

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Hidrasec pro děti 30 mg zrněný prášek,
zrněný prášek pro perorální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje 30 mg racecadotrilum.
Jeden sáček obsahuje 2,9 g 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 děti se podává perorální cestou spolu s perorální rehydratací (viz bod 4.4).
Hidrasec pro děti 30 mg 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 od 13 kg do 27 kg: jeden sáček obsahující 30 mg 3x denně.

U dětí nad 27 kg: dva sáčky obsahující 30 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 děti nemá vliv na obvyklé rehydratační režimy. Pro dítě je nezbytné pít hojně tekutin.

V případě závažného nebo déle trvajících průjmů 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 2,899 g sacharosy. Jestliže množství sacharosy (zdroj glukosy a fruktosy) obsažené v denní dávce přípravku Hidrasec pro děti 30 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 přípravky.

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 inhibítoem 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 antisekrechtně 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 supraterapeutické 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 ¹⁴C zdravým dobrovolníkům byla koncentrace racecadotrilu v plasmě více než 200krát 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-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 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 plícemi 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, prenatalní a postnatalní 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. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

49/555/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

14.12.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

11.9.2012