

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

HIDRASEC 10 mg granule za oralnu suspenziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži 10 mg racekadotrila.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna vrećica sadrži 966,5 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralnu suspenziju.

Bijeli prašak s karakterističnim mirisom marelice.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Dopunsko, simptomatsko liječenje akutnog proljeva u dojenčadi (starije od 3 mjeseca) i djece, zajedno s oralnom rehidracijom i uobičajenim potpornim mjerama kada te mjere same nisu dovoljne za nadzor kliničkog stanja i kada nije moguće liječenje samog uzroka.

Ako je moguće liječenje samog uzroka, racekadotril se može primijeniti kao dopuna.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Hidrasec se primjenjuje oralnim putem uz oralnu rehidraciju (vidjeti dio 4.4).

##### *Pedijatrijska populacija*

Hidrasec 10 mg namijenjen je djeci tjelesne težine <13 kg.

Preporučena doza određuje se prema tjelesnoj težini: u pojedinačnoj dozi od 1,5 mg/kg (1 do 2 vrećice), tri puta na dan u pravilnim razmacima.

U dojenčadi <9 kg:                      jedna vrećica od 10 mg tri puta na dan

U dojenčadi 9 kg - 13 kg:              dvije vrećice od 10 mg tri puta na dan

U kliničkim ispitivanjima u djece liječenje je trajalo pet dana. Liječenje treba nastaviti sve do pojave dviju urednih stolica, a ne smije trajati dulje od sedam dana. Ne preporučuje se dugotrajno liječenje racekadotrilom.

Sigurnost i djelotvornost racekadotrila u djece u dobi mlađe od 3 mjeseca nisu ustanovljena. Nema kliničkih ispitivanja u dojenčadi mlađe od 3 mjeseca.

#### *Dodatni podaci o posebnim populacijama*

Nema ispitivanja u dojenčadi ni u djece s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.4). Kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega preporuča se oprez.

#### Način primjene

Granule se mogu dodati hrani, otopiti u čaši vode ili u bočici za hranjenje, nakon čega sadržaj treba dobro promiješati i odmah primijeniti.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Zbog prisutnosti saharoze, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharoza-izomaltaza insuficijencijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Primjena Hidraseca ne mijenja uobičajeni način rehidracije. Nužno je preporučiti da dijete pije mnogo tekućine.

U slučaju teška ili produljena proljeva praćenog jakim povraćanjem ili gubitkom apetita, valja uzeti u obzir intravensku rehidraciju.

Krvave ili purulentne stolice i vrućica mogu ukazivati na prisutnost invazivnih bakterija kao uzročnika proljeva, ili na prisutnost druge teške bolesti. Također, racekadotril nije ispitan pri proljevu prouzročenom antibioticima. Stoga ga ne treba primjenjivati u tim stanjima.

Lijek nije dovoljno ispitan pri kroničnom proljevu.

U bolesnika s dijabetesom valja uzeti u obzir da svaka vrećica lijeka Hidrasec 10 mg sadrži i 0,966 g saharoze.

Ako količina saharoze (izvor glukoze i fruktoze) u dnevnoj dozi premašuje 5 g na dan, to valja uzeti u obzir pri računanju dnevnog unosa šećera.

Lijek se ne smije davati dojenčadi mlađoj od 3 mjeseca jer se u toj skupini ne provode klinička ispitivanja.

Lijek se ne smije davati djeci s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre, bez obzira na stupanj oštećenja, jer za tu skupinu bolesnika nema podataka.

Zbog mogućeg smanjenja bioraspoloživosti, lijek se ne smije davati u slučajevima produljena ili nekontrolirana povraćanja.

Preosjetljivost i angioneurotski edem opisani su u bolesnika koji su primali racekadotril . Do ovoga može doći u bilo kojem trenutku tijekom liječenja.

Može se pojaviti angioedem lica, ekstremiteta, usana i sluznica.

U situacijama kada se pojavi angioedem vezan s opstrukcijom gornjih dišnih puteva kao što je jezik, glotis, i/ili larinks, odmah se mora primijeniti hitno liječenje.

Racekadotril se mora ukinuti, a bolesnik mora biti pod pažljivim medicinskim nadzorom koji treba trajati sve dok ne dođe do potpunog i trajnog povlačenja simptoma.

Bolesnici koji u anamnezi imaju angioedem koji nije bio povezan s liječenjem racekadotrilom mogu biti pod povišenim rizikom pojave angioedema.

Istovremena uporaba racekadotriila i ACE inhibitora može povećati rizik od pojave angioedema (vidjeti dio 4.5). Stoga je potrebna pažljiva procjena omjera koristi i rizika prije započinjanja liječenja racekadotrilom u bolesnika koji primaju ACE inhibitore.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### *Interakcija racekadotriila s ACE inhibitorima*

Istodobna primjena racekadotriila i ACE inhibitora (npr. kaptopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril) može povećati rizik nastanka angioedema (vidjeti dio 4.4).

Istodobnom primjenom racekadotriila s loperamidom ili nifuroksazidom ne mijenja se kinetika racekadotriila kod ljudi.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni racekadotriila u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak u pogledu trudnoće, plodnosti, embrio-fetalnog razvoja, poroda ili postnatalnog razvoja. Međutim, s obzirom da nema specifičnih kliničkih ispitivanja, racekadotril ne treba davati trudnicama.

##### Dojenje

Budući da nema podataka o izlučivanju racekadotriila u majčino mlijeko, lijek ne treba davati dojiljama.

##### Plodnost

Ispitivanja plodnosti na štakorima pokazuju da racekadotril ne utječe na plodnost.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nije značajno.

Racekadotril ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

Dostupni su podaci iz kliničkih ispitivanja za 860 pedijatrijskih bolesnika s akutnim proljevom liječenih racekadotrilom i 411 bolesnika koji su dobivali placebo.

Niže navedene nuspojave javljale su se češće pri primjeni racekadotriila negoli placeba, ili su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Prema učestalosti razvrstane su na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

##### Infekcije i infestacije

Manje često: tonzilitis

##### Poremećaji kože i potkožnog tkiva (vidjeti dio 4.4.)

Manje često: osip, eritem

Nepoznata učestalost: multiformni eritem, edem jezika, edem lica, edem usana, edem očnih kapaka, angioedem, urtikarija, erythema nodosum, papularni osip, prurigo, pruritis.

##### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9 Predoziranje**

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

Kod odraslih su, bez štetnih učinaka, primijenjene pojedinačne doze veće od 2 g (20 puta veće od terapijske doze).

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: ostali antidijaroici, ATK oznaka: A07XA04

##### Mehanizam djelovanja

Racekadotril je prolijek koji se hidrolizira u aktivni metabolit tiorfan koji je inhibitor enkefalinaze, peptidaze iz stanične membrane, prisutne u različitim tkivima, osobito u epitelu tankog crijeva. Taj enzim sudjeluje u probavi egzogenih peptida i u razgradnji endogenih peptida, poput enkefalina.

Racekadotril štiti enkefaline od enzimske razgradnje, čime produljuje njihov učinak na enkefalinergičke sinapse u tankom crijevu i smanjuje hipersekreciju.

Racekadotril je tvar s čistim antisekrecijskim djelovanjem na crijevo. Smanjuje hipersekreciju vode i elektrolita u crijevu, induciranu toksinom kolere ili upalom, i ne utječe na bazalnu sekrecijsku aktivnost. Racekadotril ima brzo antidijaroično djelovanje, ne mijenjajući pritom brzinu prolaska sadržaja kroz crijevo.

##### Klinička djelotvornost i sigurnost

U dva klinička ispitivanja u djece, racekadotril je u prvih 48 sati smanjio težinu stolica za 40%, odnosno 46%. Uočeno je i značajno skraćanje trajanja proljeva i smanjenje potrebe za rehidracijom.

Meta-analiza podataka pojedinačnih bolesnika (9 randomiziranih kliničkih ispitivanja racekadotrila u odnosu na placebo, dodatno uz otopinu za oralnu rehidraciju) prikupila je pojedinačne podatke 1384 dječaka i djevojčica s akutnim proljevom raznih težina, liječenih u bolnici ili izvan nje. Medijan dobi bio je 12 mjeseci (interkvartilni raspon: 6 do 39 mjeseci). Ukupno je 714 bolesnika bilo mlađe od 1 godine, a 670 bolesnika imalo je godinu dana ili više. Srednja tjelesna težina bila je u rasponu od 7,4 kg do 12,2 kg. Ukupni medijan trajanja proljeva nakon uključivanja bio je 2,81 dan za placebo u odnosu na 1,75 dana za racekadotril. Udio oporavljenih bolesnika bio je veći u racekadotril skupini u odnosu na placebo [omjer rizika (HR, eng. Hazard Ratio): 2,04; 95% CI: 1,85 do 2,32;  $p < 0,001$ ; Cox-ova regresija proporcionalnih rizika]. Rezultati su bili vrlo slični za dojenčad (<1 godine) (HR; 2,01; 95% CI: 1,71 do 2,36;  $p < 0,001$ ) i malu djecu (>1 godine) (HR; 2,16; 95% CI: 1,83 do 2,57;  $p < 0,001$ ). U ispitivanjima hospitaliziranih bolesnika ( $n=637$ ), omjer srednjeg broja stolica racekadotril/placebo bio je 0,59 (95% CI: 0,51 do 0,74;  $p < 0,001$ ). U ispitivanjima nezaprmljenih bolesnika ( $n=695$ ), omjer srednjeg broja dijaroičnih stolica racekadotril/placebo bio je 0,63 (95% CI: 0,47 do 0,85;  $p < 0,001$ ).

Racekadotril ne izaziva abdominalnu distenziju. Tijekom kliničkog razvoja lijeka, racekadotril je izazvao sekundarnu opstipaciju učestalošću koja je bila usporediva s placebom. Kada se primjenjuje oralno, djeluje isključivo periferno, bez učinaka na središnji živčani sustav.

Randomizirano, ukriženo (crossover) ispitivanje pokazalo je da kapsule sa 100 mg racekadotrila u terapijskoj dozi (1 kapsula) ili supra-terapijskoj dozi (4 kapsule) nisu izazvale produljenje QT/QTc u 56 zdravih dobrovoljaca (suprotno moksifloksacinu koji je korišten kao pozitivna kontrola).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Racekadotril se nakon oralne primjene brzo apsorbira.

### Distribucija

Nakon oralne primjene <sup>14</sup>C-obilježenog racekadotrila, izmjerena izloženost radio-ugljiku bila je višestruko puta veća u plazmi nego u krvnim stanicama i 3 puta veća u plazmi nego u ukupnoj krvi. Prema tome, lijek se ne veže za krvne stanice u značajnoj mjeri.

Distribucija radio-ugljika u drugim tkivima bila je umjerena, kako je pokazano srednjim očitim volumenom distribucije u plazmi od 66,4 kg.

90% aktivnog metabolita racekadotrila, (RS)-N-(1-okso-2-(merkaptometil)-3-fenilpropil)-glicin (tiorfan), veže se na proteine plazme, pretežno na albumin.

Trajanje i jačina djelovanja racekadotrila ovise o dozi. Vrijeme do vršne inhibicije enkefalinaze u plazmi iznosi oko 2 sata nakon primjene, pri čemu se dozom od 1,5 mg/kg postiže 90% inhibicije. Inhibicija enkefalinaze u plazmi traje oko 8 sati.

### Biotransformacija

Vrijeme polueliminacije racekadotrila, mjereno inhibicijom enkefalinaze u plazmi, iznosi oko 3 sata. Racekadotril se brzo hidrolizira u aktivni metabolit tiorfan, (RS)-N-(1-okso-2-(merkaptometil)-3-fenilpropil)-glicin, koji se potom pretvara u inaktivne metabolite identificirane kao sulfoksid *S*-metiltiorfana, *S*-metiltiorfan, 2-metansulfinilmetil propionska kiselina i 2-metilsulfanilmetil propionska kiselina, od kojih su svi formirani više od 10% sistemske izloženosti ishodišnom lijeku. Također su otkriveni i izmjereni dodatni manje bitni metaboliti u urinu i stolici.

In vitro podaci pokazuju da racekadotril/tiorfan i četiri glavna inaktivna metabolita ne inhibiraju glavne izo-oblike CYP enzima 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 i 2C19 u mjeri koja bi bila klinički značajna. In vitro podaci pokazuju da racekadotril/tiorfan i četiri glavna inaktivna metabolita ne induciraju izo-oblike CYP enzima (porodica 3A, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, porodica 1A, 2E1) niti UGT-konjugirajuće enzime u mjeri koja bi bila klinički značajna.

U pedijatrijskoj populaciji, farmakokinetički rezultati slični su kao kod odraslih, s postizanjem  $C_{max}$  nakon 2,5 sata od primjene. Ne dolazi do nakupljanja nakon višestrukih doza primijenjenih svakih 8 sati, kroz 7 dana.

### Eliminacija

Racekadotril se izlučuje u obliku aktivnih i inaktivnih metabolita. Glavni put izlučivanja je putem bubrega (81,4%), a u mnogo manjem stupnju putem fecesa (oko 8%). Izlučivanje putem pluća nije značajno (manje od 1% doze).

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja kronične 4-tjedne toksičnosti u majmuna i pasa, što je relevantno za trajanje liječenja u ljudi, ne pokazuju nikakav učinak u dozama do 1250 mg/kg/dan, odnosno 200 mg/kg, što odgovara granicama sigurnosti od 625 i 62 (u odnosu na ljude). Racekadotril se nije pokazao imunotoksičnim u miševa koji su ga primali u trajanju do jednog mjeseca. Pri duljoj primjeni lijeka (jedna godina) u dozi od 500 mg/kg/dan u majmuna uočene su opće infekcije i slabiji odgovori protutijela na cijepljenje, a u dozi od 120 mg/kg/dan nisu uočene infekcije/smanjenje imuniteta. Slično u pasa koji su dobivali 200 mg/kg/dan kroz 26 tjedana, uočen je poremećaj nekih parametara infekcije/imuniteta. Klinički značaj nije poznat, vidjeti dio 4.8.

U standardnim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima nisu uočeni mutageni ili klastogeni učinci racekadotrila.

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s racekadotrilom s obzirom da se lijek daje za kratkotrajno liječenje.

Ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti (plodnost i rani embrijski razvoj, prenatalni i postnatalni razvoj, uključujući stanje majke, embrio-fetalni razvoj) nisu ukazala na neke posebne učinke racekadotrila.

Ispitivanje toksičnosti u mladih štakora nije pokazalo nikakve značajne učinke racekadotrila u dozama do 160 mg/kg/dan, što je 35 puta više od uobičajene pedijatrijske doze (tj. 4,5 mg/kg/dan). Unatoč nerazvijenoj bubrežnoj funkciji u djece mlađe od 1 godine, ne očekuju se više razine izloženosti u toj populaciji.

Ostali neklinički učinci (npr. teška, vrlo vjerojatno aplastična anemija, pojačana diureza, ketonurija, proljev) uočeni su samo pri izloženosti znatno većoj od najveće izloženosti u ljudi. Klinički značaj toga nije poznat.

Ostala farmakološka ispitivanja sigurnosti ne pokazuju štetne učinke racekadotrila na središnji živčani sustav, kardiovaskularnu i respiratornu funkciju.

Racekadotril je u životinja pojačao učinke butilhioscina na prolazak sadržaja kroz crijevo te antikonvulzivne učinke fenitoina.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

saharoza  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
poliakrilat, 30 postotna raspršina  
aroma marelice

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Papir/Al/PE vrećice.  
Pakiranja sadrže 16 ili 20 vrećica.  
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

Granule se mogu dodati hrani, otopiti u čaši vode ili u bočici za hranjenje, nakon čega sadržaj treba dobro promiješati i odmah primijeniti.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bioprojet Pharma,  
9, rue rameau,  
75002 Pariz,  
Francuska

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-944929327

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

12. srpnja 2012./28. svibnja 2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Ožujak, 2020.