

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Hidrasec pro kojence 10 mg zrněný prášek,
zrněný prášek pro perorální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

3. LÉKOVÁ FORMA

Zrněný prášek 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 dětí pod 9 kg: jeden sáček obsahující 10 mg 3x denně.

U dětí 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. Dlouhodobá léčba racecadotrilem se nedoporučuje.

Klinické studie u kojenců mladších 3 měsíců nebyly prováděny.

Zvláštní skupiny populace:

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.

Zrněný prášek (granule) může být přidán k potravě, rozptýlen ve sklenici vody nebo v kojenecké láhvi, dobře se zamíchá a ihned podává.

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

Podávání přípravku Hidrasec pro kojence nemá vliv na obvyklé rehydratační režimy. Pro dítě je nezbytné pít hojně tekutin.

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. Racecadotril nebyl také zkoušen při průjmu vyvolaném antibiotiky. Proto by racecadotril neměl být v těchto případech podáván.

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.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud nebyly u lidí popsány interakce s jinými léčivými látkami. Současná léčba racecadotrilem a loperamidem nebo nifuroxazidem nemá vliv na kinetiku racecadotrilu u lidí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita:

Studie fertility prováděné s racecadotrilem na potkanech neprokázaly žádný vliv na fertilitu.

Těhotenství:

Adekvátní údaje o podávání racecadotrilu 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 racecadotril těhotným ženám podáván.

Kojení:

Pro nedostatek informací o vylučování racecadotrilu 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.

Racecadotril 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 racecadotrilem a 441 pacientů, kteří dostávali placebo.

Následující nežádoucí účinky se vyskytly častěji při použití racecadotrilu než placebo nebo byly hlášeny z postmarketingového sledování. Frekvence nežádoucích účinků je definována následujícími termíny: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), neznámé (z dostupných dat nemůže být odhadnuto).

Infekce a zamoření

- Méně časté: tonsilitis

Poruchy kůže a podkožní tkáň

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

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: ostatní antidiarhoika.

ATC kód: A07XA04

Racecadotril 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.

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

Racecadotril 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. Racecadotril má rychlý protiprůjmový účinek, bez ovlivnění délky střevního transitu. Ve dvou klinických studiích u dětí snižoval racecadotril 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 racecadotrilem 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 racecadotril. Podíl zotavených pacientů byl vyšší v racecadotrilové 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 racecadotril/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 racecadotril/placebo 0,63 (95%CI: 0,47 až 0,85); $p < 0,001$).

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

Randomizovaná, zkřížená studie ukázala, že racecadotril 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: Racecadotril se po perorálním podání rychle vstřebává.

Distribuce: Po perorálním podání racecadotrilu značeného ^{14}C zdravým dobrovolníkům byla koncentrace racecadotrilu 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 racecadotrilu, (thiorphanu = (RS)-N-(1-oxo-2(mercaptomethyl)-3-phenylpropyl) glycinu), se váže na plasmatické proteiny, zvláště na albumin. Délka a rozsah účinku racecadotrilu 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 racecadotrilu, měřený inhibicí enkefalinázy v plasmě, je asi 3 hodiny. Racecadotril 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-methylsulfanylmetyl 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 racecadotril/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 racecadotril/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: Racecadotril 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). Racecadotril 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 racecadotrilu.

Testy karcinogenity nebyly s racecadotrilem 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 racecadotrilu.

Studie toxicity u juvenilních potkanů neprokázaly žádné významné účinky racecadotrilu 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 racecadotrilu na centrální nervový systém, kardiovaskulární systém ani na respirační funkce.

U zvířat posiloval racecadotril 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 zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bioprojet Europe Ltd
29 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

49/554/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

14.12.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

11.9.2012