

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hidrasec 10 mg, 10 mg, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 10 mg racekadotrylu (*Racecadotrilum*).

Każda saszetka zawiera 966,5 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.

Biały proszek o charakterystycznym zapachu moreli.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Uzupełniające leczenie objawowe ostrej biegunki u niemowląt (powyżej 3. miesiąca życia) i u dzieci, z jednoczesnym stosowaniem nawodnienia doustnego i zwykłego postępowania podtrzymującego, jeśli samo takie leczenie nie pozwala na opanowanie objawów klinicznych, a leczenie przyczynowe nie jest możliwe.

Jeśli można zastosować leczenie przyczynowe, racekadotryl można podać jako leczenie uzupełniające.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Hidrasec 10 mg przyjmowany jest doustnie, z równoczesnym podawaniem doustnych płynów nawadniających (patrz punkt 4.4).

Hidrasec 10 mg jest przeznaczony dla dzieci <13 kg.

Dawka zalecana uzależniona jest od masy ciała: 1,5 mg/kg na każdą dawkę (odpowiednik 1-2 saszetek), 3 razy dziennie, w równych odstępach czasu.

Niemowlęta poniżej 9 kg: jedna saszetka zawierająca 10 mg 3 razy dziennie.

Niemowlęta od 9 kg do 13 kg: dwie saszetki zawierające 10 mg 3 razy dziennie.

Długość czasu leczenia u dzieci w trakcie badań klinicznych wynosiła 5 dni. Leczenie należy kontynuować do czasu oddania dwóch normalnych stolców. Leczenie nie powinno trwać dłużej niż 7 dni.

Nie są dostępne badania kliniczne u dzieci poniżej 3 miesiąca życia.

Szczególne grupy pacjentów

Nie są dostępne badania u niemowląt lub dzieci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.4).

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

Granulki można dodać do jedzenia, szklanki wody lub butelki do karmienia, dobrze wymieszać i natychmiast podać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy zawiera sacharozę, dlatego pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni go przyjmować.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Zażywanie produktu Hidrasec 10 mg nie zmienia standardowego sposobu nawadniania.

Bardzo ważne jest nawodnienie niemowlęcia podczas leczenia ostrej biegunki.

Konieczność nawadniania i drogę podania należy dostosować do wieku, zaawansowania choroby i masy ciała pacjenta oraz ciężkości objawów, szczególnie w przypadku ostrej lub przedłużającej się biegunki z wymiotami lub brakiem apetytu.

W przypadku ciężkiej lub przedłużającej się biegunki z towarzyszącymi wymiotami lub brakiem apetytu należy rozważyć dożylny sposób nawadniania.

Wystąpienie krwistych lub ropnych stolców z towarzyszącą gorączką może wskazywać na zakażenie bakteryjne będące przyczyną biegunki lub obecność innych ciężkich chorób. Racekadotryl nie był badany w przypadku biegunek związanych ze stosowaniem antybiotyków. Z tego powodu nie należy podawać racekadotrylu podczas tego typu schorzeń.

Produkt nie został wystarczająco przebadany w czasie biegunek przewlekłych.

Ostrzeżenia

U pacjentów z cukrzycą należy wziąć pod uwagę, że każda saszetka zawiera 0,966 g sacharozy. Jeśli ilość sacharozy (źródło glukozy i fruktozy) obecna w dziennej dawce produktu Hidrasec 10 mg przekroczy 5 g na dobę, należy to potem uwzględnić w dziennej porcji cukru.

Nie należy podawać produktu niemowlętom poniżej 3 miesiąca życia z powodu braku badań klinicznych w tej grupie pacjentów.

Nie należy podawać produktu dzieciom z zaburzeniami funkcji nerek lub wątroby niezależnie od ciężkości schorzenia z powodu braku badań w tej grupie pacjentów.

Z powodu prawdopodobieństwa zmniejszenia biodostępności, produktu nie należy podawać w przypadku przedłużających się, niekontrolowanych wymiotów.

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 naczyń i naczyń. 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

Nie dotyczy.

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 860 pacjentów pediatrycznych cierpiących na ciężką biegunkę leczonych racekadotrylem i 441 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).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: zapalenie migdałków.

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, świerzbiączka, świąd.

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.

Dorośłym 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 enkefalinę.

Racekadotryl zapobiega enzymatycznemu rozkładowi enkefalin i w ten sposób przedłuża ich działanie w synapsach enkefalinergicznych w jelicie cienkim i zmniejsza hipersekrecję.

Racekadotryl jest substancją czynną o działaniu przeciwydzielniczym 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.

W dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych u dzieci racekadotryl zmniejszył odpowiednio o 40% i 46% masę stolca w czasie pierwszych 48 godzin. Odnotowano również znaczne zmniejszenie czasu trwania biegunki i konieczności nawadniania.

Przeprowadzono meta-analizę (9 randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem racekadotrylu vs. placebo, jako leczenie dodatkowe przy nawadnianiu doustnym) zebranych danych od 1384 chłopców i dziewcząt z ostrą biegunką o różnym stopniu nasilenia, leczonych szpitalnie i ambulatoryjnie. Mediana wieku wynosiła 12 miesięcy (przedział międzykwartylowy: 6 do 39 miesięcy życia). 714 pacjentów było w wieku poniżej 1 roku i 670 w wieku \geq 1 rok. Średnia masa ciała badanych pacjentów wynosiła 7,4 kg do 12,2 kg. Średni czas trwania biegunki po włączeniu do badania wynosił 2,81 dnia dla pacjentów przyjmujących placebo i 1,75 dnia dla przyjmujących racekadotryl. Stosunek wyleczonych pacjentów był wyższy w grupie przyjmującej racekadotryl w porównaniu do placebo [wskaźnik ryzyka HR: 2,04; 95%CI: 1,85 do 2,32; $p < 0,001$; model hazardów proporcjonalnych Coxa (ang. Cox Proportional Hazards Regression)]. Wyniki były podobne u niemowląt (< 1 roku życia) (HR: 2,01; 95%CI: 1,71 do 2,36; $p < 0,001$) i dzieci (> 1 roku życia) (HR: 2,16; 95%CI: 1,83 do 2,57; $p < 0,001$). W badaniach przeprowadzonych u pacjentów leczonych w

szpitalu (n=637 pacjentów) stosunek średniej ilości stolców oddanych przez pacjentów przyjmujących racekadotryl do średniej ilości stolców oddanych przez pacjentów przyjmujących placebo wynosi 0,59 (95% CI: 0,51 do 0,74; p<0,001). W badaniach przeprowadzonych u pacjentów leczonych ambulatoryjnie (n=695 pacjentów) stosunek średniej ilości stolców oddanych przez pacjentów przyjmujących racekadotryl do średniej ilości stolców oddanych przez pacjentów przyjmujących placebo wynosi 0,63 (95% CI: 0,47 do 0,85; p<0,001).

Racekadotryl nie powoduje wzdęcia brzucha. Podczas badań klinicznych racekadotryl wywołał 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.

Dystrybucja

Po podaniu dawki doustnej racekadotrylu znakowanego węglem ¹⁴C zmierzona ilość węgla radioaktywnego w osoczu była wielokrotnie większa niż w komórkach krwi i 3-krotnie większa 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 [tiorfan = (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 osiągnięta jest po około 2 godzinach i odpowiada zahamowaniu 90% po dawce 1,5 mg/kg. 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.

Dane z badań *in vitro* wskazują, że racekadotryl i (lub) tiorfan i cztery główne nieaktywne metabolity nie hamują aktywności enzymów 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.

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.

Wydalanie

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 *in 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).

Badanie toksyczności u młodych szczurów nie wykazało żadnych istotnych skutków działania racekadotrylu w dawce do 160 mg/kg mc./dobę, która jest 35 razy wyższa niż dawka zwykle stosowana u dzieci (tj. 4.5 mg/kg mc./dobę).

Pomimo niedojrzałej czynności nerek u dzieci poniżej 1 roku życia, nie przewiduje się większego poziomu narażenia na lek w tej grupie wiekowej.

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

Sacharoza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Poliakrylanu dyspersja 30%
Aromat morelowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Termozgrzewalne saszetki Papier/Aluminium/LDPE.

Opakowania po 10, 16, 20, 30, 50 i 100 saszetek.

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

18916

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