

 8. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Racecadotril "Rivopharm", hårde kapsler 100 mg**

**0. D.SP.NR.**

34041

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Racecadotril "Rivopharm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 100 mg racecadotril.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 41 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

Gul, uigennemsigtig kapsel, ca. 18 mm lang, som indeholder et hvidt eller næsten hvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Racecadotril "Rivopharm" er indiceret til symptomatisk behandling af akut diarré hos voksne, når kausal behandling ikke er mulig.

Hvis kausal behandling er mulig, kan racecadotril gives som supplerende behandling.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Kun for voksne*

En kapsel initialt, uanset tidspunkt på dagen. Derefter 1 kapsel 3 gange dagligt, helst inden hovedmåltiderne. Behandlingen bør fortsætte, indtil der er registreret to normale afføringer.

Behandlingen bør ikke overskride 7 dage. Medmindre ordineret af en læge, bør behandlingen ikke overskride 3 dage.

*Særlige populationer*

Ældre: Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre (se pkt. 5.2).

Forsigtighed tilrådes hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

*Pædiatrisk population*

Racecadotril "Rivopharm" er ikke egnet til brug i den pædiatriske population.

Administration

Til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller overfor et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Forsigtighedsregler ved brugen

Indgivelse af racecadotril ændrer ikke de sædvanlige rehydreringsregimer.

Tilstedeværelsen af blodig eller purulent afføring samt feber kan indikere tilstedeværelsen af invasive bakterier som årsag til diarréen eller tilstedeværelsen af anden alvorlig sygdom.

Racecadotril er desuden ikke blevet testet i forbindelse med antibiotika-associeret diarré, og racecadotril bør derfor ikke administreres i disse tilfælde.

Kronisk diarré er ikke undersøgt tilstrækkeligt med dette lægemiddel. Der er begrænsede data for patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Disse patienter skal behandles med forsigtighed (se pkt. 5.2).

Når lægemidlet indtages under langvarig opkastning, kan det udskilles af kroppen, før det har haft tid til at virke.

Advarsel

Der er rapporteret om hudreaktioner ved brug af dette produkt. De er i de fleste tilfælde milde og kræver ikke behandling, men i nogle tilfælde kan de være alvorlige og endda livstruende. En sammenhæng med racecadotril kan ikke helt udelukkes. Hvis man oplever alvorlige hudreaktioner, skal behandlingen afbrydes med det samme.

*Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR)*

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med racecadotril. Patienterne skal informeres om tegn og symptomer og overvåges nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på DRESS, skal racecadotril straks seponeres, og en alternativ behandling overvejes. Hvis patienten har udviklet DRESS ved brug af racecadotril, må behandlingen med racecadotril ikke genoptages hos disse patienter på noget tidspunkt.

*Overfølsomhed/angioneurotisk*

Der er rapporteret om ødemer hos patienter, der har fået racecadotril. Det kan ske på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen.

Angioødem i ansigtet, ekstremiteter, læber og slimhinder kan forekomme.

Hvor der er angioødem i forbindelse med obstruktion af de øvre luftveje, såsom tunge, glottis og/eller strubehovedet, skal der straks iværksættes akutbehandling.

Behandling med racecadotril bør seponeres, og patienten nøje overvåges af en læge med passende monitorering, indtil symptomerne er fuldstændig ophørt.

Patienter med angioødem i anamnesen, som ikke er relateret til racecadotril-behandling, kan have øget risiko for angioødem.

Samtidig brug af racecadotril og ACE-hæmmere kan øge risikoen for angioødem (se pkt.

4.5). Derfor er det nødvendigt med en omhyggelig vurdering af fordele og risici, før man påbegynder behandling med racecadotril hos patienter, der er i behandling med ACE-hæmmere.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktion mellem racecadotril og ACE-hæmmere

Samtidig brug af racecadotril og ACE-hæmmere (f.eks. captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril) kan øge risikoen for angioødem (se pkt. 4.4).

Hos mennesker ændrer samtidig behandling med racecadotril og loperamid - eller nifuroxazid - ikke racecadotrils kinetik.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ingen tilstrækkelige data fra anvendelse af racecadotril hos gravide kvinder. Dyreforsøg tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, fertilitet, embryoføtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Da der ikke findes nogen specifikke kliniske undersøgelser, bør racecadotril ikke gives til gravide kvinder.

Amning

På grund af utilstrækkelig information om udskillelsen af racecadotril i modermælk, bør dette lægemiddel ikke administreres til ammende kvinder.

Fertilitet

Fertilitetsstudier udført med racecadotril på rotter viser ingen påvirkning af fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Racecadotril "Rivopharm" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Der findes data fra kliniske studier for 2193 voksne patienter, der blev behandlet med racecadotril, og 282, der blev behandlet med placebo.

Følgende bivirkninger, der er anført nedenfor, er forekommet med racecadotril oftere end med placebo eller er blevet rapporteret under overvågning efter markedsføring. Hyppigheden af bivirkninger er defineret ved hjælp af følgende konvention: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data).

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kendt: Anafylaktisk shock.

Forstyrrelser i nervesystemet

Almindelig: Hovedpine.

Forstyrrelser i hud og subkutant væv (se pkt. 4.4)

Ikke almindelig: Udslæt, erytem.

Ikke kendt: Erythema multiforme, tungeødem, ansigtsødem, læbeødem, øjenlågsødem, angioødem, urticaria, erythema nodosum, papulært udslæt, prurigo, pruritus, toksisk hududslæt, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)\*.

\*Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med racecadotril (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret om tilfælde af overdosering. Hos voksne er der givet enkeltdoser på over 2 g, hvilket svarer til 20 gange den terapeutiske dosis, og der er ikke beskrevet nogen skadelige virkninger.

**4.10 Udlevering**

HF

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod diarré og tarminflammation/-infektion, andre midler mod diarré, ATC-kode: A07XA04.

Virkningsmekanisme

Racecadotril er et pro-drug, der skal hydrolyseres til dets aktive metabolit thiorphan, som er en hæmmer af enkefalinase, en cellemembran-peptidase, der findes i forskellige væv, især epitelet i tyndtarmen. Dette enzym bidrager til nedbrydningen af både eksogene peptider og endogene peptider som f.eks. enkephaliner. Racecadotril beskytter enkefaliner mod enzymatisk nedbrydning og forlænger dermed deres virkning på enkefalinerge synapser i tyndtarmen og reducerer hypersekretionen.

Racecadotril er et rent antisekretorisk aktivt stof i tarmen. Det mindsker den intestinale hypersekretion af vand og elektrolytter, der fremkaldes af koleratoksin eller inflammation, og har ingen effekt på den basale sekretoriske aktivitet. Racecadotril virker hurtigt mod diarré uden at ændre varigheden af tarmpassagen.

Racecadotril giver ikke abdominal udfyldning. Under den kliniske udvikling gav racecadotril sekundær forstoppelse med en hyppighed svarende til placebo.

Farmakodynamisk virkning

Når racecadotril indgives oralt, er dets aktivitet udelukkende perifer og har ingen virkning på centralnervesystemet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et randomiseret crossover-forsøg viste, at racecadotril 100 mg kapsel i terapeutisk dosis (1 kapsel) eller i supraterapeutisk dosis (4 kapsler) ikke fremkaldte QT/QTc-forlængelse hos 56 raske frivillige (i modsætning til moxifloxacin, der blev anvendt som positiv kontrol).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration optages racecadotril hurtigt.

Eksponeringen ved "steady state" tilstand er sammenlignelig med eksponeringen efter en enkelt dosis.

Biotilgængeligheden af racecadotril ændres ikke af mad, men den maksimale koncentration forsinkes med ca. halvanden time.

Fordeling

Efter oral administration af 14C-mærket racecadotril hos raske frivillige var koncentrationen af racecadotril mere end 200 gange højere i plasma end i blodceller og 3 gange højere i plasma end i det samlede blod. Lægemidlet bandt sig således ikke til blodceller i nævneværdig grad.

Fordelingen af radioaktivt kulstof i andre kropsvæv var moderat, som det fremgår af det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen i plasma på 66,4 kg.

90 % af den aktive metabolit af racecadotril, thiorphan = (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptomethyl)-3-phenylpropyl)glycin, er bundet til plasmaproteiner, hovedsageligt til albumin.

Varigheden og virkningsgraden af racecadotril er dosisafhængig. Tiden til maksimal hæmning af enkefalinase i plasma er ca. 2 timer og svarer til 75 % hæmning med en dosis på 100 mg. Hæmningen af enkefalinase i plasma varer i ca. 8 timer med en dosis på 100 mg.

Biotransformation

Den biologiske halveringstid for racecadotril, målt som hæmning af enkefalinase i plasma, er ca. 3 timer. Racecadotril hydrolyseres hurtigt til thiorphan (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptomethyl)-3-phenylpropyl)glycin, den aktive metabolit, som igen omdannes til inaktive metabolitter identificeret som S-methylthiorphans sulfoxid, S-methylthiorphan, 2-methansulfinylmethylpropionsyre og 2-methylsulfanylmethylpropionsyre, som alle blev dannet ved mere end 10 % af den systemiske eksponering af modersubstansen.

Yderligere mindre metabolitter blev også påvist og kvantificeret i urin og fæces.

Gentagen indtagelse af racecadotril medfører ingen ophobning i kroppen.

*In vitro*-data viser, at racecadotril/thiorphan og de fire vigtigste inaktive metabolitter ikke hæmmer de vigtigste CYP-enzymer isoformerne 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 og 2C19 i et omfang, der ville være klinisk relevant.

*In vitro*-data viser, at racecadotril/thiorphan og de fire vigtigste inaktive metabolitter ikke inducerer CYP-enzymernes isoformer (3A-familien, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, 1A-familien, 2E1) og UGTs-konjugerende enzymer i et omfang, der ville være klinisk relevant.

Racecadotril ændrer ikke proteinbindingen af aktive stoffer, der er stærkt bundet til proteiner, såsom tolbutamid, warfarin, nifluminsyre, digoxin eller phenytoin.

Hos patienter med leversvigt (cirrose, grad B i Child-Pugh-klassifikationen) viste den kinetiske profil for den aktive metabolit af racecadotril lignende Tmax og T½ og mindre Cmax (-65 %) og AUC (-29 %) sammenlignet med raske forsøgspersoner.

Hos patienter med alvorlig nyresvigt (kreatininclearance 11-39 ml/min) viste den kinetiske profil for den aktive metabolit af racecadotril mindre Cmax (-49 %) og større AUC (+16 %) og T½ sammenlignet med raske frivillige (kreatininclearance >70 ml/min).

Hos den pædiatriske population svarer de farmakokinetiske resultater til dem hos den voksne population, idet Cmax nås 2, 5 time efter indgivelse. Der er ingen ophobning efter flere doser administreret hver 8. time i 7 dage.

Elimination

Racecadotril udskilles som aktive og inaktive metabolitter. Udskillelsen sker hovedsageligt via nyrerne (81,4 %) og i langt mindre grad via fæces (ca. 8 %). Luftvejene er ikke signifikant (mindre end 1 % af dosis).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

4-ugers kroniske toksicitetsstudier med aber og hunde, som er relevante for behandlingsvarigheden hos mennesker, viser ingen effekt ved doser på op til henholdsvis 1250 mg/kg/dag og 200 mg/kg, hvilket svarer til sikkerhedsmargener på 625 og 62 (vs. menneske). Racecadotril var ikke immunotoksisk hos mus, der fik racecadotril i op til 1 måned. Længere tids eksponering (1 år) hos aber viste generaliserede infektioner og nedsat antistofrespons på vaccination ved en dosis på 500 mg/kg/dag og ingen infektion/immundepression ved 120 mg/kg/dag. På samme måde blev nogle infektions-/immunparametre påvirket hos den hund, der fik 200 mg/kg/dag i 26 uger. Den kliniske relevans er ikke kendt, se pkt. 4.8.

Der er ikke fundet nogen mutagen eller klastogen effekt af racecadotril i standard *in vitro*- og *in vivo*-tests.

Der er ikke udført carcinogenicitetstest med racecadotril, da lægemidlet er beregnet til kortvarig behandling.

Undersøgelser af reproduktions- og udviklingstoksicitet (fertilitet og tidlig embryonal udvikling, præ- og postnatal udvikling, herunder moderens funktion, undersøgelser af embryoføtal udvikling) viste ingen særlige virkninger af racecadotril.

Andre prækliniske virkninger (f.eks. alvorlig, sandsynligvis aplastisk anæmi, øget diurese, ketonuri, diarré) blev kun observeret ved eksponeringer, der blev anset for at være tilstrækkeligt høje i forhold til den maksimale eksponering af mennesker. Deres kliniske relevans er ikke kendt.

Andre sikkerhedsfarmakologiske undersøgelser viste ingen skadelige effekter af racecadotril på centralnervesystemet, hjerte-kar-funktionen eller de respiratoriske funktioner.

Hos dyr forstærkede racecadotril virkningerne af butyl-hyoscin ved tarmpassagen og de krampedæmpende virkninger af phenytoin.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Pulver

Lactosemonohydrat

Stivelse, prægelatineret (majs)

Silica, kolloid, vandfri

Magnesiumstearat

Kapsel

Gul jernoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Gelatine

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Transparent blister af PVC-PVDC/aluminium

Pakningsstørrelser: 6 og 10 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Rivopharm Ltd.

17 Corrig Road

Sandyford, Dublin 18

Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

71870

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. januar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-