

## SÚHRN CHARAKTEKTERISTICKÝCH 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 dospelých od 0 do 17 rokov nebola stanovená. Pre podávanie dojčatám, deťom a dospelým 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 (pseudomembránová 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 prísny lekársky dohľad. 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

Pri užívaní lieku bol hlásený výskyt kožných reakcií, ktoré sú vo väčšine prípadov mierneho charakteru a nevyžadujú si liečbu. V niektorých prípadoch však môžu byť závažné, dokonca život ohrozujúce (napr. Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, exfoliácia kože, DRESS). Súvislosť s racekadotrilom sa nedá celkom vylúčiť. V prípade výskytu závažných kožných

reakcií (napr. progresívnej kožnej vyrážky často spojenej s tvorbou pľuzgierikov alebo léziami na sliznici) sa musí liečba ihneď ukončiť a je potrebné vyhľadať lekára.

#### Tento liek obsahuje monohydrát laktózy

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**

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	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až < 1/10
Menej časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
Zriedkavé	≥ 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, papulózna vyrážka, prurigo, pruritus, toxická kožná vyrážka

#### 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 terapeutickú dávku) žiadne škodlivé účinky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: iné antidiaroidiká

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 hydrolyze 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 antisekretne 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 terapeutickú dávku (1 kapsula) alebo v supratherapeutickej dávke (4 kapsuly), nenašiel 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 <sup>14</sup>C 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 zdánlivý distribučný objem v plazme 66,4 kg.

90 % aktívneho metabolitu racekadotrilu, tiorfánu [(RS)-N-(1-oxo-2-(merkaptometyl)-3-fenylpropyl)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 dospelaj 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 myši, 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  
kukuričný 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**

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Priehľadné PVC/PVDC/Al blistre.

Balenie obsahuje 10 (výdaj lieku nie je viazaný na lekárske predpis) alebo 20 tvrdých kapsúl (výdaj lieku je viazaný na lekárske 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 REGISTRÁCI**

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

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2021/01717-TR

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

49/0034/20-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 24. februára 2020

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2021