

## 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  $\geq$ 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.

#### Erytisryhmät:

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 sekoittaminen 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 syytä 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 ilmateiden 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.

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 ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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 basaalierytykseen. 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  $^{14}\text{C}$ -merkityn rasekadotriiliannoksen jälkeen mitattu altistus radioaktiiviselle hiellelle oli verisoluihin verrattuna moninkertainen ja kokovereen verrattuna kolminkertainen.

Lääkeaine ei siis sitoutunut verisoluihin merkitsevässä määrin. Radioaktiivisen hielen 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 inaktiiviseksi metaboliiteiksi, joista on tunnistettu *S*-metyylitorfaanin sulfoksidi, *S*-metyylitorfaani, 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 indusoi 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  $C_{\max}$  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 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.

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 fenytoiinin antikonvulsivisia vaikutuksia.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Sakkarooosi,  
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**

1.12.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hidrased 10 mg granulat till oral suspension  
Hidrased 30 mg granulat till oral suspension

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Hidrased 10 mg: Varje dospåse innehåller 10 mg racekadotril.  
Varje dospåse innehåller 966,5 mg sackaros.

Hidrased 30 mg: Varje dospåse innehåller 30 mg racekadotril.  
Varje dospåse innehåller 2,9 g sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

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

Hidrased 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.

##### *Hidrased 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.

##### *Hidrased 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.

Kliniska studier på barn under 3 månader saknas

##### *Särskilda populationer:*

Det finns inga studier på spädbarn eller barn med nedsatt njurfunktion eller leverfunktion (se



avsnitt 4.4).

*Försiktighet rekommenderas hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.*

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**

*Försiktighet:*

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 allvarlig 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.

*Varningar:*

Kronisk diarré har inte studerats tillräckligt med detta läkemedel.

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.

Produkten får inte ges till spädbarn yngre än 3 månader, eftersom det inte finns några kliniska studier i denna population.

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

På grund av eventuell minskad biotillgänglighet får produkten inte ges vid långvariga eller okontrollerade kräkningar.

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 allvarliga hudreaktioner måste behandlingen omedelbart avbrytas.

Överkänslighet/angioneurotiskt ödem har rapporterats hos patienter som behandlats med racekadotril. Detta kan inträffa när som helst under behandlingen. Angioödem kan uppstå i ansikte, extremiteter, läppar och slemhinnor. Vid angioödem associerat med övre luftvägsobstruktion, som vid påverkan på tunga, glottis och/eller struphuvud, ska akutbehandling sättas in omedelbart. I sådana fall ska behandlingen med racekadotril genast avbrytas, och patienten skall noga övervakas till dess att symtomen helt upphört.

Patienter som tidigare drabbats av angioödem oberoende av racekadotrilbehandling kan löpa en större risk att drabbas av angioödem.

Samtidig behandling med racekadotril och ACE-hämmare kan öka risken att drabbas av angioödem

(se avsnitt 4.5). Därför ska en noggrann övervägning av risk-nytta-förhållandet göras innan behandling med racekadotril påbörjas hos patienter som tar ACE-hämmare.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

ACE-hämmare:

Samtidig användning av racekadotril och ACE-hämmare (t.ex. kaptopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril) kan öka risken för angioödem (se avsnitt 4.4).

Kinetiken för racekadotril i människa påverkas inte vid samtidig behandling med racekadotril och loperamid eller nifuroxazid.

#### **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, embryofosterutveckling, 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 bröstmjölk. Detta läkemedel bör inte ges till ammande kvinnor.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Ej relevant.

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).

*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.

## 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).

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret PB 55

00034 FIMEA

## 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 (interkvartil 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 antikropsvar 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: 29703  
10 mg: 29702

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 11.4.2012  
Datum för förnyat godkännande: 3.1.2016

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

1.12.2021