

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Hidrasec 100 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 100 mg racekadotrila.

Pomožne snovi: Ena kapsula vsebuje 41 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsule slonovinaste barve. Velikost 2, vsebuje bel prašek z vonjem po žveplu.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Hidrasec je indicirano za simptomatsko zdravljenje akutne driske pri odraslih, kadar ni možno zdravljenje vzroka driske.

Kadar je mogoče zdravljenje vzroka driske, se lahko uporablja racekadotril kot dodatno zdravljenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Samo za odrasle:

Na začetku ena kapsula, ne glede na čas dneva. Potem ena kapsula trikrat na dan, po možnosti pred glavnimi obroki. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ni dvakrat ugotovljeno iztrebljanje normalnega blata.

Zdravljenje ne sme trajati več kot 7 dni.

Posebne populacije:

Starejši: Starejšim osebam odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic je potrebna previdnost.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnostni ukrepi:

Pri jemanju racekadotrila je treba upoštevati običajne rehidracijske sheme.

Krvavo ali gnojno blato in zvišana telesna temperatura lahko kažeta, da so vzrok driske invazivne bakterije, ali nakazujeta kakšno drugo hudo bolezen.

Prav tako racekadotril ni bil preizkušen pri driski, povezani z jemanjem antibiotika, zato se ga ne sme uporabljati pri teh stanjih.

Uporaba tega zdravila pri kronični driski ni dovolj raziskana. Podatkov o bolnikih z okvaro ledvic ali jeter je malo. Takšne bolnike je treba zdraviti previdno (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z dolgotrajnim bruhanjem je biološka uporabnost zdravila lahko zmanjšana.

Opozorila:

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so galaktozna intoleranca, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoza - galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Pri uporabi tega zdravila so poročali o pojavu kožnih reakcij. Te so v večini primerov blage in ne potrebujejo zdravljenja, toda v nekaterih primerih so lahko hude, celo življenjsko ogrožujoče. Povezave z racekadotrilom se ne da popolnoma izključiti. Če se pojavijo hude kožne reakcije, je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Pri bolnikih, ki so jemali racekadotril, so poročali o preobčutljivosti/angionevrotičnem edemu. To se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem.

Pojavi se lahko angioedem obraza, okončin, ustnic ali sluznic.

Kadar je angioedem povezan z obstrukcijo zgornjih dihal, kot so jezik, grlo in/ali žrelo, je treba takoj uvesti urgentno zdravljenje.

Racekadotril je treba ukiniti, bolnik pa mora biti pod skrbnim zdravniškim nadzorom z uvedenim ustreznim spremljanjem. S tem je treba nadaljevati, dokler simptomi popolnoma in trajno ne izzvenijo. Bolniki, pri katerih je v preteklosti že prišlo do angioedema, ki ni bil povezan z zdravljenjem z racekadotrilom, imajo lahko povečano tveganje za angioedem.

Sočasna uporaba racekadotrila in zaviralcev angiotenzinske konvertaze lahko poveča tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.5). Zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci angiotenzinske konvertaze, pred uvedbo zdravljenja z racekadotrilom skrbno oceniti razmerje med koristmi in tveganjem.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje racekadotrila z zaviralci angiotenzinske konvertaze

Sočasna uporaba racekadotrila in zaviralcev angiotenzinske konvertaze (npr. kaptopril, enalapril, lizinopril, perindopril, ramipril) lahko poveča tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Sočasno zdravljenje z racekadotrilom in loperamidom ali nifuroksazidom pri človeku ne spremeni kinetike racekadotrila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Študije plodnosti z racekadotrilom izvedene na podganah kažejo, da zdravilo ne vpliva na plodnost.

Nosečnost

O uporabi racekadotrila pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, plodnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj. Ker pa specifičnih kliničnih študij ni, nosečnice ne smejo dobivati racekadotrila.

Dojenje

Zaradi pomanjkanja informacij o izločanju racekadotrila v materinem mleku pri človeku, doječe ženske ne smejo dobivati tega zdravila.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Racekadotril nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Na voljo so podatki iz kliničnih študij akutne driske 2193 odraslih bolnikov, zdravljenih z racekadotrilom, in 282, zdravljenih s placebom.

Naslednji, spodaj navedeni neželeni učinki so bili pri racekadotrilu pogostejši kot pri placebo, ali so bili opisani med spremljanjem v obdobju trženja. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena upošteva je naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol

Bolezni kože in podkožja (glejte poglavje 4.4)

Občasni: izpuščaj, eritem

Neznana pogostnost: multififormni eritem, edem jezika, edem obraza, edem ustnic, edem vek, angioedem, urtikarija, nodozni eritem, papulozen izpuščaj, prurigo, srbenje, toksične erupcije na koži.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

Pri odraslih so bili uporabljeni enkratni odmerki nad 2 g, kar ustreza 20 - kratnemu terapevtskemu odmerku, in ob tem ni bilo opisanih škodljivih učinkov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi antidiaroiiki

Oznaka ATC: A07XA04

Racekadotril je predzdravilo, ki mora hidrolizirati v aktivni presnovek tiorfan. Tiorfan zavira enkefalinazo, celičnomembransko peptidazo, prisotno v različnih tkivih, predvsem v epiteliju tankega črevesa.

Ta encim sodeluje pri hidrolizi eksogenih peptidov in pri razgradnji endogenih peptidov kot so enkefalini.

Racekadotril ščiti endogene enkefaline pred encimsko razgradnjo in s tem podaljša njihov učinek v enkefalinergičnih sinapsah v tankem črevesu in zmanjša hipersekrecijo.

Racekadotril je črevesna protisekrecijska učinkovina. V črevesu zmanjša hipersekrecijo vode in elektrolitov, ki jih povzroči toksin kolere ali vnetje, in ne vpliva na bazalno sekrecijsko aktivnost. Racekadotril hitro učinkuje proti driski, ne da bi vplival na trajanje prehoda skozi črevo.

Racekadotril ne povzroči napenjanja v trebuhu. Med kliničnim razvojem je bil delež sekundarne zaprtosti pri racekadotrilu podoben kot pri placebo.

Če je uporabljen peroralno, deluje izključno periferno in nima vplivov na osrednje živčevje.

Randomizirane navzkrižne študije kažejo, da racekadotril 100 mg kapsule v terapevtskem odmerku (1 kapsula) ali v nadterapevtskem odmerku (4 kapsule) ni sprožil QT/QTc podaljšanja pri 56 zdravih prostovoljcih (nasprotno kot moksifloksacin, ki je bil uporabljen kot pozitivna kontrola).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se racekadotril hitro absorbira.

Izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja je primerljiva izpostavljenosti po enkratnem odmerku.

Hrana ne vpliva na biološko uporabnost racekadotrila, toda največja aktivnost zaostane za približno eno uro in pol.

Porazdelitev

Po peroralnem odmerku ¹⁴C-označenega racekadotrila pri zdravih prostovoljcih je izmerjena izpostavljenost radioogljiku v plazmi več kot 200-krat višja kot v krvnih celicah in 3-krat višja kot v krvi. Torej se zdravilo ni vezalo na krvne celice v pomembnejši količini. Porazdelitev radioogljika v drugih telesnih tkivih je bilo zmerno, kot tudi kaže srednji volumen porazdelitve v plazmi – 66,4 kg. Devetdeset odstotkov aktivnega presnovka racekadotrila, tiorfana = (RS)-N-(1-okso-2-(merkaptometil)-3-fenilpropil)-glicin, je vezanega na beljakovine v plazmi, predvsem na albumin. Trajanje in obseg učinka racekadotrila sta odvisna od odmerka. Čas do največjega zavrta enkefalinaze je približno 2 uri in z odmerkom 100 mg je doseženo 75 % zavrte.

Po 100 mg odmerku traja zavrte plazemske enkefalinaze približno 8 ur.

Biotransformacija

Biološki razpolovni čas racekadotrila, merjen z zavrtjem plazemske enkefalinaze, je približno 3 ure. Racekadotril hitro hidrolizira v aktivni presnovek tiorfan (RS)-N-(1-okso-2-(merkaptometil)-3-fenilpropil)-glicin, ki se potem spremeni v neaktivne presnovke, ki so bili identificirani kot sulfoksid S-metiltiorfana, S-metil tiorfan, 2-metansulfinilmetil propionska kislina in 2-metilsulfanilmetil propionska kislina, vseh pa je nastalo več kot 10 % sistemske izpostavitve osnovni učinkovini. Zaznali in določili so tudi druge manjše presnovke v urinu in blatu.

Večkratna uporaba racekadotrila ne povzroči kopičenja v telesu.

Podatki in vitro kažejo, da racekadotril / tiorfan in štirje večji neaktivni metaboliti ne zavirajo glavnih izooblik encima CYP 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 in 2C19 v taki meri, da bi bilo klinično pomembno.

Podatki in vitro kažejo, da racekadotril / tiorfan in štirje večji neaktivni metaboliti ne inducirajo izooblik encima CYP (družina 3A, 2D6, 2C9/2C19, družina 1A, 2E1) in encimov, ki konjugirajo UGT, v taki meri, da bi bilo klinično pomembno.

Racekadotril ne spremeni vezave na beljakovine tistih zdravih učinkovin, ki so močno vezane na

beljakovine, npr. tolbutamida, varfarina, nifluminske kisline, digoksina ali fenitoina.

Pri bolnikih z odpovedjo jeter [ciroza, stopnja B po Child-Pughovi razvrstitvi] so kinetične značilnosti aktivnega presnovka racekadotrila pokazale podoben Tmax in T½ in manjši Cmax (–65 %) in AUC (–29 %) kot pri zdravih osebah.

Pri bolnikih s hudo odpovedjo ledvic (očistek kreatinina 11 – 39 ml/min) so kinetične značilnosti aktivnega presnovka racekadotrila pokazale manjšo Cmax (–49 %) in večja AUC (+16 %) in T½ kot pri zdravih prostovoljcih (očistek kreatinina > 70 ml/min).

V pediatričnih študijah so farmakokinetični rezultati podobni kot v odrasli populaciji in sicer je dosežena C_{max} v 2 urah 30 min po vnosu. Po večkratnem odmerku vsakih 8 ur, 7 dni, ni bilo akumulacije.

Izločanje

Racekadotril se odstrani v obliki aktivnih in neaktivnih presnovkov. Odstranjevanje poteka predvsem skozi ledvice (81,4 %) in v veliko manjši meri z blatom (približno 8 %). Pljučna pot je nepomembna (manj kot 1 % odmerka).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kronične 4-tedenske študije toksičnosti pri opicah in psih, pomembne za trajanje zdravljenja pri človeku, niso pokazale nobenih učinkov pri odmerkih do 1250 mg/kg/dan in 200 mg/kg, ki v tem zaporedju ustrezajo varnostnim rezervam 625 in 62 (proti človeku). Racekadotril ni bil imunotoksičen pri miših, ki so ga dobivale do 1 mesec.

Pri odraslih opicah, ki so kronično (1 leto) dobivale odmerek 500 mg/kg/dan, so ugotovili generalizirane okužbe in zmanjšan odziv protiteles na cepljenje. Pri odmerku 120 mg/kg/dan ni bilo infekcij in depresije imunskega sistema. Podobno so pri psih, ki so prejeli 200 mg/kg/dan 26 tednov opazili nekatere infekcije in vpliv na imunske parametre. Klinični pomen je neznan, glejte poglavje 4.8.

V standardnih *in vitro* in *in vivo* testih niso našli mutagenih in klastogenih učinkov racekadotrila. Karcinogeno testiranje z racekadotrilom ni bilo izvedeno, saj je zdravilo namenjeno za kratkoročno zdravljenje.

Nikakršni posebni učinki racekadotrila niso razkrili reproduktivne ali razvojne toksičnosti (plodnost in zgodnji embrionalni razvoj, predporodni in poporodni razvoj vključno s funkcijo maternice, študije embriofetalnega razvoja). Predklinično so učinke (npr. hudo, najverjetneje aplastično anemijo, večjo diurezo, ketonurijo, drisko) opazili le pri izpostavljenostih, ki so bistveno večje od največje izpostavljenosti pri človeku. Njihov klinični pomen ni znan.

Druge farmakološke študije varnosti niso pokazale škodljivih učinkov racekadotrila na osrednji živčni sistem, na srčnožilne ali dihalne funkcije.

Pri živalih je racekadotril okreпил učinke butilioscina na prehod skozi črevo in na antikonvulzivne učinke fenitoina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

laktoza
predgelirani škrob (koruzni)
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Kapsula:

rumeni železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
želatina

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC-PVDC/aluminija.

Pakiranja, ki vsebujejo 6, 10, 20, 100 (bolnišnična uporaba) in 500 kapsul (bolnišnična uporaba).

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bioprojet Europe Ltd.

101 Furry Park road

Killester

DUBLIN 5

IRSKA

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/00735/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. junij 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 5. september 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. april 2017