

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Hidrasec pro kojence 10 mg
granule pro perorální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje racecadotrilum 10 mg.
Jeden sáček obsahuje 966,5 mg sacharosy.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Granule pro perorální suspenzi.
Bílý prášek s charakteristickou meruňkovou vůní.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Doplňková symptomatická léčba akutního průjmu u kojenců (starších 3 měsíců) a u dětí spolu s perorální rehydratací a obvyklými podpůrnými opatřeními, pokud tato opatření sama nestačí ke kontrole klinického stavu a pokud kauzální léčba není možná.
Je-li kauzální léčba možná, může být racecadotril podáván jako doplňková léčba.

4.2 Dávkování a způsob podání

Hidrasec pro kojence se podává perorální cestou spolu s perorální rehydratací (viz bod 4.4).
Hidrasec pro kojence je určen pro děti o hmotnosti <13 kg.

Doporučená dávka se určuje podle tělesné hmotnosti: 1,5 mg/kg na jednu dávku (což odpovídá 1 až 2 sáčkům), třikrát denně v pravidelných intervalech.

U kojenců pod 9 kg: jeden sáček obsahující 10 mg 3x denně.

U kojenců od 9 kg do 13 kg: dva sáčky obsahující 10 mg 3x denně.

Délka léčby v klinickém hodnocení u dětí byla 5 dní. Léčba by měla pokračovat až do doby, kdy má pacient dvě normální stolice. Léčba by neměla přesáhnout 7 dní.

Klinické studie u kojenců mladších 3 měsíců nebyly prováděny.

Zvláštní skupiny pacientů:

Studie u kojenců nebo dětí s renálním nebo hepatálním poškozením nejsou k dispozici (viz bod 4.4).
U pacientů s jaterním nebo renálním onemocněním je třeba postupovat opatrně.

Granule mohou být přidány k potravě, rozptýleny ve sklenici vody nebo v kojenecké láhvi, dobře zamíchány a ihned podány.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharosu. Pacienti se vzácnou dědičnou nesnášenlivostí fruktosy, syndromem malabsorpce glukosy-galaktosy nebo deficitem sacharázo-isomaltázy by neměli tento léčivý přípravek užívat.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatření pro použití

Podávání přípravku Hidrasec pro kojence nemá vliv na obvyklé rehydratační režimy.

Rehydratace je při zvládnutí akutního průjmu u kojenců velmi důležitá.

Potřeba rehydratace a její způsob mají být přizpůsobeny věku a tělesné hmotnosti pacienta, stejně jako stádiu a závažnosti stavu, a to zvláště v případě závažného nebo prolongovaného průjmu s výrazným zvracením nebo nechutenstvím.

V případě závažného nebo déle trvajícího průjmu s výrazným zvracením nebo nechutenstvím má být zvážena intravenózní rehydratace.

Přítomnost krvavé nebo hnisavé stolice a horečka mohou ukazovat na přítomnost invazivních bakterií jako příčinu průjmu nebo na přítomnost jiného závažného onemocnění. Racekadotril nebyl také zkoušen při průjmu vyvolaném antibiotiky. Proto by racekadotril neměl být v těchto případech podáván.

Upozornění

Léčba chronického průjmu tímto přípravkem nebyla dostatečně studována.

U pacientů s diabetem je třeba uvážit skutečnost, že každý sáček obsahuje 0,966 g sacharosy.

Jestliže množství sacharosy (zdroj glukosy a fruktosy) obsažené v denní dávce přípravku Hidrasec pro kojence 10 mg přesáhne 5 g za den, je třeba s tímto množstvím při výpočtu denní dávky cukru počítat. Přípravek nesmí být podáván kojencům mladším 3 měsíců, protože pro tuto populaci chybí klinické studie.

Přípravek nesmí být podáván dětem s renálním nebo hepatálním poškozením jakéhokoli stupně závažnosti, protože pro tyto skupiny pacientů chybí informace.

Přípravek nesmí být podáván pacientům s dlouhotrvajícím nebo nekontrolovaným zvracením, protože u těchto pacientů je možná nižší biologická dostupnost léku.

Při užívání tohoto přípravku byl hlášen výskyt kožních reakcí. Ve většině případů jsou tyto reakce mírné a nevyžadují léčbu, avšak v některých případech mohou být i závažné, dokonce i život ohrožující. Spojitost s racekadotrilem nemůže být zcela vyloučena. Při výskytu závažných kožních reakcí musí být léčba okamžitě ukončena.

U pacientů užívajících racekadotril byla hlášena hypersenzitivita/angioneurotický edém. Tyto reakce se mohou vyskytnout kdykoli v průběhu léčby.

Může se objevit angioedém obličeje, končetin, rtů a sliznic.

Pokud se vyskytne angioedém spojený s obstrukcí horních cest dýchacích, jako jazyka, hlasivkové štěrby nebo hrtanu, má být okamžitě zahájena nouzová terapie.

Podávání racekadotrilu má být přerušeno a pacient má být pod pečlivým lékařským dohledem, má být zahájeno odpovídající sledování, které má trvat až do úplného a trvalého vymizení příznaků.

Pacienti s angioedémem, který nesouvisel s léčbou racekadotrilem, v anamnéze, mohou mít zvýšené riziko angioedému.

Současné užití racekadotrilu s ACE inhibitory může zvyšovat riziko angioedému (viz bod 4.5). Před zahájením léčby racekadotrilem u pacientů užívajících ACE inhibitory je třeba pečlivého hodnocení přínosů a rizik léčby.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce racekadotrilu s ACE inhibitory

Současné užití racekadotrilu s ACE inhibitory (např. kaptoprilem, enalaprilem, lisinopriem, perindopriem, ramiprilem) může zvyšovat riziko angioedému (viz bod 4.4).

Současná léčba racekadotriem a loperamidem nebo nifuroxazidem nemá vliv na kinetiku racekadotrilu u lidí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita:

Studie fertility prováděné s racekadotriem na potkaních neprokázaly žádný vliv na fertilitu.

Těhotenství:

Adekvátní údaje o podávání racekadotrilu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, fertilitu, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Protože však nejsou k dispozici specifické klinické studie, neměl by být racekadotril těhotným ženám podáván.

Kojení:

Pro nedostatek informací o vylučování racekadotrilu do mateřského mléka u lidí by neměl být tento léčivý přípravek podáván kojícím ženám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nevztahuje se.

Racekadotril nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Data z klinických studií sledujících akutní průjem jsou k dispozici pro 860 pediatrických pacientů léčených racekadotriem a 441 pacientů, kteří dostávali placebo.

Následující nežádoucí účinky se vyskytly častěji při použití racekadotrilu než placebo nebo byly hlášeny z postmarketingového sledování. Frekvence nežádoucích účinků je definována následujícími termíny: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace:

- Méně časté: tonsilitis

Poruchy kůže a podkožní tkáň: (viz bod 4.4)

- Méně časté: vyrážka, erytém.
- Není známo: erythema multiforme, edém jazyka, edém obličeje, edém rtů, edém očních víček, angioedém, kopřivka, erythema nodosum, papulózní vyrážka, prurigo, pruritus.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

U dospělých byly podány jednotlivé dávky vyšší než 2 g (což je dávka 20krát vyšší než terapeutická dávka). Škodlivé účinky nebyly popsány.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná antidiarika.

ATC kód: A07XA04

Racekadotril je „prodrug“, který musí být hydrolyzován na aktivní metabolit thiorphan, který je inhibitorem enkefalinázy, enzymu peptidázy buněčné membrány, nacházející se v různých tkáních, významně v epitelu tenkého střeva. Tento enzym přispívá jak k trávení exogenních peptidů, tak ke štěpení endogenních peptidů, jako jsou enkefaliny.

Racekadotril chrání enkefaliny před enzymatickou degradací, čímž prodlužuje jejich účinek na enkefalinergních synapsích v tenkém střevě a snižuje hypersekreci.

Racekadotril je léčivá látka, která působí antisekrečně výlučně ve střevě. Snižuje intestinální hypersekreci vody a elektrolytů vyvolanou cholerickým toxinem nebo zánětem a nemá vliv na bazální sekreční aktivitu. Racekadotril má rychlý protiprůjmový účinek, bez ovlivnění délky střevního transitu.

Ve dvou klinických studiích u dětí snižoval racekadotril hmotnost stolice v prvních 48 hodinách o 40 % a 46 %. Bylo také pozorováno signifikantní snížení délky trvání průjmu a potřeby rehydratace. Metaanalýza individuálních dat pacientů (9 randomizovaných klinických studií s racekadotrilem oproti placebo, přidaných k perorálnímu rehydratačnímu roztoku) shromáždila údaje od jednotlivých pacientů, a to od 1 384 chlapců a dívek trpících akutním průjmem různé závažnosti, léčených při hospitalizaci nebo ambulantně. Střední věk byl 12 měsíců (rozmezí mezi kvartily: 6 až 39 měsíců). Celkově bylo 714 pacientů ve věku < 1 rok a 670 pacientů bylo ve věku ≥ 1 rok. Průměrná hmotnost se pohybovala od 7,4 kg do 12,2 kg ve všech studiích. Celková střední délka trvání průjmu po infuzi byla 2,81 dne pro placebo a 1,75 dne pro racekadotril. Podíl zotavených pacientů byl vyšší v racekadotrilové skupině ve srovnání s placebem [Poměr rizika -Hazard Ratio (HR): 2,04; 95%CI: 1,85 až 2,32; $p < 0,001$; Cox Proportional Hazards Regression]. Výsledky byly velmi podobné pro kojence (< 1 rok) (HR: 2,01; 95%CI: 1,71 až 2,36; $p < 0,001$) a batolata (> 1 rok) (HR: 2,16; 95%CI: 1,83 až 2,57; $p < 0,001$). Ve studiích u hospitalizovaných pacientů ($n=637$ pacientů) byl poměr průměrného výdeje stolice racekadotril/placebo 0,59 (95%CI: 0,51 až 0,74); $p < 0,001$). Ve studiích s ambulantními pacienty ($n=695$ pacientů) byl poměr průměrného počtu průjmových stolic racekadotril/placebo 0,63 (95%CI: 0,47 až 0,85); $p < 0,001$).

Racekadotril nevyvolává abdominální distenzi. Během klinického vývoje působil racekadotril sekundární zácpu v rozsahu srovnatelném s placebem. Při perorálním podání je jeho aktivita výlučně periferní, bez účinků na centrální nervový systém.

Randomizovaná, zkřížená studie ukázala, že racekadotril podávaný v tobolkách s obsahem 100 mg v terapeutické dávce (1 tobolka) nebo v supratherapeutické dávce (4 tobolky) nevyvolával u 56 zdravých dobrovolníků QT/QTc prodloužení (na rozdíl od moxifloxacinu, který byl použit jako pozitivní kontrola).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: Racekadotril se po perorálním podání rychle vstřebává.

Expozice v ustáleném stavu je srovnatelná s expozicí po jednorázovém podání.

Distribuce: Po perorálním podání racekadotrilu značeného ^{14}C zdravým dobrovolníkům byla koncentrace racekadotrilu v plasmě mnohokrát vyšší než v krevních buňkách a 3krát vyšší než celkově v krvi. Z toho lze odvodit, že léčivo se nijak významně neváže na krevní buňky. Distribuce značeného uhlíku v ostatních tělesných tkáních byla nevelká, jak ukazuje průměrný pozorovaný distribuční objem

v plasmě 66,4 kg. Devadesát procent aktivního metabolitu racekadotrilu, (thiorphanu = (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptomethyl)-3-phenylpropyl) glycinu), se váže na plasmatické proteiny, zvláště na albumin.

Délka a rozsah účinku racekadotrilu závisí na dávce. Doba k dosažení vrcholové inhibice enkefalinázy v plasmě je asi 2 hodiny a odpovídá 90% inhibici při dávce 1,5 mg/kg. Trvání plasmatické inhibice enkefalinázy je asi 8 hodin.

Metabolismus: Biologický poločas racekadotrilu, měřený inhibicí enkefalinázy v plasmě, je asi 3 hodiny.

Racekadotril je rychle hydrolyzován na thiorphan (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptomethyl)-3-phenylpropyl) glycin, aktivní metabolit, který je postupně přeměňován na inaktivní metabolity, identifikované jako sulfoxid S-methylthiorphanu, S-methyl thiorphan, 2-methanesufinylmethyl propionová kyselina a 2-methylsulfanylmethyl propionová kyselina, které tvořily více než 10 % systémové expozice mateřské látky.

Další vedlejší metabolity byly také zachyceny a změřeny v moči a stolici.

In vitro data ukazují, že racekadotril/thiorphan a jeho čtyři hlavní inaktivní metabolity neinhibují hlavní isoformy enzymu CYP 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 a 2C19 v rozsahu, který by byl klinicky významný.

In vitro data ukazují, že racekadotril/thiorphan a jeho čtyři hlavní inaktivní metabolity neindukují isoformy enzymu CYP (3A skupinu, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, 1A skupinu, 2E1) a UGT konjugující enzymy v rozsahu, který by byl klinicky významný.

V pediatrické populaci jsou farmakokinetické výsledky podobné jako u dospělé populace. C_{max} je dosažena za 2 hodiny 30 minut po podání. Po podávání vícečetných dávek každých 8 hodin po dobu 7 dní nebyla pozorována kumulace.

Exkrece: Racekadotril je vylučován v podobě aktivních i neaktivních metabolitů. Eliminace probíhá zejména ledvinami (81,4 %) a v mnohem menším rozsahu stolicí (okolo 8 %). Vylučování plicemi není významné (méně než 1 % dávky).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Chronické 4týdenní studie toxicity u opic a psů, které odpovídaly délce léčby u člověka, neukázaly žádný účinek v dávkách až 1250 mg/kg/den u opic a 200 mg/kg u psů, což odpovídá bezpečnostnímu rozmezí 625 a 62 (oproti člověku). Racekadotril nebyl imunotoxický u myši, které dostávaly toto léčivo po dobu až 1 měsíce. Delší expozice (1 rok) u opic ukázala celkové infekce a sníženou protilátkovou odpověď na vakcinaci při dávce 500 mg/kg/den a žádné infekce nebo potlačení imunity při dávce 120 mg/kg/den. Podobně u psů, kteří dostávali 200 mg/kg/den po 26 týdnů, byly některé parametry infekcí/imunity ovlivněny. Klinický význam je neznámý – viz bod 4.8.

Ve standardních *in vitro* i *in vivo* testech nebyl nalezen mutagenní nebo klastogenní účinek racekadotrilu.

Testy karcinogenity nebyly s racekadotrilem prováděny, protože toto léčivo je určeno pro krátkodobou léčbu.

Studie reprodukční a vývojové toxicity (fertilita a časný embryonální vývoj, prenatální a postnatální vývoj včetně mateřských funkcí, embryo-fetální vývojové studie) neprokázaly žádné zvláštní účinky racekadotrilu.

Studie toxicity u juvenilních potkanů neprokázaly žádné významné účinky racekadotrilu v dávce až do 160 mg/kg/den. Tato dávka je 35krát vyšší než obvyklé pediatrické dávkování (tj. 4,5 mg/kg/den).

I přes nezralost renálních funkcí u dětí ve věku do 1 roku nejsou vyšší expozice u těchto dětí očekávané.

Ostatní preklinické účinky (*např.* těžká, nejpravděpodobněji aplastická anémie, zvýšená diuréza, ketonurie, průjem) byly pozorovány jen při dávkách považovaných za dostatečně převyšující maximální expozice u lidí. Klinický význam je neznámý.

Ostatní farmakologické studie bezpečnosti neprokázaly žádné škodlivé účinky racekadotrilu na centrální nervový systém, kardiovaskulární systém ani na respirační funkce.

U zvířat posiloval racekadotril účinky butylhyoscinu na průchod střevem a antikonvulzivní účinky fenytoinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Polyakrylátová disperze 30%
Meruňkové aroma

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Sáčky z papíru/aluminia/polyethylenu svařované za tepla.
Balení obsahuje 10, 16, 20, 30, 50 a 100 sáčků (100 sáčků je pouze pro nemocniční užití).
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bioprojet Europe Ltd
101 Furry Park road
Killester
Dublin 5
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

49/554/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 12. 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 8. 4. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 4. 2017