

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tiorfan, 100 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 100 mg racekadotrylu (*Racecadotrilum*).
Substancje pomocnicze: każda kapsułka zawiera 41 mg laktozy jednowodnej.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.
Kapsułki w kolorze kości słoniowej, w rozmiarze 2, zawierające biały proszek o zapachu siarki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tiorfan jest wskazany w leczeniu objawowym ostrej biegunki u dorosłych, gdy nie jest możliwe leczenie przyczynowe.
Jeśli może być zastosowane leczenie przyczynowe racekadotryl można podawać jako leczenie wspomagające.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tylko dla dorosłych

Początkowo jedna kapsułka, niezależnie od pory dnia. Następnie jedna kapsułka trzy razy dziennie najlepiej przed głównymi posiłkami. Leczenie należy kontynuować do czasu oddania dwóch normalnych stolców.

Leczenie nie powinno trwać dłużej niż 7 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaleca się ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych (patrz punkt 6.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Brak wystarczających badań dotyczących stosowania produktu Tiorfan w czasie biegunek przewlekłych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek lub wątroby. Należy zachować ostrożność przy podawaniu produktu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Istnieje prawdopodobieństwo zmniejszenia biodostępności produktu w przypadku przedłużających się wymiotów.

Ostrzeżenia

Produkt zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Występowały reakcje skórne w trakcie stosowania produktu. W większości przypadków były to łagodne reakcje i nie wymagały leczenia, ale w niektórych przypadkach miały przebieg ostry, a nawet zagrażający życiu. Powiązania ich wystąpienia ze stosowaniem racekadotrylu nie można całkowicie wykluczyć. 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcja racekadotrylu 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

Płodność

Badania dotyczące wpływu na płodność przeprowadzone u szczurów nie wykazały takiego działania.

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania racekadotrylu u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie ani pośrednie szkodliwe działanie na ciążę, płodność, rozwój zarodka i płodu, poród i rozwój pourodzeniowy. Jednak, ponieważ specyficzne badania kliniczne nie są dostępne, nie należy stosować racekadotrylu u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Z powodu braku danych dotyczących przenikania racekadotrylu do mleka ludzkiego, produktu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

Poniższe 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 została przedstawiona według układu: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (patrz punkt 4.4)

Niezbyt często: wysypka, rumień.

Nieznana: rumień wielopostaciowy, obrzęk języka, obrzęk twarzy, obrzęk warg, obrzęk powiek, obrzęk naczyńioruchowy, pokrzywka, rumień guzowaty, wysypka grudkowa, świerzbączka, świąd, toksyczny wykwit skórny.

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 podawano w pojedynczej dawce więcej niż 2 g (równoważność 20 dawek terapeutycznych) bez szkodliwego wpływu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Pozostałe leki przeciwbiegunkowe.

Kod ATC: A 07 XA 04

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 enkefalinergicznym 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.

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

Randomizowane badane krzyżowe wykazało, że racekadotryl 100 mg, kapsułki w dawce terapeutycznej (1 kapsułka) lub dawce supratherapeutycznej (4 kapsułki) nie spowodował zwiększenia QT/QTc u 56 zdrowych ochotników (w przeciwieństwie do moksyflokscyny stosowanej jako pozytywna kontrola).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym racekadotryl jest szybko wchłaniany.

Ekspozycja w stanie równowagi jest porównywalna z ekspozycją po podaniu pojedynczej dawki.

Biodostępność racekadotrylu nie jest modyfikowana przez jedzenie, ale maksimum aktywności opóźnione jest o około 1,5 godziny.

Dystrybucja

Po podaniu dawki doustnej racekadotrylu znakowanego węglem ¹⁴C 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 wiąże się z krwinkami w nieznacznym 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, zostaje związane z białkami osocza, głównie albuminami.

Czas trwania i stopień oddziaływania racekadotrylu są uzależnione od dawki. Najwyższa inhibicja enkefalinazy w osoczu osiągnana jest po około 2 godzinach i odpowiada zahamowaniu 75% po dawce 100 mg. Długość czasu trwania inhibicji enkefalinazy wynosi około 8 godzin.

Metabolizm

Okres półtrwania racekadotrylu, 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-metanosulfanylometylopropionowy, 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 $T_{1/2}$ 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 $T_{1/2}$ 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 osiągnięte po 2,5 godz. po podaniu. Nie dochodzi do kumulacji leku po podaniu dawki wielokrotnej przyjmowanej co 8 godzin przez 7 dni.

Wydalenie

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane z 4-tygodniowych badań dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzonych u małp i psów, 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 *vivo* nie wykazano genotoksyczności i działania 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 działania niekliniczne (np. ciężka, najczęściej aplastyczna anemia, zwiększona diureza, ketonuria, biegunka) było obserwowane 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

Skrobia żelowana kukurydziana

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka kapsułki

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

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

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania po 6, 10, 20, 100 i 500 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

Bioprojet Europe Ltd.

29, Earlsfort Terrace

Dublin 2

Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18918

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 listopad 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 wrzesień 2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

03/2017