

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hidrasec 10 mg tai 30 mg rakeet oraalisuspensiota varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää joko 10 mg tai 30 mg rasekadotriilia.

Yksi annospussi sisältää joko 966,5 mg tai 2,9 g sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet oraalisuspensiota varten

Valkoinen, aprikoosintuoksuinen jauhe

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Yli 3 kuukauden ikäisten lasten akuutin ripulin täydentävä ja oireenmukainen hoito samanaikaisesti suun kautta annettavan nesteytyksen ja tavallisten tukitoimien kanssa, kun kliinistä tilaa ei näillä keinoilla saada riittävän hyvin hallintaan, ja kun taudin syyhyn kohdistuva hoito ei ole mahdollista. Kun taudin syyhyn kohdistuva hoito on mahdollista, voidaan rasekadotriilia annostella täydentävänä hoitona.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hidrasec annetaan suun kautta samanaikaisesti suun kautta annettavan nesteytyksen kanssa (ks. kohta 4.4).

**Hidrasec 10 mg rakeet oraalisuspensiota varten on tarkoitettu lapsille <13 kg.**

**Hidrasec 30 mg rakeet oraalisuspensiota varten on tarkoitettu lapsille ≥13 kg.**

Suositusannos määritetään painon mukaan: 1,5 mg/kg yhdellä antokerralla kolmesti vuorokaudessa säännöllisin väliajoin.

Alle 9 kg painavat pikkulapset	Yksi 10 mg annospussi 3 kertaa vuorokaudessa.
Pikkulapset 9 kg – 13 kg	Kaksi 10 mg annospussia 3 kertaa vuorokaudessa.
Lapset 13 kg – 27 kg	Yksi 30 mg annospussi 3 kertaa vuorokaudessa.
Yli 27 kg painavat lapset	Kaksi 30 mg annospussia 3 kertaa vuorokaudessa.

Kliinisissä tutkimuksissa lapsille hoidon kesto oli 5 vuorokautta. Hoitoa jatketaan, kunnes potilaan uloste on kahdesti konsistenssiltaan normaalia. Hoito saa kestää enintään 7 vuorokautta.

Alle kolmen kuukauden ikäisiä lapsia koskevia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty.

Erityisryhmät:

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavia lapsia koskevia tutkimuksia ei ole tehty (ks. kohta

4.4). Varovaisuutta on syytä noudattaa potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Rakeet voidaan lisätä ruokaan tai sekoittaa huolellisesti vesilasilliseen tai tuttipullon sisältöön. Lääke annetaan heti sekoittamisen jälkeen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Koska Hidrasec sisältää sakkaroosia, sitä ei saa antaa potilaille, joilla on fruktoosi-intoleranssi, glukoosin imeytymishäiriö tai sakkaraasi-isomaltasipuutos.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Varotoimet:

Tavanomaista nesteytystä ei pidä muuttaa Hidrasec -valmisteen antamisen vuoksi. Nesteytys on erittäin tärkeää lasten akuutin ripulin hoidossa.

Nesteytyksen tarve sovitetaan potilaan ikään ja painoon ja tilan vaikeusasteeseen, etenkin jos ripuli on vakavaa tai pitkittyneeseen ripuliin liittyy huomattavaa oksentelua ja ruokahaluttomuutta.

Jos ripuli on vaikeaa tai pitkittyntä ja siihen liittyy voimakasta oksentelua tai ruokahaluttomuutta, on harkita laskimoon annettavaa nesteytystä.

Veristen tai märkäisen ulosteiden esiintyminen ja kuume voivat viitata siihen, että ripulin aiheuttaja on invasiivinen bakteeri tai että potilaalla on jokin muu vaikea sairaus. Rasekadotriilia ei ole myöskään tutkittu antibioottiripulin hoidossa. Siksi rasekadotriilia ei pidä käyttää näiden sairaustilojen yhteydessä.

Tämän valmisteen käyttöä kroonisen ripulin hoidossa ei ole tutkittu riittävästi.

Varoitukset:

Jos potilas sairastaa diabetesta, on otettava huomioon, että yksi 10 mg:n annospussi sisältää 0,966 g ja yksi 30 mg:n annospussi sisältää 2,899 g sakkaroosia.

Jos Hidrasec -vuorokausiannoksen sisältämä sakkaroosimäärä (glukoosin ja fruktoosin lähde) on enemmän kuin 5 g/vrk, se tulee ottaa huomioon sokerin vuorokausisaannissa.

Valmistetta ei saa antaa alle kolmen kuukauden ikäisille lapsille, koska tätä potilasryhmää koskevia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty.

Valmistetta ei saa antaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville lapsille vajaatoiminnan vaikeusasteesta riippumatta, koska näitä potilasryhmiä koskevia tietoja ei ole.

Valmistetta ei saa antaa pitkäkestoisen tai hallitsemattoman oksentelun yhteydessä, koska sen biologinen hyötyosuus saattaa tällöin pienentyä.

Ihoreaktioita on ilmoitettu tämän tuotteen käytön yhteydessä. Ne ovat useimmiten lieviä eivätkä vaadi hoitoa, mutta joissakin tapauksissa ne voivat olla vakavia, jopa henkeä uhkaavia. Ihoreaktioiden yhteyttä rasekadotriiliin ei ole voitu täysin sulkea pois. Jos ilmenee vakava ihoreaktio, hoito on lopetettava välittömästi.

Rasekadotriilin käyttäjillä on ilmoitettu yliherkkyttä/angioneuroottista edeemaa. Tämä voi tapahtua milloin hyvänsä hoidon aikana.

Kasvojen, raajojen, huulten ja limakalvojen angioedeemaa voi esiintyä.

Jos angioedeemaan liittyy ylempien ilmäteiden ahtautumista, kuten kielen, ääninelimen ja/tai

kurkunpään turpoamista, ensiapu on aloitettava nopeasti.

Rasekadotriilin käyttö on opetettava ja potilaan on oltava tarkassa lääketieteellisessä valvonnassa, asianmukainen seuranta on aloitettava ja sitä on jatkettava niin kauan, kunnes oireet ovat täysin ja pysyvästi poistuneet.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut muuhun kuin rasekadotriiliin liittyvä angioedeema, voi olla suurentunut angioedeeman riski.

Samanaikainen rasekadotriilin ja ACE:n estäjien käyttö voi suurentaa angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.5). Sen vuoksi huolellinen hyöty-riski- arviointi on tarpeen ennen kuin aloitetaan rasekadotriilihoito potilaille, jotka käyttävät ACE:n estäjiä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Rasekadotriilin ja ACE:n estäjien yhteisvaikutus

Samanaikainen rasekadotriilin ja ACE:n estäjien (esim. kaptopriili, enalapriili, lisinopriili, perindopriili, ramipriili) käyttö voi suurentaa angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.4).

Rasekadotriilin ja loperamidin tai nifuroksatsidin yhdistelmähoito ei muuta rasekadotriilin kinetiikkaa ihmisillä.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Hedelmällisyys:

Rotilla tehtyjen hedelmällisyystutkimusten perusteella valmisteeseen ei todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen.

Raskaus:

Rasekadotriilin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeiden perusteella ei ole havaittu suoraa tai epäsuoraa vaikutusta raskauteen, hedelmällisyyteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen. Koska spesifisiä kliinisiä tutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty, Hidrasec-valmistetta ei pidä antaa raskaana oleville naisille.

Imetys:

Koska tietoa Hidrasec-valmisteeseen erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole, valmistetta ei pidä antaa imettäville naisille.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei merkityksellinen.

Valmisteella ei ole vaikutusta tai on olematon vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisissä tutkimuksissa on käytettävissä 860:n akuuttia ripulia sairastaneen ja rasekadotriilihoitoa saaneen lapsipotilaan tiedot sekä 441:n lumelääkeryhmiin kuuluneen tiedot.

Seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia on esiintynyt useammin rasekadotriilin kuin lumelääkkeen käytön yhteydessä, tai niitä on ilmoitettu esiintyneen valmisteeseen markkinoilletulon jälkeen.

Haittavaikutusten yleisyys on esitetty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot

Melko harvinainen: tonsilliitti.

Iho ja ihonalainen kudokset (ks. kohta 4.4)

Melko harvinainen: ihottuma, eryteema.

Tuntematon: erythema multiforme, angioneuroottinen edeema, kielen turvotus, kasvojen turvotus, huulten turvotus, silmäluomien turvotus, urtikaria, kyhmyruusu, näppyläinen ihottuma, prurigo, kutina.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Aikuisille on annettu yli 2 gramman kerta-annoksia (20-kertainen hoitoannokseen nähden), eikä yliannostusoireita ole ilmennyt.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ripulilääkkeet, ATC-koodi: A07XA04

Rasekadotriili on aihiolääke, joka hydrolysoituu aktiiviseksi metaboliitiksi, tiorfaaniksi, joka on enkefalinaasin estäjä. Enkefalinaasi on solukalvon peptidaasientsyymi, jota on useissa eri kudoksissa, etenkin ohutsuolen epiteelissä. Tämä entsyymi edistää osaltaan sekä eksogeenisten peptidien että endogeenisten peptidien, kuten enkefaliinien, pilkkoutumista. Rasekadotriili suojaa enkefaliineja entsyymaattiselta hajoamiselta, ja pidentää siten niiden vaikutusta ohutsuolen enkefalinergisissä synapseissa ja vähentää liikaeritystä.

Rasekadotriili on puhtaasti suolistoon vaikuttava antisekretorinen lääkeaine. Se vähentää koleratoksiinin ja tulehduksen aiheuttamaa veden ja elektrolyyttien liikaeritystä suolistossa muttei vaikuta basaalieritykseen. Rasekadotriililla on nopea ripulia vähentävä vaikutus, mutta se ei muuta suolen sisällön läpikulkuaikaa.

Kahdessa lapsia koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa rasekadotriili pienensi ulosteen painoa ensimmäisten 48 tunnin aikana 40 % ja 46 %. Lisäksi havaittiin merkitsevää ripulin keston lyhenemistä ja nesteytystarpeen vähenemistä.

Yhdessä meta-analyysissä kerättiin 1384:n eriasteista akuuttia ripulia sairastavan potilaan potilastiedot (mukana oli 9 randomoitua kliinistä tutkimusta, jossa rasekadotriilia verrattiin lumelääkkeeseen, ja hoito yhdistettiin suun kautta annettavaan nesteytysliuokseen). Aineisto koostui sekä tytöistä että pojista, ja potilaita hoidettiin joko avohoidossa tai hoitolaitoksessa. Potilaiden keski-ikä (mediaani) oli 12 kk (kvartiilivälin pituus: 6 – 39 kk). Potilaista 714 oli < 1 vuotta ja 670 ≥ 1 vuotta. Potilaiden keskimääräinen paino oli 7,4 kg – 12,2 kg. Hoidon aloittamisen jälkeen ripulin keskimääräinen kesto (mediaani) oli 2,81 päivää lumelääkettä saaneilla potilailla ja 1,75 päivää rasekadotriilia saaneilla potilailla. Toipuneiden/toipumattomien potilaiden suhde oli suurempi rasekadotriilia saaneella ryhmällä verrattuna lumelääkettä saaneeseen ryhmään [riskisuhde (HR): 2,04; luottamusväli (95% CI): 1,85 – 2,32;  $p < 0,001$ ; *Coxin suhteellisen riskin regressiomalli*]. Tulokset olivat hyvin samankaltaiset

pikkulapsilla (< 1 vuotta) (HR: 2,01; 95% CI: 1,71 – 2,36; p < 0,001) sekä leikki-ikäisillä (> 1 vuotta) (HR: 2,16; 95% CI: 1,83 – 2,57; p < 0,001). Hoitolaitoksissa tehdyissä tutkimuksissa (n= 637 potilasta) keskimääräinen ripuliulostemäärän suhde oli 0,59 (95% CI: 0,51 – 0,74; p < 0,001) verrattaessa rasekadotriilia saaneita potilaita lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Avohoidossa tehdyissä tutkimuksissa (n = 695 potilasta) ripuliulostuskertojen keskiarvojen suhde oli 0,63 (95% CI: 0,47 – 0,85; p < 0,001) verrattaessa rasekadotriilia saaneita potilaita lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.

Rasekadotriili ei aiheuta vatsan pingottumista. Kliinisen kehitystyön aikana rasekadotriili aiheutti sekundaarista ummetusta yhtä usein kuin lumelääke. Suun kautta annettuna rasekadotriilin vaikutus on yksinomaan perifeerinen, eikä se vaikuta lainkaan keskushermostoon.

Randomoidussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 100 mg rasekadotriilikapseli terapeuttisella annoksella (1 kapseli) tai suurennetulla annoksella (4 kapselia) ei pidentänyt QT/QTc aikaa 56 terveellä vapaaehtoisella koehenkilöllä (päinvastoin kuin moksifoksasiini, jota käytettiin positiivisena kontrollina).

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Rasekadotriili imeytyy nopeasti suun kautta annettuna.

Altistus vakaassa tilassa on verrattavissa altistukseen kerta-annoksen jälkeen.

### Jakautuminen

Plasmasta peroraalisen <sup>14</sup>C-merkityn rasekadotriiliannoksen jälkeen mitattu altistus radioaktiiviselle hiilelle oli verisoluihin verrattuna moninkertainen ja kokovereen verrattuna kolminkertainen.

Lääkeaine ei siis sitoutunut verisoluihin merkittävässä määrin. Radioaktiivisen hiilen jakautuminen muihin kudoksiin oli kohtalaista; näennäisen jakautumistilavuuden keskiarvo plasmassa oli 66,4 kg. Rasekadotriilin aktiivinen metaboliitti, tiorfaani = (RS)-N-(1-okso-2-(merkaptometyyli)-3-fenyylipropyli)-glysiini, sitoutuu plasman proteiineihin (pääasiassa albumiiniin) 90-prosenttisesti.

Rasekadotriilin vaikutuksen kesto ja voimakkuus riippuvat annoksesta. Enkefalinaasin estovaikutuksen huippu plasmassa saavutetaan noin kahdessa tunnissa, ja se vastaa 90 % n estovaikutusta annoksella 1,5 mg/kg.

Enkefalinaasin estovaikutus plasmassa kestää noin kahdeksan tuntia.

### Biotransformaatio

Puoliintumisaika mitattuna enkefalinaasin estovaikutuksena plasmassa on noin kolme tuntia.

Rasekadotriili hydrolysoituu nopeasti aktiiviseksi metaboliitiksi, tiorfaaniksi [(RS)-N-(1-okso-2-(merkaptometyyli)-3-fenyylipropyli)glysiini]. Se puolestaan muuttuu inaktiivisiksi metaboliiteiksi, joista on tunnistettu S-metyylitiorfaanin sulfoksidi, S-metyylitiorfaani, 2-metaanisulfinyylimetyylipropionihappo ja 2-metyylisulfonyylimetyylipropionihappo. Kaikkia näitä metaboliitteja muodostui siinä määrin, että kutakin niistä muodostui yli 10 % kanta-aineen systeemisestä altistuksesta.

Myös muita, vähäisempiä metaboliitteja havaittiin ja mitattiin virtsasta ja ulosteesta.

*In vitro* -tietojen mukaan rasekadotriili/tiorfaani ja neljä tärkeintä inaktiivista metaboliittia eivät estä keskeisiä CYP-isoentsyymejä 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 ja 2C19 kliinisesti merkittävässä määrin.

*In vitro* -tietojen mukaan rasekadotriili/tiorfaani ja neljä tärkeintä inaktiivista metaboliittia eivät induoi CYP-isoentsyymejä (3A-perhe, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, 1A-perhe, 2E1) eivätkä konjugoivia UGT-isoentsyymejä kliinisesti merkittävässä määrin.

Pediatriassa potilailla farmakokineettiset tulokset ovat samankaltaisia kuin aikuispotilailla, ja C<sub>max</sub> saavutetaan 2 h 30 min annostelun jälkeen. Kumulaatiota ei tapahdu, kun useita annoksia annetaan 8 tunnin välein 7 vrk ajan.

### Eliminaatio

Rasekadotriili eliminoiduu aktiivisina ja inaktiivisina metaboliitteina. Eliminaatio tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta (81,4 %) ja pienemmässä määrin ulosteen mukana (noin 8 %). Keuhkojen kautta tapahtuva eliminaatio ei ole merkittävää (vähemmän kuin 1 % annoksesta).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Apinoilla ja koirilla tehdyissä pitkäaikaistoksaisuutta koskeneissa neljän viikon tutkimuksissa, joiden kesto oli relevantti ihmisen hoidon keston kannalta, ei apinalla todettu vaikutuksia enintään 1 250 mg/kg/vrk annoksilla eikä koiralla enintään 200 mg/kg annoksilla. Tämä vastaa ihmisellä käytettäviin annoksiin nähden 625- ja 62-kertaisia turvallisuusmarginaaleja. Enintään 1 kk ajan annettu rasekadotriili ei ollut immunotoksinen hiirille. Pidempi altistus (1 v) aiheutti apinalla yleistyneitä infektioita ja heikentyneen vasta-ainevasteen rokotukselle annostasolla 500 mg/kg/vrk. Annostasolla 120 mg/kg/vrk ei infektiio-/immuunivasteen heikentymistä havaittu. Myös koiralla 200 mg/kg/vrk 26 viikon ajan vaikutti joihinkin infektiio-/immuuniparametreihin. Ilmiön kliinistä merkitystä ei tunneta, ks. kohta 4.8.

Rasekadotriilin ei ole havaittu olevan mutageeninen eikä klastogeeninen tavanomaisissa *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa.

Rasekadotriililla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia, sillä lääkettä käytetään lyhytkestoiseen hoitoon.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksissa (hedelmällisyys ja varhainen alkionkehitys, pre- ja postnataalinen kehitys, myös emon toiminnot, alkion- ja sikiönkehitys) rasekadotriililla ei ole havaittu erityisiä vaikutuksia.

Rasekadotriilin toksisuutta on tutkittu nuorilla rotilla. Tutkimuksen mukaan rasekadotriilin 160 mg/kg päiväannos, joka on 35 kertaa tavallista lapsille suositeltua annosta suurempi (suositusannos 4,5 mg/kg/päivä), ei aiheuttanut merkittäviä vaikutuksia. Alle vuoden ikäisten lasten kehittymättömästä munuaisten toiminnasta huolimatta, rasekadotriilipitoisuuksien ei odoteta nousevan liian korkeiksi.

Koe-eläimillä on todettu haittoja (esim. vaikea, todennäköisimmin aplastinen anemia; lisääntynyt diureesi; ketonuria; ripuli) vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka on huomattavasti suurempi kuin ihmisen enimmäisaltistus. Näiden haittojen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Muissa farmakologista turvallisuutta koskeneissa tutkimuksissa ei todettu rasekadotriilin vaikuttavan kielteisesti keskushermostoon, sydän- ja verisuonitoimintaan eikä hengitystoimintaan.

Eläimillä rasekadotriili voimisti butyylihyoskiinin vaikutuksia suolensisällön läpikulkuun sekä fenytaiinin antikonvulsivisia vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sakkarosi,  
vedetön kolloidinen piidioksidi,  
polyakrylaattidispersio 30 %,  
aprikoosiaromi.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Lämpömuotoillusta paperista, alumiinista ja polyeteenistä valmistetut annospussit.

Pakkaus sisältää 10, 16, 20, 30, 50 tai 100 annospussia (**100 annospussin pakkaus vain sairaalakäyttöön**).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bioprojet Europe Ltd.  
101 Furry Park road, Killester, Dublin 5  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

10 mg: 29702

30 mg: 29703

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.4.2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.1.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

1.8.2017