25-701  
LT-09320 Vilna  
Liettua

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

37900

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.03.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bloctil 100 mg hårda kapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 100 mg racekadotril.

Hjälpämnen med känd effekt: En kapsel innehåller 41 mg laktosmonohydrat. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Gul ogenomskinlig kapsel, storlek 2, innehållande vitt eller nästan vitt pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Bloctil är avsett för symtomatisk behandling av tillfällig (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

##### Dosering

*Endast för vuxna:*

En kapsel initialt, oavsett tidpunkt på dygnet. Därefter en kapsel 3 gånger dagligen, helst före huvudmåltiderna. Behandlingen bör fortsätta tills två normala avföringar erhållits.

Behandlingen ska inte överstiga 7 dagar. Om Bloctil används utan läkarordination ska behandlingen inte överstiga 3 dagar.

*Speciella patientgrupper:*

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

Bloctil ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Pediatrisk population: Bloctil är inte lämpligt för pediatriska patienter.

##### Administreringsätt

Oral användning.

#### 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 racekadotril 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 någon annan svår sjukdom.

Dessutom har racekadotril inte testats vid antibiotikaassocierad diarré. Därför bör racekadotril inte ges vid dessa sjukdomstillstånd.

Användning av detta läkemedel för behandling av kronisk diarré har inte studerats tillräckligt. Det finns begränsade data från behandling av patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Bloctil ska därför användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Biotillgängligheten kan vara reducerad hos patienter med långvariga kräkningar.

### Varning:

Förekomst av hudreaktioner har rapporterats i samband med användning av produkten. Dessa är i de flesta fall milda och kräver 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.

#### *Allvarliga hudbiverkningar:*

Allvarliga hudbiverkningar inklusive läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med behandling med racekadotril. Patienterna ska informeras om tecken och symtom och övervakas noga med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på DRESS uppträder, ska racekadotril omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas. Om patienten har utvecklat DRESS vid användning av racekadotril, får behandling med racekadotril inte återupptas hos dessa patienter vid någon tidpunkt.

#### *Överkänslighet/angioneurotiskt ödem:*

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.

Behandlingen med racekadotril ska avbrytas och patienten ska 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.

#### *Hjälpämnen:*

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktion mellan racekadotril och 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

##### **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, förlossning eller postnatal utveckling. Eftersom inga specifika kliniska studier finns tillgängliga ska racekadotril inte ges till gravida kvinnor.

##### **Amning:**

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

##### **Fertilitet:**

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

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

#### 4.8 Biverkningar

Data från kliniska studier med vuxna patienter 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

##### Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Anafylaktisk chock

##### Centrala och perifera 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, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)\*.

\*Allvarliga hudbiverkningar inklusive läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats i samband med behandling med racekadotril (se avsnitt 4.4).

##### 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

webbplats: [www.fimea.fi](http://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 symtom på överdosering har beskrivits.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidiarroika, intestinala antiinflammatoriska och antiinfektiva medel, övriga medel mot diarré, ATC-kod: A07XA04

#### *Verkningsmekanism*

Racekadotril är en prodrug som måste hydrolyseras till sin aktiva metabolit tiorfan. Tiorfan hämmar enkefalinaser, ett cellmembranpeptidas som finns i olika vävnader, i synnerhet tunntarmsepitelet. Detta enzym bidrar till nedbrytning av både exogena peptider och 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 sekretionshämmande substans som endast påverkar tarmen. Racekadotril minskar tarmens hypersekretion av vatten och elektrolyter som induceras av koleratoxin eller inflammation, men 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.

#### *Farmakodynamisk effekt*

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

#### *Klinisk effekt och säkerhet*

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 enkeldos.

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

### *Distribution*

Efter en oral dos av <sup>14</sup>C-märkt racekadotril till friska frivilliga, var uppmätt koncentration av racekadotril i plasma över 200 gånger högre än i blodkroppar och tre gånger högre än i helblod. Således binder sig 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 omfattningen av racekadotrils effekt är dosberoende. Tid till maximal hämning av enkefalin i plasma är ca 2 timmar och motsvarar 75 % hämning vid en dos om 100 mg. Hämmningen av enkefalin i plasma varar ca 8 timmar vid en dos om 100 mg.

### *Metabolism*

Den biologiska halveringstiden för racekadotril, mätt som hämning av enkefalin i plasma, 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-enzymerna 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-enzymerna (3A-familjen, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, 1A-familjen, 2E1) eller konjugerande UGT isoenzymer i en omfattning som skulle vara kliniskt relevant.

Racekadotril påverkar inte proteinbindningen av starkt proteinbindande substanser, såsom tolbutamid, warfarin, nifluminsyra, digoxin och fenytoin.

Hos patienter med nedsatt leverfunktion (cirros, klass B enligt Child-Pugh-klassificering) visade den farmakokinetiska profilen för racekadotrils aktiva metabolit liknande  $T_{max}$  och  $T_{1/2}$  och lägre  $C_{max}$  (-65 %) och AUC (-29 %) jämfört med friska testpersoner.

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 11–39 ml/min) visade den farmakokinetiska profilen för racekadotrils 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 ses liknande farmakokinetiska resultat som i den vuxna populationen och  $C_{max}$  uppnås 2,5 timmar efter administrering. Det sker ingen ackumulering efter upprepad dosering var 8:e timme i 7 dagar.

### *Eliminering*

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 avseende kronisk toxicitet hos apor och hundar, som är relevanta för behandlingstiden hos människa, visade 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 orsakade generaliserade infektioner och nedsatt antikroppsvar för vaccination vid en dos om 500 mg/kg/dag. Vid en dos om 120 mg/kg/dag observerades ingen nedsättning av infektions-/immunsvar. Även hos hundar som fick 200 mg/kg/dag i 26 veckor var några infektions-/immunparametrar påverkade. Den kliniska relevansen är inte känd, se avsnitt 4.8.

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

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med racekadotril eftersom läkemedlet ges för korttidsbehandling.

Studier avseende reproduktions- och utvecklingstoxicitet (fertilitet och tidig embryonal utveckling, prenatal och postnatal utveckling, inklusive moderns funktion, embryo- och fosterutveckling) har inte visat på några särskilda effekter av racekadotril.

Andra prekliniska effekter (t.ex. svår, troligen aplastisk anemi, ökad diures, ketonuri, diarré) observerades endast vid exponering avsevärt högre än maximal exponering för människa. Den kliniska relevansen av dessa skadliga effekter är inte känd.

Andra säkerhetsfarmakologiska studier ger inte belägg för några skadliga effekter av racekadotril på det centrala nervsystemet, hjärt-kärlfunktionen 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)  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid  
Magnesiumstearat

#### 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**

Ogenomskinligt blister av PVC-PVDC/aluminium.

Förpackningen innehåller 6 eller 10 kapslar.

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**

SanoSwiss UAB  
Lvovo 25-701  
LT-09320 Vilnius  
Litauen

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

37900

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

13.03.2024