

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Hidrasec 10 mg zrnca za peroralno suspenzijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica vsebuje 10 mg racekadotrila.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena vrečica vsebuje 966,5 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca za peroralno suspenzijo

Bel prašek z značilnim vonjem po marelicah.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Dopolnilno simptomatsko zdravljenje akutne driske pri dojenčkih (starejših od 3 mesecev) in otrocih, skupaj s peroralno rehidracijo in običajnimi podpornimi ukrepi, kadar ti ukrepi sami ne zadoščajo za obvladanje kliničnega stanja, in 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

Zdravilo Hidrasec se uporablja peroralno, skupaj s peroralno rehidracijo (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Hidrasec je namenjeno dojenčkom < 13 kg.

Priporočeni odmerek je treba določiti glede na telesno maso: 1,5 mg/kg na odmerek (kar ustreza 1 do 2 vrečicama), trikrat na dan v rednih intervalih.

Pri dojenčkih do 9 kg: ena 10 mg vrečica 3-krat dnevno.

Pri dojenčkih od 9 do 13 kg: dve 10 mg vrečici 3-krat dnevno.

V kliničnih preskušanjih pri otrocih je zdravljenje trajalo 5 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ni dvakrat ugotovljeno iztrebljanje normalnega blata. Zdravljenje ne sme trajati več kot 7 dni.

Pediatrična populacija

Kliničnih preskušanj, ki bi podprle zdravljenje pri dojenčkih, mlajših od 3 mesecev, ni.

Študij pri dojenčkih ali otrocih z okvaro ledvic ali jeter ni (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Zrnca je mogoče dodati hrani, jih razpustiti v kozarcu vode ali v steklenički za hranjenje, dobro premešati in jih tako pripravljene otroku dati takoj.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
To zdravilo vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Rehidracija (vključno z bruhanjem in diarejo)

Uporaba zdravila Hidrasec ne spremeni običajnih rehidracijskih shem.

Rehidracija je zelo pomembna pri zdravljenju akutne driske pri dojenčkih.

Potrebo po rehidraciji in način le-te je treba prilagoditi starosti in telesni masi bolnika ter stopnji in resnosti stanja, še zlasti v primeru hude ali dolgotrajne driske s znatnim bruhanjem ali pomanjkanjem apetita.

V primeru resne ali dolgotrajne driske s pomembnim bruhanjem ali pomanjkanjem apetita pride v poštev intravenska rehidracija.

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 preizkušen pri driski, povezani z jemanjem antibiotika. Zato se racekadotrila v takšnih okoliščinah ne sme uporabljati.

Uporaba tega zdravila pri kronični driski ni dovolj raziskana.

Preobčutljivost

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 kožne reakcije, je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Angioedem

Med zdravljenjem z racekadotrilom se lahko pojavi angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic.

Ta angioedem je lahko alergijski (angioedem, ki ga povzroči mediator mastocitov) ali nealergijski (angioedem, ki ga povzroči bradikinin). Kombinacija racekadotrila z zdravili, ki zvišajo koncentracijo bradikinina, zlasti z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE), poveča tveganje za bradikininski angioedem (glejte poglavje 4.5). Zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE), pred uvedbo zdravljenja z racekadotrilom skrbno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem (glejte poglavje 4.5).

V primeru obstrukcije zgornjih dihalnih poti je treba takoj uvesti urgentno zdravljenje, ne glede na etiologijo angioedema, saj je izid tega stanja lahko usoden.

Če se pojavi angioedem, je treba racekadotril ukiniti, bolnik pa mora biti pod skrbnim zdravniškim nadzorom, dokler simptomi popolnoma in trajno ne izzvenijo. Racekadotrila se ne sme ponovno uvesti.

Hudi kožni neželeni učinki (SCAR)

V povezavi z zdravljenjem z racekadotrilom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR), vključno z reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Ti neželeni učinki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni. Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome ter jih pozorno spremljati zaradi morebitnih kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na DRESS, je treba zdravljenje z racekadotrilom takoj prekiniti in razmisliti o alternativnem zdravljenju. Če se je pri bolniku ob uporabi racekadotrila razvil DRESS, se zdravljenja z racekadotrilom pri teh bolnikih nikoli ne sme ponovno uvesti.

Okvara ledvic ali jeter

Zdravila se ne sme dajati otrokom z okvaro ledvic ali jeter, ne glede na stopnjo resnosti, zaradi pomanjkanja informacij o teh populacijah bolnikov.

Pomožne snovi

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je treba upoštevati, da vsaka vrečica vsebuje 0,966 g saharoze. Če količina saharoze (vir glukoze in fruktoze) v dnevnem odmerku zdravila Hidrasec preseže 5 g na dan, je to treba upoštevati pri dnevni količini sladkorja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Angioedem, ki ga povzroči bradikinin

Nekatera zdravila ali skupine zdravil lahko povzročijo vaskularno reakcijo, kot je angioedem obraza in vratu, ki je posledica zaviranja razgradnje bradikinitina. Najpogostejše vpletena zdravila so zaviralci ACE, v manjši meri pa antagonisti angiotenzina II, zaviralci kinaze tarče ripamicina pri sesalcih (mTORi), imunosupresivi, antidiabetiki iz skupine gliptinov, racekadotril, estramustin, sakubitil in rekombinantna alteplaza.

Sočasna uporaba racekadotрила in drugih zdravil, za katera je znano, da povzročajo angioedem, povzročen z bradikininom, lahko poveča tveganje za angioedem in ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

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

Nosečnost

O uporabi racekadotрила pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Študije na živalih ne kažejo direktnih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, plodnost, razvoj zarodka, porod ali postnatalni razvoj. Ker pa specifičnih kliničnih študij ni, nosečnice ne smejo dobivati zdravila Hidrasec.

Dojenje

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Navedba ni smiselno potrebna.

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

4.8 Neželeni učinki

Podatki kliničnih študij so na voljo za 860 pediatričnih bolnikov z akutno drisko in zdravljenih z racekadotrilom ter 411 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 upoštevaje naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V povezavi z zdravljenjem z racekadotrilom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR), vključno z reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).

organski sistem	pogostnost	neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	tonzilitis
Bolezni kože in podkožja (glejte poglavje 4.4)	občasni	izpuščaj, eritem
	neznana pogostnost	multiformni eritem, edem jezika, edem obraza, edem ustnic, edem vek, angioedem, urtikarija,

		nodozni eritem, papulozen izpuščaj, prurigo, pruritus, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni imunskega sistema	neznana pogostnost	anafilaktični šok

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 brez škodljivih učinkov naenkrat uporabljeni odmerki, večji od 2 g, kar ustreza 20 - kratniku terapevtskega odmerka.

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 prebavi 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 povsem 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.

V dveh kliničnih študijah pri otrocih je racekadotril zmanjšal maso blata v prvih 48 urah za 40 % (v eni) in 46 % (v drugi). Opazili so tudi bistveno zmanjšanje trajanja driske in potrebe po rehidraciji. V meta-analizi podatkov posameznih bolnikov (9 randomiziranih kliničnih študij z racekadotrilom proti placebo, kot dodatek k peroralni rehidracijski raztopini) so zbrani podatki posameznih bolnikov od 1384 dečkov in deklic z akutno drisko različne intenzitete, ki so bili zdravljeni bolnišnično ali v domači oskrbi. Srednja starost je bila 12 mesecev (interkvartilni razpon: 6 do 39 mesecev). 714 bolnikov je bilo mlajših od enega leta in 670 bolnikov je bilo starih eno leto ali več. Srednja telesna masa je bila od 7,4 kg do 12,2 kg v teku študij. Skupno srednje trajanje driske po vključitvi je bilo 2,81 dni za placebo in 1,75 dni za racekadotril. Delež bolnikov, ki so okrevali, je bil višji v skupinah z racekadotrilom v primerjavi s placebom. [Razmerje tveganja (HR): 2,04; 95 % IZ: 1,85 do 2,32; $p < 0,001$; Coxova Proporcionalna Regresija tveganja]. Rezultati so bili zelo podobni pri dojenčkih

(< 1 leto) (HR: 2,01; 95 % IZ: 1,71 do 2,36; $p < 0,001$) in malčkah (> 1 leto) (HR: 2,16; 95 % IZ: 1,83 do 2,57; $p < 0,001$). V bolnišnišnih študijah ($n = 637$ bolnikov) je bilo razmerje srednjega izločanja blata za racekadotril/placebo 0,59 (95 % IZ: 0,51 do 0,74); $p < 0,001$). V izvenbolnišničnih študijah ($n = 695$ bolnikov) je bilo razmerje med srednjim številom diaroičnega blata za racekadotril/placebo 0,63 (95 % IZ: 0,47 do 0,85; $p < 0,001$).

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 ravnovesja je primerljiva izpostavljenosti po enkratnem odmerku.

Porazdelitev

Po peroralnem odmerku ^{14}C -označenega racekadotrila je izmerjena izpostavljenost radioogljiku v plazmi več velikostnih razredov 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 bila zmerna, kot tudi kaže srednji volumen porazdelitve v plazmi – 66,4 kg.

90 % aktivnega presnovka racekadotrila (tiorfan = (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 1,5 mg/kg je doseženo 90 % zavrta. Zavrta plazemske enkefalinaze traja približno 8 ur.

Biotransformacija

Razpolovni čas racekadotrila, merjen z zavrtem 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-metiltiorfan, S-metiltiorfan, 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.

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.

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. Glavna pot odstranjevanja je skozi ledvice (81,4 %) in v mnogo manjši meri v blatu (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 odmerke 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 racekadotila.

Karcinogeno testiranje z racekadotrilom ni bilo izvedeno, saj je zdravilo namenjeno za kratkoročno zdravljenje.

Nikakršni posebni učinki racekadotila niso razkrili reproduktivne ali razvojne toksičnosti (plodnost in zgodnji embrionalni razvoj, predporodni in poporodni razvoj vključno s funkcijo maternice, študije embriofetalnega razvoja).

Študije toksičnosti pri mladih podganah niso pokazale posebnih učinkov racekadotila do odmerka 160 mg/kg/dan, kar je 35 - krat višji odmerek, kot je običajno odmerjanje pri pediatričnih bolnikih (t.j. 4,5 mg/kg/dan).

Kljub nezreli funkciji ledvic pri otrocih do enega leta starosti ni pričakovati izpostavljenosti višjim koncentracijam.

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. Klinični pomen tega ni znan.

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
30 % disperzija poliakrilata
aroma marelice

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Toplotno zavarjene vrečice iz papirja/aluminija/polietilena.

Pakiranja z 10, 16, 20, 30, 50 in 100 vrečicami (**100 vrečic samo za bolnišnično uporabo**).

Na trgu morda 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 (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pakiranje z 10 vrečicami: H/12/00735/007
Pakiranje s 16 vrečicami: H/12/00735/006
Pakiranje z 20 vrečicami: H/12/00735/008
Pakiranje s 30 vrečicami: H/12/00735/009
Pakiranje s 50 vrečicami: H/12/00735/010
Pakiranje s 100 vrečicami: H/12/00735/011

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

14.11.2024