

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20050186
Разрешение №	65318
BG/MA/MP -	22-04-2024
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хидрасек 30 mg гранули за перорална суспензия
Hidrasec 30 mg granules for oral suspension

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко саше съдържа 30 mg рацекадотрил (racescadotril)
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули за перорална суспензия.
Бял прах с характерен аромат на кайсия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хидрасек гранули за перорална суспензия е показан при кърмачета (над 3 месеца) и деца, като допълнително симптоматично лечение на остра диария заедно с пероралното рехидратиране.

Ако етиологично лечение на остра диария е възможно, Хидрасек може да се приложи едновременно с него.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Хидрасек гранули за перорална суспензия се прилага перорално със съпътстваща перорална рехидратация (вж. точка 4.4).

Препоръчителната доза се определя в зависимост от телесното тегло: 1,5 mg/kg за една доза (съответстваща на 1 до 2 сашета), 3 пъти дневно на равни интервали.

При кърмачета под 9 kg: 1 саше от 10 mg 3 пъти дневно.

При кърмачета от 9 kg до 13 kg: 2 сашета от 10 mg 3 пъти дневно.

При деца от 13 kg до 27 kg: 1 саше от 30 mg 3 пъти дневно.

При деца повече от 27 kg: 2 сашета от 30 mg 3 пъти дневно.

Лечението трябва да продължи докато не са налице две нормални изхождания.

Продължителността на лечението не трябва да бъде над 7 дни.

Дългосрочно лечение с Хидрасек не се препоръчва.

Няма данни от клинични проучвания при кърмачета на възраст по-малки от 3 месеца.

Специални популации

Няма проучвания при кърмачета или деца с бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Гранулите могат да се добавят към храната или да се разтворят с малко количество вода (напр. чаена лъжичка), смесени добре и трябва да се приемат незабавно.



4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Поради наличието на захароза, Хидрасек гранули за перорална суспензия е противопоказан при пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захароза-изомалтазна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Прилагането на Хидрасек гранули за перорална суспензия не променя обичайния режим на рехидратиране.

Рехидратацията е много важна част от лечението на остра диария при кърмачета. Изискванията за рехидратация и начина на приложение трябва да бъдат адаптирани спрямо възрастта и теглото на пациента, стадия и тежестта на състоянието, особено в случаите на тежка и продължителна диария със значително повръщане или липса на апетит. В допълнение, важно е редовното хранене (вкл. кърмене) да не се прекъсва и да се наблюдава за адекватен прием на течности.

Наличието на кръв или гной в изпражненията и повишена температура може да насочва към наличието на инвазивен бактерия, като причина за диарията или друго тежко заболяване, което изисква етиологично (напр. антибиотици) лечение или допълнителни изследвания. Следователно, Хидрасек не трябва да се прилага при тези състояния. Хидрасек може да се прилага едновременно с антибиотици в случай на остра диария от бактериален причинител, като допълващо лечение. Употребата на Хидрасек при диария причинена от антибиотици и при хронична диария не се препоръчва поради недостатъчно данни.

При пациенти с диабет трябва да се има предвид, че всяко саше Хидрасек 30 mg гранули за перорална суспензия съдържа 2,899 g захароза. Ако количеството на захарозата (източник на глюкоза и фруктоза) в дневната доза на Хидрасек надхвърля 5 g дневно, то това трябва да се вземе предвид при определяне на дневната количество прием на захар.

Лекарственият продукт не трябва да се прилага при кърмачета под 3 месеца, тъй като няма клинични данни от проучвания сред тази популация.

Лекарственият продукт не трябва да се прилага при деца с бъбречни или чернодробни увреждания, независимо от степента на тяхната сериозност, поради липса на информация за такива популации от пациенти.

Поради възможна намалена бионаличност, лекарственият продукт не бива да бъде прилаган в случаи на пациенти с продължително или неконтролирано повръщане.

Тежки кожни нежелани реакции (SCAR)

Във връзка с лечение с рацекадотрил са съобщавани тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), включително лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или летални. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат наблюдавани внимателно за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, подсказващи за DRESS, рацекадотрил трябва да се спре незабавно и да се обмисли алтернативно лечение. Ако пациентът е получил DRESS при употребата на рацекадотрил, лечението с рацекадотрил не трябва да се подновява никога повече при тези пациенти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

До момента не са описани взаимодействия с други лекарствени продукти при хора. Едновременното приложение на Хидрасек с лоперамид или нифуроксазид не променя кинетиката на Хидрасек при хора.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчни данни за употреба на Хидрасек при бременни жени. Проучвания при животни не показват директен или индиректен увреждащ ефект по отношение на бременност, ембрионално/фетално развитие, раждане или постнатално развитие. Въпреки това, тъй като няма налични специфични клинични проучвания, Хидрасек не трябва да се прилага при бременни жени.

Кърмене

Поради липсата на информация, за отделянето на Хидрасек в майчиното мляко, продуктът не трябва да се прилага при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Хидрасек не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Във връзка с лечението с рацекадотрил са съобщавани тежки кожни нежелани реакции (SCAR), включително лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж точка 4.4).

Следните нежелани лекарствени реакции, описани по-долу, са възниквали по-често с Хидрасек в сравнение с плацебо или са били докладвани по време на постмаркетинговото проследяване. Честотата на нежеланите реакции се определя въз основа на следната класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации:

Нечести - тонзилит.

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота - анафилактичен шок.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести - обрив, еритема.

С неизвестна честота - еритема мултиформе, оток на езика, оток на лицето, оток на устните, оток на клепачите, ангиоедема, уртикария, еритема нодозум, папуларен обрив, пруриго, пруритус, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Не са докладвани случаи на предозиране. При възрастни са прилагани единични дози от над 2 g, което отговаря на 20 пъти терапевтичната доза и не са били описани увреждащи ефекти.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други противодиарични лекарствени продукти; АТС код: A07XA04

Механизъм на действие

Рацекадотрил е прекурсор, който трябва да бъде хидролизиран до активния си метаболит тиорфан, който е инхибитор на енкефалиназата – клетъчно-мембранна пептидаза, която се намира в различни тъкани и най-вече в епитела на тънките черва. Този ензим допринася както за хидролизата на екзогенните пептиди, така и за разграждането на ендегенните пептиди, като енкефалините. Следователно, рацекадотрил предпазва ендегенните енкефалини, които са физиологично активни на нивото на храносмилателния тракт, като удължава техния антисекреторен ефект.

Рацекадотрил притежава чист чревен антисекреторен ефект. Намалява чревната хиперсекреция на вода и електролити, предизвикана от холерен токсин или възпаление, и не оказва влияние върху базалната секреторна активност. Рацекадотрил упражнява бързо антидиарично действие, без да променя продължителността на преминаване през чревния тракт.

Клинична ефикасност и безопасност

В две клинични проучвания при деца, рацекадотрил е намалил с 40% и 46%, съответно, теглото на изпражненията в първите 48 часа. Също така е наблюдавано значимо намаление на продължителността на диарията и необходимостта от рехидратация.

Мета-анализ от индивидуални данни на пациента (9 рандомизирани клинични изпитвания спрямо плацебо, в допълнение към перорален рехидратиращ разтвор) е събрал индивидуални пациентски данни от 1 384 момчета и момичета, страдащи от остра диария с различна тежест и лекувани както в болница, така и амбулаторно. Медианната възраст е била 12 месеца (интерквартилен обхват: 6 до 39 месеца). Общо 714 пациенти са били < 1 година и 670 пациенти са били > 1 годишна възраст. Средното тегло е било между 7,4 kg до 12,2 kg в проучванията. Общата медианна продължителност на диария след включването е била 2,81 дни за плацебо и 1,75 дни за рацекадотрил. Частта възстановените пациенти е била по-висока в групата на рацекадотрил сравнено с плацебо [Hazard Ratio (HR): 2,04; 95%CI: 1,85 до 2,32; $p < 0.001$; Cox Proportional Hazards Regression]. Резултатите са били сходни при кърмачета (<1 година) (HR: 2,01; 95%CI: 1,71 до 2,36; $p < 0.001$) и малки деца (>1 година) (HR: 2,16; 95%CI: 1,83 до 2,57; $p < 0.001$). В клиничните изпитвания с хоспитализирани пациенти ($n=637$ пациенти), отношението на средното количество изпражнения рацекадотрил/плацебо е било 0,59 (95%CI: 0,51 до 0,74); $p < 0.001$). В клиничните изпитвания с амбулаторни пациентите ($n = 695$ пациенти), отношението на средния брой диарийни изпражнения рацекадотрил/плацебо е било 0,63 (95%CI: 0,47 до 0,85; $p < 0.001$).

Рацекадотрил не предизвиква абдоминална дистенсия. По време на клиничните изпитвания, рацекадотрил е предизвиквал вторична констипация в честота сравнима с плацебо. Когато се прилага перорално, действието му е основно периферно, без ефект върху централната нервна система.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Рацекадотрил се резорбира бързо при перорално приложение. Времето за начално инхибиране на плазмената енкефалиназа е 30 минути.

Бионаличността на рацекадотрил не се влияе от приема на храна, но пиковата му активност се забавя с около час и половина.



Разпределение

В плазма след перорална доза на ^{14}C -маркиран рацекадотрил, измерената експозиция на радиокарбон е била с големина, много пъти по-висока отколкото в кръвните клетки и 3 пъти по-висока отколкото в цялата кръв. Следователно, лекарството не се свързва с кръвните клетки в някаква значима степен. Разпределението на радиокарбон в другите телесни тъкани е било умерено, както се показва от средния обем на разпределение в плазма от 66,4 kg. Деведесет процента от активния метаболит на рацекадотрил, тиорфан = (RS)-N-(1-оксо-2-(меркаптометил)-3-фенилпропил) глицин, е свързан с плазмените протеини, основно с албумин. Фармакокинетичните свойства на рацекадотрил не се променят при многократно дозиране или при прилагане на пациенти в старческа възраст.

Продължителността и степента на ефекта на рацекадотрил са дозо-зависими.

При деца времето до пиковата активност на инхибиция на енкефалиназата в плазмата е приблизително 2 часа и отговаря на инхибирането на 90 % от ензимната активност при доза от 1,5 mg/kg телесно тегло.

Продължителността на инхибиция на плазмената енкефалиназа е около 8 часа.

Биотрансформация

Биологичният полуживот на рацекадотрил, измерен като инхибиция на плазмената енкефалиназа, е приблизително 3 часа.

Рацекадотрил се хидролизира бързо до тиорфан, активният метаболит, който на свой ред се трансформира в неактивни метаболити.

Повторното приложение на рацекадотрил не причинява натрупването му в тялото.

Ин витро данни показват, че рацекадотрил/тиорфан и четирите основни неактивни метаболити не инхибират основните ензимни изоформи на CYP ензима, 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 и 2C19 до степен, която би могла да е клинично значима.

Ин витро данни показват че рацекадотрил/тиорфан и четирите основни неактивни метаболити не индуцират ензимните изоформи на CYP ензима (3A група, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, 1A група, 2E1) и UGTs конюгиращи ензими до степен, която би могла да е клинично значима.

Рацекадотрил не модифицира свързването с плазмените протеини на активни субстанции, които са силно свързани с протеините като толбутамид, варфарин, нифлуминова киселина, дигоксин или фенитоин.

При пациенти с чернодробна недостатъчност (цироза, степен B по класификацията на Child-Pugh), профила на кинетика на активния метаболит на рацекадотрил показва подобни $T_{\max}$ и $T_{1/2}$ и по-ниски $C_{\max}$ (-65%) и AUC (-29%) в сравнение със здрави индивиди.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 11-39 ml/min), профила на кинетика на активния метаболит на рацекадотрил показва по-малки $C_{\max}$ (-49%) и по-високи AUC (+16%) и $T_{1/2}$ в сравнение с здрави индивиди (креатининов клирънс >70 ml/min).

За педиатричната популация, фармакокинетичните резултати са подобни на тези при възрастни, като се достига $C_{\max}$ на 2 час, 30 минути след приложение. Няма акумулация при приложени многократни дози на всеки 8 часа, за 7 дни.

Елиминиране

Рацекадотрил се елиминира под формата на неактивни метаболити, които се отделят предимно през бъбреците и в много по-малка степен – чрез фекалиите. Белодробният път на елиминиране е несъществен.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Хроничната експозиция при маймуни с доза от 500 mg/kg/ден, водят до генерализирани инфекции и намален отговор към антитела при ваксинация, но инфекции/имунно потискане не са наблюдавани при 120 mg/kg/ден. Клиничното значение на тези данни е неизвестно. Рацекадотрил не е показал имунотоксичност при мишки, когато е даван в продължение на 1 месец.

Проучвания с продължителност четири седмици за токсичност при маймуни и кучета, съответстващо с продължителността на лечение при пациенти, не показва никакви ефекти при дози до 1 250 mg/kg/ден и 200 mg/kg/ден, съответно.

Предклинични ефекти (напр. тежка, най-вероятно апластична анемия, повишена диуреза, кетонурия, диария) са наблюдавани само при експозиции, които значително надхвърлят максималните експозиции при хора. Клиничното значение не е известно.

При стандартни ин витро и ин vivo тестове е установено, че рацекадотрил няма мутагенен или кластогенен ефект.

Проучванията за репродуктивност и развитие на токсичност не са показали никакви специални ефекти на рацекадотрила.

Проучване за токсичност при млади плъхове не са показали никакви значими ефекти на рацекадотрил при дози до 160 mg/kg/ден, което е 35 пъти по-висока доза от обичайната педиатричната схема (т.е. 4,5 mg/kg/ден).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Силициев диоксид, колоиден безводен
Полиакрилатна дисперсия, 30 %
Аромат на кайсия

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Няма

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Гранули за перорална суспензия 30 mg в сашета от хартия/алуминий/полиетилен; по 16, 20 и 30 броя в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BIOPROJET PHARMA
9, rue rameau 75002 Paris
Франция

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

II-12466/14.03.2011

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

Дата на първо разрешаване: 06 април 2005 г.
Дата на последно подновяване: 14 март 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2024

