CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bloctil, 100 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 100 mg racekadotrylu (*Racecadotrilum).*

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Jedna kapsułka zawiera 41 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.
Nieprzezroczyste kapsułki w kolorze żółtym, w rozmiarze 2, zawierające biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bloctil jest wskazany w leczeniu objawowym ostrej biegunki u dorosłych, gdy nie jest możliwe leczenie przyczynowe.
Jeżeli można zastosować leczenie przyczynowe, racekadotryl można podawać jako leczenie wspomagające.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Tylko dla dorosłych:
Początkowo jedna kapsułka, niezależnie od pory dnia. Następnie, jedna kapsułka trzy razy na dobę, najlepiej przed głównymi posiłkami. Leczenie należy kontynuować do czasu oddania dwóch normalnych stolców.
Leczenie nie powinno trwać dłużej niż 7 dni.

Szczególne grupy pacjentów:
Osoby w podeszłym wieku: nie ma konieczności dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).
Zaleca się ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek.

Dzieci i młodzież: Stosowanie produktu leczniczego Bloctil u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania
Do podawania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przyjmowanie racekadotrylu nie zmienia standardowego sposobu nawadniania.
Wystąpienie krwistych lub ropnych stolców z towarzyszącą gorączką może wskazywać na zakażenie bakteryjne, będące przyczyną biegunki lub obecność innych, ciężkich chorób.

Ponadto, nie badano zastosowania racekadotrylu w przypadku biegunek spowodowanych leczeniem antybiotykami. Z tego powodu nie należy podawać racekadotrylu w wypadku tego typu schorzeń.

Brak wystarczających badań dotyczących stosowania tego produktu leczniczego w trakcie biegunek przewlekłych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek lub wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).
Istnieje prawdopodobieństwo zmniejszenia biodostępności produktu w przypadku przedłużających się wymiotów.

Ostrzeżenia:
Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Zgłaszano występowanie reakcji skórnych w trakcie stosowania produktu. W większości przypadków są to łagodne reakcje i nie wymagają leczenia, ale w niektórych przypadkach mogą mieć ciężki przebieg, nawet zagrażający życiu. Nie można całkowicie wykluczyć związku ich wystąpienia ze stosowaniem racekadotrylu. Jeśli wystąpią ciężkie reakcje skórne, leczenie należy natychmiast przerwać.

U pacjentów stosujących racekadotryl obserwowano nadwrażliwość i (lub) obrzęk naczynioruchowy. Mogą one wystąpić w dowolnym momencie trwania terapii. Może wystąpić obrzęk twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych. Jeśli obrzęk powoduje niedrożność górnych dróg oddechowych, czyli języka, głośni i (lub) krtani, konieczna jest natychmiastowa pomoc lekarska. Należy przerwać terapię racekadotrylem, pacjenta objąć ścisłą kontrolą lekarską i monitorować, aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązanym z terapią racekadotrylem, mogą być w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia obrzęku. Jednoczesne stosowanie racekadotrylu z inhibitorami konwertazy angiotensyny może zwiększać ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.5). Dlatego należy przeprowadzić dokładną ocenę korzyści do ryzyka nadwrażliwości przed rozpoczęciem terapii racekadotrylem u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR)
W związku z leczeniem racekadotrylem notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR), w tym reakcję na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz uważnie obserwować, czy nie występują u nich reakcje skórne. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowych wskazujące na zespół DRESS, należy natychmiast odstawić racekadotryl i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia. Jeżeli u pacjenta rozwinął się zespół DRESS w wyniku stosowania racekadotrylu, nie należy nigdy wznawiać u niego leczenia racekadotrylem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcja reacekadotrylu z inhibitorami konwertazy angiotensyny Równoczesne stosowanie racekadotrylu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (np. kaptopryl, enalapryl, lizynopryl, peryndopryl, ramipryl) może zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

U ludzi, równoczesne leczenie racekadotrylem i loperamidem lub nifuroksazydem nie zmienia kinetyki racekadotrylu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:
Brak odpowiednich danych, dotyczących stosowania racekadotrylu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, płodność, rozwój zarodka i płodu, poród i rozwój pourodzeniowy. Jednak, ponieważ nie są dostępne specyficzne badania kliniczne, nie należy stosować racekadotrylu u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią:
Brak wystarczających danych dotyczących przenikania racekadotrylu do mleka ludzkiego; tego produktu leczniczego nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

Płodność:
Badania na szczurach nie wykazały wpływu racekadotrylu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Racekadotryl nie wywiera lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Dostępne są dane z badań klinicznych, przeprowadzonych u 2193 dorosłych pacjentów z ciężką biegunką, leczonych racekadotrylem i 282 w grupie przyjmującej placebo.

Następujące działania niepożądane występowały w badaniach klinicznych częściej w czasie leczenia racekadotrylem, niż przy podawaniu placebo lub były zgłaszane po wprowadzeniu produktu na rynek. Częstość występowania działań niepożądanych określono według następującej konwencji: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nie znana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu odpornościowego
Nie znana: wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia układu nerwowego
Często: ból głowy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (patrz punkt 4.4)
Niezbyt często: wysypka, rumień.
Nie znana: rumień wielopostaciowy, obrzęk języka, obrzęk twarzy, obrzęk warg, obrzęk powiek, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, rumień guzowaty, wysypka grudkowa, świerzbiączka, świąd, toksyczny wykwit skórny, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS).

W związku z leczeniem racekadotrylem notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR), w tym reakcję na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano żadnych przypadków przedawkowania.
Dorosłym bez szkodliwego wpływu. podawano w pojedynczej dawce więcej niż 2 g, co odpowiada 20 dawkom terapeutycznym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbiegunkowe, leki przeciwzapalne i przeciwzakaźne stosowane w chorobach jelit. Inne leki przeciwbiegunkowe.
Kod ATC: A07XA04

Mechanizm działania
Racekadotryl jest prolekiem, który musi ulec hydrolizie do aktywnego metabolitu tiorfanu. Tiorfan jest inhibitorem enkefalinazy jelitowej, enzymu białkowego błony komórkowej zlokalizowanego w różnych tkankach, a szczególnie w nabłonku jelita cienkiego. Enzym ten bierze udział zarówno w trawieniu białek egzogennych jak i rozkładzie białek endogennych takich jak enkefaliny.
Racekadotryl zapobiega enzymatycznemu rozkładowi enkefalin i w ten sposób przedłuża ich działanie w synapsach enkefalinergicznych w jelicie cienkim i zmniejsza hipersekrecję.
Racekadotryl jest substancją czynną o działaniu przeciwwydzielniczym wyłącznie w obrębie jelit. Zmniejsza nadmierne wydzielanie wody i elektrolitów przez jelita wywołane toksynami cholery lub stanem zapalnym i nie wpływa na podstawową czynność wydzielniczą. Racekadotryl wywołuje szybkie działanie przeciwbiegunkowe bez zmiany ciągłości pasażu przez jelita.
Racekadotryl nie powoduje wzdęcia brzucha. Podczas badań klinicznych racekadotryl wywoływał wtórne zaparcia w stopniu porównywalnym do placebo.

Działanie farmakodynamiczne
Po podaniu doustnym wykazuje działanie wyłącznie obwodowe, bez wpływu na ośrodkowy układ nerwowy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Randomizowane badane krzyżowe wykazało, że racekadotryl 100 mg, kapsułki w dawce terapeutycznej (1 kapsułka) lub dawce supraterapeutycznej (4 kapsułki) nie spowodował wydłużenia odstępu QT/QTc u 56 zdrowych ochotników (w przeciwieństwie do moksyfloksacyny stosowanej jako kontrola dodatnia).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym racekadotryl jest szybko wchłaniany.
Pokarm nie zmienia biodostępności racekadotrylu, ale maksimum aktywności opóźnione jest o około 1,5 godziny.

Dystrybucja
Po podaniu doustnym racekadotrylu znakowanego węglem ^{14}C zdrowym ochotnikom, stężenie racekadotrylu w osoczu było 200-krotnie większe, niż w komórkach krwi i 3-krotnie większe w osoczu, niż w całej krwi. Lek nie wiązał się z krwinkami w znacznym stopniu.
Dystrybucja węgla radioaktywnego w innych tkankach była umiarkowana, na co wskazuje średnia względna objętość dystrybucji w osoczu wynosząca 66,4 kg.
90% aktywnego metabolitu racekadotrylu, tiorfanu = (RS)-N-(1-oksy-2-(merkaptometylo)-3-fenylopropylo)glicyny, wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami.
Czas trwania i stopień oddziaływania racekadotrylu są uzależnione od dawki. Największe zahamowanie enkefalinazy w osoczu osiągane jest po około 2 godzinach i odpowiada zahamowaniu 75% po dawce 100 mg. Długość czasu trwania zahamowania enkefalinazy wynosi około 8 godzin.

Metabolizm
Biologiczny okres półtrwania racekadrotylu, mierzony jako zahamowanie enkefalinazy w osoczu, wynosi około 3 godziny. Racekadotryl jest szybko hydrolizowany do tiorfanu [(RS)-N-(1-oksy-2-(merkaptometylo)-3-fenylopropylo) glicyny], aktywnego metabolitu, który z kolei jest przekształcany w nieaktywne metabolity oznaczone jako sulfotlenek S-metylotiorfanu, S-metylotiorfan, kwas 2-metanosulfinylometylopropionowy, kwas 2-metylosulfanylometylopropionowy, które razem stanowią więcej niż 10% leku pierwotnego, na którą był wystawiony ogólnoustrojowo organizm.
Dodatkowo wykryto i oznaczono inne mniejsze metabolity w moczu i kale.
Wielokrotne podawanie racekadotrylu nie powoduje kumulacji w organizmie.
Dane z badań *in vitro* wskazują, że racekadotryl i (lub) tiorfan i cztery główne nieaktywne metabolity nie hamują aktywności enzymów głównych izoform CYP 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 i 2C19 w stopniu istotnym klinicznie.
Dane z badań *in vitro* wskazują, że racekadotryl i (lub) tiorfan i cztery główne nieaktywne metabolity nie pobudzają aktywności głównych enzymów izoenzymów CYP (rodzina 3A, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, rodzina 1A, 2E1) i enzymów UGT (wiążących w wątrobie lek z kwasem glukuronowym) w stopniu istotnym klinicznie.
Racekadotryl nie zmienia wiązania z białkami osocza substancji czynnych, które silnie wiążą się z białkami osocza, takie jak tolbutamid, warfaryna, kwas niflumowy, digoksyna czy fenytoina.
U pacjentów z niewydolnością wątroby (marskość wątroby, stopień B klasyfikacji Child-Pugh) profil kinetyczny aktywnego metabolitu racekadotrylu wykazał podobne T_{max} i $T_{½}$ oraz mniejsze C_{max} (-65%) i AUC (-29%) w porównaniu do zdrowych osób.
U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 11-39 ml/min) profil kinetyczny aktywnego metabolitu racekadotrylu wykazał mniejsze C_{max} (-49%) i większe AUC (+16%) oraz $T_{½}$ w porównaniu do zdrowych ochotników (klirens kreatyniny >70 ml/min).
W populacji pediatrycznej wyniki badań dotyczących farmakokinetyki są podobne do populacji osób dorosłych. C_{max} jest osiągane po 2,5 godz. po podaniu. Nie dochodzi do kumulacji leku po podaniu dawki wielokrotnej przyjmowanej co 8 godzin przez 7 dni.

Wydalanie
Racekadotryl jest wydalany w postaci aktywnych i nieaktywnych matabolitów, głównie przez nerki (81,4%) i w znacznie mniejszym stopniu z kałem (około 8%). Wydalanie przez płuca jest nieznaczne (mniejsze niż 1% dawki).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane z 4-tygodniowych badań przeprowadzone u małp i psów dotyczące toksyczności , odpowiadające okresowi trwania leczenia u ludzi, nie wykazały takiego działania przy dawkach do 1250 mg/kg/dobę i 200 mg/kg, odpowiadające zakresowi bezpieczeństwa 625 i 62 (w przeciwieństwie do ludzi). Racekadotryl podawany do 1 miesiąca myszom nie wykazywał immunotoksyczności. Podczas długotrwałego (1 rok) leczenia dorosłych małp dawką 500 mg/kg/dobę obserwowano wystąpienie uogólnionych infekcji i zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej na szczepienie, a nie obserwowano takiego działania przy dawce 120 mg/kg/dobę. Podobnie u psów otrzymujących 200 mg/kg/dobę przez 26 tygodni obserwowano wystąpienie infekcji i zaburzenie niektórych parametrów dotyczących odpowiedzi immunologicznej. Znaczenie kliniczne tego odkrycia nie jest znane, patrz punkt 4.8.
W standardowych badaniach *in vitro* i *in vivo* nie wykazano działania genotoksycznego i klastogennego racekadotrylu.
Nie wykonano badań dotyczących działania rakotwórczego racekadotrylu z powodu krótkiego czasu trwania leczenia.
Racekadotryl nie wykazał specyficznego szkodliwego działania na reprodukcję i rozwój (badania dotyczące wpływu na płodność, rozwój wczesnozarodkowy, przedurodzeniowy i pourodzeniowy, w tym działanie na matkę i rozwój zarodka i płodu).
Inne oddziaływanie niekliniczne (np. ciężka, najczęściej anemia aplastyczna, zwiększona diureza, ketonuria, biegunka) obserwowano tylko po dawkach znacznie przekraczających dawki maksymalne dla ludzi. Ich znaczenie kliniczne nie jest znane.
Inne farmakologiczne badania dotyczące bezpieczeństwa nie wykazały szkodliwego działania racekadotrylu na ośrodkowy układ nerwowy, układ sercowo-naczyniowy i funkcje oddechowe.
U zwierząt, racekadotryl zwiększył działanie butylohioscyny na pasaż jelitowy i przeciwdrgawkowe działanie fenytoiny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek
Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowania zawierają 6 lub 10 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Rivopharm Limited
17 Corrig Road, Sandyford
Dublin 18
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25310

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2019-04-24

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2024-03-14