

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Racecadotril Rivopharm 100 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 100 mg racecadotril.

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, ca 18 mm lång,, innehållande vitt eller nästan vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Racecadotril Rivopharm är avsett för symtomatisk behandling av tillfällig (akut) diarré hos vuxna när kausal behandling inte är möjlig.

Om kausal behandling är möjlig kan racecadotril 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 Racecadotril Rivopharm används utan läkarordination ska behandlingen inte överstiga 3 dagar.

Speciella patientgrupper:

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

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

Pediatrik population: Racecadotril Rivopharm är inte lämpligt för pediatrika 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 racecadotril 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. Racekadotril Rivopharm 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 varaktigt 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, embryofosterutveckling, 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 bröstmjolk. 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

Racekadotril Rivopharm 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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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 tunntarmsepitetet. 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 ¹⁴C-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. Hämningen 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-(mercaptometyl)-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-enzym (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 antikropsvar för vaccination vid en dos om 500 mg/kg/dag. Vid en dos om 120 mg/kg/dag observerades ingen nedsättning av infektions-/immunvar. 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

Rivopharm Ltd.
17 Corrig Road
Sandyford, Dublin 18
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

66507

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-09-13
Datum för förnyat godkännande: 2026-02-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-07