

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hidrasec 10 mg granulat till oral suspension
Hidrasec 30 mg granulat till oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Hidrasec 10 mg: Varje dospåse innehåller 10 mg racekadotril.

Hjälpämne med känd effekt

Varje dospåse innehåller 966,5 mg sackaros.

Hidrasec 30 mg: Varje dospåse innehåller 30 mg racekadotril.

Hjälpämne med känd effekt

Varje dospåse innehåller 2,9 g sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Granulat till oral suspension.
Vitt pulver med karakteristisk doft av aprikos.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kompletterande symtomatisk behandling av akut diarré hos spädbarn (äldre än 3 månader) och hos äldre barn tillsammans med vätskeersättning och vanliga stödåtgärder, när dessa åtgärder är otillräckliga för att kontrollera det kliniska tillståndet, och när kausal behandling inte är möjlig. Om kausal behandling är möjlig kan racekadotril ges som en kompletterande behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Hidrasec tillförs oralt tillsammans med vätskeersättning (se avsnitt 4.4). Den rekommenderade dosen bestäms efter kroppsvikt: 1,5 mg/kg per dos (motsvarande 1 till 2 dospåsar) tre gånger dagligen med jämna mellanrum.

Hidrasec 10 mg

Spädbarn som väger upp till 9 kg: En 10 mg dospåse 3 gånger dagligen.

Spädbarn som väger från 9 kg upp till 13 kg: Två 10 mg dospåsar 3 gånger dagligen.

Hidrasec 30 mg

Barn som väger från 13 kg upp till 27 kg: En 30 mg dospåse 3 gånger dagligen.

Barn som väger 27 kg eller mer: Två 30 mg dospåsar 3 gånger dagligen.

Behandlingstiden i de kliniska prövningarna med barn var 5 dagar. Behandlingen bör fortsätta tills två normala avföringar erhållits. Behandlingstiden bör inte överstiga 7 dagar.

Pediatrisk population

Kliniska studier som stödjer behandling av barn yngre än 3 månader saknas.

Det finns inga studier på spädbarn eller barn med nedsatt njurfunktion eller leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Granulatet kan blandas i mat, hällas i ett glas vatten eller i nappflaska. Blanda väl och använd omgående.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Detta läkemedel innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukosgalaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

4.4 Varningar och försiktighet

Rehydrering (inklusive kräkningar och diarré)

Administrering av Hidrasec påverkar inte standardbehandlingen med rehydrering. Rehydrering är mycket viktigt vid behandling av akut diarré hos spädbarn.

Behovet av rehydrering och administreringsväg ska anpassas efter patientens ålder och vikt samt tillståndets stadium och svårighetsgrad, särskilt i händelse av alvarlig eller långvarig diarré med betydande kräkningar eller brist på aptit.

I händelse av allvarlig eller långvarig diarré med kräkningar eller brist på aptit, bör intravenös rehydrering övervägas.

Blodig eller purulent avföring och feber kan tyda på närvaro av invasiva bakterier som orsak till diarré, eller förekomst av andra allvarliga sjukdomar. Dessutom har racekadotril inte testats vid antibiotikaassocierad diarré. Därför bör racekadotril inte ges vid dessa tillfällen.

Kronisk diarré har inte studerats tillräckligt med detta läkemedel.

Hypersensitivitet:

Förekomst av hudreaktioner har rapporterats i samband med användning av produkten. Dessa är i de flesta fall milda och behöver ingen behandling, men i några fall kan de vara allvarliga och till och med livshotande. Samband med racekadotril kan inte helt uteslutas. I händelse av alvarliga hudreaktioner måste behandlingen omedelbart avbrytas.

Angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, slemhinnor kan uppstå vid behandling med racekadotril. Detta angioödem kan vara allergiskt (mastcellsmediatorutlöst angioödem) eller icke-allergiskt (bradykininutlöst angioödem). Kombinationen av racekadotril med läkemedel som ökar koncentrationen av bradykinin, i synnerhet angiotensin-konverterande enzymhämmare (ACE-hämmare), ökar risken för bradykininmedierat angioödem (se avsnitt 4.5). Det krävs därför en noggrann risk/nytta-bedömning innan behandling med racekadotril påbörjas hos patienter som tar ACE-hämmare (se avsnitt 4.5).

Vid övre luftvägsobstruktion ska akutbehandling sättas in omedelbart oavsett vad angioödemet orsakas av, eftersom utfallet av detta tillstånd kan vara dödligt.

Om angioödem uppstår ska behandlingen med racekadotril avbrytas och patienten ska stå under noggrann medicinsk övervakning tills symtomen har upphört fullständigt och varaktigt. Racekadotril ska inte återinsättas.

Allvarliga hudbiverkningar:

Allvarliga hudbiverkningar inklusive läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med behandling med racekadotril. Patienterna ska informeras om tecken och symtom och övervakas noga med avseende på hudreaktioner.

Om tecken och symtom som tyder på DRESS uppträder, ska racekadotril omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas. Om patienten har utvecklat DRESS vid användning av racekadotril, får behandling med racekadotril inte återupptas hos dessa patienter vid någon tidpunkt.

Nedsatt njur- eller leverfunktion:

Produkten får inte ges till barn med nedsatt njur- eller leverfunktion, oavsett svårighetsgrad, på grund av brist på information om dessa patientgrupper.

Hjälpämnen:

Hos patienter med diabetes bör hänsyn tas till att varje dospåse innehåller 0,966 g sackaros (Hidrasec 10 mg) respektive 2,899 g sackaros (Hidrasec 30 mg).

Om mängden sackaros (källa till glukos och fruktos) som förekommer i den dagliga dosen av Hidrasec överstiger 5 g per dag, bör denna beaktas i den dagliga sockerransonen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Bradykininutlöst angioödem

Vissa läkemedel eller läkemedelsklasser kan orsaka vaskulär reaktion såsom angioödem i ansikte och hals, till följd av hämning av bradykininbrytning. De vanligast inblandade läkemedlen är ACE-hämmare och i mindre utsträckning: angiotensin II-antagonister, immunsuppressiva mTORi, antidiabetiska läkemedel av gliptinklassen, racekadotril, estramustin, sakubitril och rekombinant alteplas.

Samtidig behandling av racekadotril och andra läkemedel som är kända för att orsaka bradykininutlöst angioödem kan öka risken för angioödem och rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet:

Fertilitetsstudier som utförts med racekadotril på råttor visar ingen effekt på fertiliteten.

Graviditet:

Det finns inga adekvata data från användning av racekadotril hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter beträffande graviditet, fertilitet, embryo-fosterutveckling, födelse/förlossning eller postnatal utveckling. Eftersom inga specifika kliniska studier finns tillgängliga bör racekadotril inte ges till gravida kvinnor.

Amning:

Det är okänt om racekadotril utsöndras i bröstmjolk. Detta läkemedel bör inte ges till ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Racekadotril har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Data finns tillgängliga från kliniska studier med pediatrika patienter med akut diarré; 860 behandlades med racekadotril och 441 behandlades med placebo.

Biverkningarna som anges nedan har inträffat oftare med racekadotril än med placebo eller har rapporterats under uppföljning efter marknadsintroduktion. Frekvensen av biverkningar definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Allvarliga hudbiverkningar inklusive läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats i samband med behandling med racekadotril (se avsnitt 4.4).

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Halsfluss
Hud och subkutan vävnad (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga	Utslag, erytem
	Ingen känd frekvens	Erythema multiforme, ödem i tunga, ansikte, läppar eller ögonlock, angioödem, urtikaria, erythema nodosum, papulösa utslag, prurigo, klåda, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS).
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk chock

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. Hos vuxna har engångsdoser över 2 g, vilket motsvarar 20 gånger den terapeutiska dosen, intagits utan att skadliga effekter har beskrivits.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel mot diarré.
ATC-kod: A07XA04

Racekadotril är en prodrug som måste hydrolyseras till sin aktiva metabolit tiorfan. Tiorfan hämmar enkefalinaser, ett cellmembranpeptidas som finns i olika vävnader, i synnerhet tunntarmsepitelet. Detta enzym bidrar både till hydrolys av exogena peptider och till nedbrytning av endogena peptider som enkefaliner. Racekadotril skyddar enkefaliner från enzymatisk nedbrytning och förlänger därmed deras verkan vid enkefalinergiska synapser i tunntarmen och reducerar syrasekretionen.

Racekadotril är en ren tarmsyra-sekretionshämmande aktiv substans. Racekadotril minskar tarmens hypersekretion av vatten och elektrolyter som induceras av koleratoxin eller inflammation och har ingen effekt på basal sekretorisk aktivitet. Racekadotril ger snabb effekt mot diarré, utan att påverka tiden för tarmpassage.

I två kliniska studier med barn minskade racekadotril avföringsvikten med 40% respektive 46% under de första 48 timmarna. En signifikant minskning av diarréns längd samt behovet av vätskeersättning observerades också.

En meta-analys (9 randomiserade kliniska prövningar racekadotril jämfört med placebo, i tillägg till vätskeersättning) insamlade individuella patientdata från 1384 pojkar och flickor med akut diarré av varierande svårighetsgrad som behandlades på eller utanför sjukhus. Medianåldern var 12 månader (interkvartilt område: 6 till 39 månader). Totalt 714 patienter var under 1 år och 670 patienter var 1 år eller äldre. Medelvikten var 7,4 kg till 12,2 kg. Medianvärdet för diarréns längd efter inklusion var

2,81 dagar för placebo och 1,75 dagar för racekadotril. Andelen patienter som återhämtade sig var högre i racekadotril-gruppen än i placebo-gruppen [Hazard Ratio (HR): 2,04; 95%CI: 1,85 till 2,32; $p < 0,001$; Cox Proportional Hazards Regression]. Resultaten var likartade för spädbarn (< 1 år) (HR: 2,01; 95%CI: 1,71 till 2,36; $p < 0,001$) och barn (> 1 år) (HR: 2,16; 95%CI: 1,83 till 2,57; $p < 0,001$). För studier med sjukhuspatienter ($n = 637$) var det genomsnittliga förhållandet racekadotril/placebo för avföring 0,59 (95%CI: 0,51 till 0,74; $p < 0,001$). För studier med polyklinikpatienter ($n = 695$), var det genomsnittliga förhållandet racekadotril/placebo för diarréer 0,63 (95%CI: 0,47 till 0,85; $p < 0,001$).

Racekadotril ger ingen uppsvälld buk. Under den kliniska utvecklingen gav racekadotril sekundär förstoppning i en frekvens som var jämförbar med placebo.

Vid oral administrering erhålls uteslutande en perifer aktivitet utan påverkan på det centrala nervsystemet.

En randomiserad crossover-studie visade att racekadotril 100 mg kapsel vid terapeutisk dos (1 kapsel) eller högre dos (4 kapslar) inte inducerar QT/QTc-förlängning hos 56 friska försökspersoner (i motsats till moxifloxacin, som användes som positiv kontroll).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption: Efter oral administrering absorberas racekadotril snabbt.

Exponeringen vid steady state är jämförbar med exponeringen efter en enkeldos.

Distribution: Efter en oral dos av kol 14-märkt racekadotril, var uppmätt exponering av radioaktivt kol i plasma flerfaldt högre än i blodkroppar och tre gånger högre än i helblod. Därför bands inte läkemedlet till blodkroppar i någon större utsträckning. Distribution av radioaktivt kol i andra kroppsvävnader var måttlig, vilket framgår av den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen i plasma på 66,4 kg.

Nittio procent av den aktiva metaboliten av racekadotril, tiorfan ((*RS*)-*N*-[1-oxo-2-(merkaptometyl)-3-fenylpropyl]-glycin), är bundet till plasmaproteiner, främst albumin.

Varaktigheten och effektens omfattning av racekadotril är dosberoende. Tid till maximal hämning av enkefalin i plasma är ca 2 timmar och motsvarar 90% hämning vid dosen 1,5 mg/kg. Hämningen av enkefalin i plasma varar ca 8 timmar.

Metabolism: Halveringstiden för racekadotril, mätt som plasma-enkefalin-hämning, är ungefär 3 timmar.

Racekadotril hydrolyseras snabbt till den aktiva metaboliten tiorfan, (*RS*)-*N*-[1-oxo-2-(merkaptometyl)-3-fenylpropyl]-glycin, som i sin tur omvandlas till inaktiva metaboliter identifierade som sulfoxid av *S*-metyltiorfan, *S*-metyltiorfan, 2-metansulfinylmetylpropionsyra och 2-metylsulfanylmetylpropionsyra, som alla bildades till mer än 10% av moderssubstansens systemiska exponering.

Ytterligare mindre metaboliter har också upptäckts och kvantifierats i urin och avföring.

In vitro-data indikerar att racekadotril/tiorfan och de fyra stora inaktiva metaboliterna inte hämmar de viktigaste CYP-enzym-isoformerna 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 och 2C19 i en omfattning som skulle vara kliniskt relevant.

In vitro-data indikerar att racekadotril/tiorfan och de fyra stora inaktiva metaboliterna inte inducerar CYP-enzym-isoformerna (3A-familjen, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, 1A-familjen, 2E1) och UGTs konjugerade enzymer i en omfattning som skulle vara kliniskt relevant.

I den pediatrika populationen liknar farmakokinetiska resultat dem i den vuxna populationen och når C_{max} vid 2½ timme efter administrering. Det sker ingen ackumulering efter upprepad dosering var 8:e timme i 7 dagar.

Utsöndring: Racekadotril elimineras som aktiva och inaktiva metaboliter. Eliminering sker huvudsakligen via njurarna (81,4%), och i mycket mindre utsträckning via feces (cirka 8%). Utsöndring via lungorna saknar betydelse (mindre än 1% av dosen).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

4-veckors studier på kronisk toxicitet hos apor och hundar, som är relevanta för behandlingstiden hos människa, visar ingen effekt vid doser upp till 1250 mg/kg/dag respektive 200 mg/kg/dag, motsvarande säkerhetsmarginaler på 625 respektive 62 (vs människa). Racekadotril var inte immuntoxiskt hos möss som fått racekadotril i upp till 1 månad. Längre exponering (1 år) hos apor visade generaliserade infektioner och nedsatt antikroppsvar för vaccination vid en dos om 500 mg/kg/dag och ingen infektion/immun-nedsättning vid 120 mg/kg/dag. Även hos hund som fick 200 mg/kg/dag i 26 veckor var några infektion/immun-parametrar påverkade. Klinisk relevans är inte känd, se avsnitt 4.8.

Inga mutagena eller klastogena effekter av racekadotril har hittats i standard *in vitro*- och *in vivo*-tester.

Studier på karcinogenicitet har inte utförts med racekadotril eftersom läkemedlet ges för korttidsbehandling.

Reproduktions-och utvecklingstoxicitet (fertilitet och tidig embryonal utveckling, prenatal och postnatal utveckling, inklusive moderns funktion, embryo-fosterutvecklings-studier) har inte visat på några särskilda effekter av racekadotril.

En toxicitetsstudie hos unga råttor visade inga signifikanta effekter av racekadotril i doser upp till 160 mg/kg/dag, vilket är 35 gånger högre än den vanliga doseringen till barn (4,5 mg/kg/dag). Trots den utvecklade njurfunktionen hos barn yngre än 1 år, förväntas inga högre exponeringsnivåer hos dessa individer.

Andra prekliniska effekter (t ex svår, trolig aplastisk anemi, ökad diures, ketonuri, diarré) observerades endast vid exponering i avsevärt högre doser än maximal exponering för människa. Klinisk relevans är inte känd.

Andra säkerhetsfarmakologi-studier ger inte belägg för några skadliga effekter av racekadotril på det centrala nervsystemet, hjärt-kärl-funktionen eller på andningsfunktionen.

Hos djur förstärker racekadotril effekten av butylhyoscine på tarmpassagen och den antikonvulsiva effekten av fenytoin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Polyakrylatdispersion 30%
Aprikosarom.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Värmesvetsat papper/aluminium/polyeten dospåsar.
Förpackningar om 10, 16, 20, 30, 50 och 100 (endast för sjukhusbruk) dospåsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bioprojet Europe Ltd.
101 Furry Park road- Killester
Dublin 5
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30 mg: 46033
10 mg: 46034

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2011-09-09
Datum för förnyat godkännande: 2016-01-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-09