

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

HIDRASEC 30 mg granule za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži 30 mg racekadotrila.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna vrećica sadrži 2,9 g 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 30 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 djece 13 - 27 kg: jedna vrećica od 30 mg tri puta na dan

U djece iznad 27 kg: dvije vrećice od 30 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 30 mg sadrži i 2,899 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 racekadotrila 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 placebo, 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 skraćivanje trajanja proljeva i smanjenje potrebe za rehidracijom.

Meta-analiza podataka pojedinačnih bolesnika (9 randomiziranih kliničkih ispitivanja racekadotriila 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 racekadotriila 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 ¹⁴C-obilježenog racekadotrila u zdravih dobrovoljaca, koncentracija racekadotrila bila je više od 200 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-metansulfinitmetil 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, embryo-fetalni razvoj) nisu ukazala na neke posebne učinke racekadotrila.

Ispitivanje toksičnosti u mladih štakora nije pokazalo nikakve značajne učinke racekadotriila 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 racekadotriila 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-113623607

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

12. srpnja 2012./28. svibnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Ožujak, 2020.