

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hidrasec 100 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 100 mg rasekadotriilia.

Apuaineet: Yksi kapseli sisältää 41 mg laktoosia
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova
Norsunluunvalkoiset kapselit. Koko 2, sisältää valkoista rikinhajuista jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hidrasecin käyttöaihe on aikuisten akuutin ripulin oireenmukainen hoito, kun taudin syyhyn kohdistuva hoito ei ole mahdollista. Jos taudin syyhyn kohdistuva hoito on mahdollista, voidaan rasekadotriilia annostella täydentävänä hoitona.

4.2 Annostus ja antotapa

Vain aikuisille.
Yksi kapseli milloin tahansa päivän aikana, sen jälkeen yksi kapseli 3 kertaa päivässä mieluiten pääaterioiden yhteydessä. Hoitoa jatketaan, kunnes potilaan uloste on kahdesti konsistenssiltaan normaalia. Hoito saa kestää enintään 7 vuorokautta.

Erityisryhmät:

Vanhukset: Annosta ei tarvitse muuttaa vanhuksilla, ks. Kohta 5.2.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varotoimet:

Tavanomaista nesteytystä ei pidä muuttaa rasekadotriilin antamisen vuoksi.

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 myöskään ole tutkittu antibioottien käyttöön liittyvän ripulin hoidossa, joten sitä ei pidä käyttää näiden sairaustilojen yhteydessä.

Tämän lääkevalmisteen käyttöä kroonisen ripulin hoidossa ei ole tutkittu riittävästi. Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on rajallista tietoa. Näitä potilaita on hoidettava varoen (ks. kohta 5.2).

Pitkäkestoisen oksentelun yhteydessä otettu lääke saattaa poistua elimistöstä ennen kuin se ehtii vaikuttaa.

Varoitus:

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

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 yliherkkyyttä/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 lopetettava ja potilaan on oltava tarkassa lääketieteellisessä valvonnassa, asianmukainen seuranta on aloitettava ja sitä on jatkettava niin kauan, kunnes oireet ovat täysin ja pysyvästi poistuneet.

Potilaat, 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 valmisteen ei todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen.

Raskaus:

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja rasekadotriilin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, **hedelmällisyyteen**, alkion / sikiön kehitykseen, synnytykseen tai vastasyntyneen kehitykseen. Koska spesifisiä kliinisiä tutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty, rasekadotriilia ei pidä antaa raskaana oleville naisille.

Imetys:

Koska tietoa rasekadotriilin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole, tätä lääkevalmistetta ei pidä

antaa imettäville naisille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hidrasecilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisistä tutkimuksista on käytettävissä tietoa 2193:sta aikuisesta potilaasta, jotka hoidettiin rasekadotriiilla ja 282:sta jotka hoidettiin lumelääkkeellä.

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

Haittavaikutusten yleisyys on esitetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Hermosto

Yleinen: päänsärky

Iho ja ihonalainen kudokset (ks. kohta 4.4)

Melko harvinainen: ihottuma, eryteema.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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 peptidaasi, 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 enkefalinergisissa 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.

Rasekadotriili ei aiheuta vatsan pingottumista. Kliinisen kehitystyön aikana rasekadotriili aiheutti sekundaarista ummetusta yhtä usein kuin lumelääke. Suun kautta annettuna rasekadotriili 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.

Ruoka ei vaikuta rasekadotriilin biologiseen hyötyosuuteen, mutta huippupitoisuus viivästyy noin puolitoista tuntia.

Jakautuminen

Terveillä vapaaehtoisilla peroraalisen ¹⁴C-merkityn rasekadotriiliannoksen jälkeen mitattu rasekadotriilikonsentraatio oli plasmassa yli 200 kertaa korkeampi verisoluihin verrattuna ja kolme kertaa korkeampi kokovereen verrattuna. Lääkeaine ei siis sitoutunut verisoluihin merkitsevässä 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 75 %:n estovaikutusta annoksella 100 mg.

Annoksella 100 mg enkefalinaasin estovaikutus plasmassa kestää noin kahdeksan tuntia.

Biotransformaatio

Rasekadotriilin biologinen 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 inaktiiviksi metaboliiteiksi, joista on tunnistettu S-metyylitiorfaanin sulfoksidi, S-metyylitiorfaani, 2-metaanisulfinyylimetyylipropionihappo ja 2-metyylisulfanyylimetyylipropionihappo. 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 indusoi CYP-isoentsyymejä (3A-perhe, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, 1A-perhe, 2E1) eivätkä konjugoivia

UGT-isoentsyymejä kliinisesti merkittävässä määrin.

Rasekadotriili ei vaikuta vahvasti proteiiniin sitoutuvien vaikuttavien aineiden kuten tolbutamidin, varfariinin, niflumaatin, digoksiinin ja fenytoiinin sitoutumiseen.

Maksan vajaatoimintapotilailla [kirroosi, Child–Pugh-luokka B], rasekadotriilin aktiivisen metaboliitin farmakokineettinen profiili oli T_{max}- ja T_{1/2}-arvojen osalta samaa luokkaa kuin terveillä koehenkilöillä, kun taas C_{max} oli 65 % pienempi ja AUC 29 % pienempi kuin terveillä koehenkilöillä.

Tarkasteltaessa rasekadotriilin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 11–39 ml/min) C_{max} oli 49 % pienempi, mutta AUC (+16%) ja T_{1/2} suuremmat kuin terveillä koehenkilöillä (kreatiniinipuhdistuma > 70 ml/min).

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

Eliminaatio

Rasekadotriili eliminoituu aktiivisina ja inaktiivisina metaboliitteina. Eliminaatio tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta (81.4 %) ja paljon 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 pitkäaikaistoksisuutta 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 infektio-/immuunivasteen heikentymistä havaittu. Myös koiralla 200 mg/kg/vrk 26 viikon ajan vaikutti joihinkin infektio-/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 postnataalin kehitys, myös emon toiminnot, alkion- ja sikiönkehitys) rasekadotriililla ei ole havaittu erityisiä vaikutuksia.

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 fenytoiinin antikonvulsivisia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jauhe:

Laktoosimonohydraatti
Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kapseli:

Keltainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)
Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC-PVDC/ Alumiini-läpipainopakkaus

Pakkaus sisältää 6, 10, 20, 100 (5 x 20 kaps. sairaalakäyttöön) ja 500 kapselia (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)

100 mg: 29704

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.4.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.1.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.8.2017