

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

HIDRASEC Effect 100 mg tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 100 mg racekadotriila.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 41 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Kapsule su boje slonovače, veličine 2, sadrže bijeli prašak sumpornog mirisa.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Hidrasec Effect se koristi u odraslih za kratkotrajno simptomatsko liječenje akutnog proljeva uz odgovarajuću nadoknadu tekućine i elektrolita.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasli*

Bez obzira na doba dana, inicijalno se uzima jedna kapsula. Nakon toga se uzima jedna kapsula tri puta na dan, poželjno prije glavnih obroka. Liječenje treba nastaviti sve do pojave dviju urednih stolica, a ne smije trajati dulje od sedam dana uz savjetovanje s liječnikom.

##### *Dodatni podaci o posebnim populacijama*

Djeca: Za dojenčad, djecu i adolescente postoji specifični farmaceutski oblik.

Stariji: Nije potrebna prilagodba doze kod starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega preporuča se oprez.

##### Način primjene

Hidrasec Effect se primjenjuje oralno.

#### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR):

Teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su u vezi s liječenjem racekadotrilom.

Bolesnici trebaju biti obaviješteni o znakovima i simptomima te ih treba pažljivo pratiti zbog kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na DRESS, treba odmah prekinuti primjenu racekadotrila i razmotriti zamjensko liječenje. Ako je bolesnik razvio DRESS tijekom primjene racekadotrila, liječenje racekadotrilom se u tih bolesnika ne smije nikada ponovno započeti.

##### Mjere opreza

Primjena Hidraseca ne mijenja uobičajeni način rehidracije.

Krvave ili purulentne stolice i vrućica mogu ukazivati na prisutnost invazivnih bakterija kao uzročnika proljeva, ili na prisutnost druge teške bolesti. Također, racekadotril nije ispitan pri proljevu prouzročenom antibioticima. Stoga ne treba primjenjivati racekadotril u tim stanjima.

Zbog mogućeg smanjenja bioraspoloživosti, lijek se ne smije davati u slučajevima produljenog ili nekontroliranog povraćanja.

##### Upozorenja

Lijek nije dovoljno ispitan u terapiji kroničnog proljeva.

##### *Pomoćne tvari*

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

##### *Oštećenje bubrega ili jetre*

Ograničeni su podaci u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre. Ove bolesnike treba liječiti s oprezom (vidjeti dio 5.2).

##### *Preosjetljivost*

Preosjetljivost i angioneurotski edem opisani su u bolesnika koji su primali racekadotril. Do ovoga može doći u bilo kojem trenutku tijekom liječenja.

Može se pojaviti angioedem lica, ekstremiteta, usana i sluznica.

U situacijama kada se pojavi angioedem vezan s opstrukcijom gornjih dišnih puteva kao što je jezik, glotis, i/ili larinks, odmah se mora primijeniti hitno liječenje.

Racekadotril se mora ukinuti, a bolesnik mora biti pod pažljivim medicinskim nadzorom koji treba trajati sve dok ne dođe do potpunog i trajnog povlačenja simptoma. U ovom slučaju, racekadotril se ne smije ponovno propisati.

##### *Bradikininski angioedem*

Racekadotril ili neke terapijske skupine vjerojatno će izazvati vaskularnu reakciju kao što je angioedem lica i vrata, što je posljedica inhibicije razgradnje bradikinina. Ishodi angioedema ponekad mogu biti fatalni zbog opstrukcije dišnih putova. Angioedem se može pojaviti neovisno o istodobnoj povezanosti ovih lijekova ako je pacijent prethodno koristio jedan od tih lijekova. Treba istražiti povijest nastanka ovog učinka i utvrditi potrebu za korištenjem kombinacije tih lijekova.

Kombinacija racekadotrila s nekim lijekovima koji povećavaju koncentraciju bradikinina, posebice inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) (npr. perindopril i ramipril) povećava rizik od nastanka bradikininskog angioedema (vidjeti dio 4.5).

Stoga je potrebna pažljiva procjena rizika i koristi prije početka liječenja racekadotrilom u bolesnika liječenim inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) (vidjeti dio 4.5)

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

*Lijekovi, bradikinin i angioedem*

Određeni lijekovi ili skupine lijekova mogu izazvati vaskularnu reakciju kao što je angioedem lica i vrata, što je posljedica inhibicije razgradnje bradikininina. Najčešće uključeni lijekovi su ACE inhibitori (npr. perindopril, ramipril), a u manjoj mjeri: antagonisti angiotenzina II (npr. kandesartan, irbesartan), mTORi imunosupresivi, antidiabetici iz klase gliptina, racekadotril, estramustin, sakubitril i rekombinantna alteplaza.

Posljedice angioedema ponekad mogu biti kobne, zbog opstrukcije dišnih putova. Angioedem se može pojaviti neovisno o istodobnoj kombinaciji ovih lijekova, ako je pacijent prethodno bio izložen bilo kojem lijeku. Treba istražiti povijest nastanka ovog učinka i utvrditi potrebu za korištenjem kombinacije tih lijekova.

Kombinacije koje nisu preporučene (također vidjeti dio 4.4)

+ Drugi lijekovi s rizikom od bradikininskog angioedema (vidjeti odjeljak Lijekovi, bradikinin i angioedem)

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni racekadotrila u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak u pogledu trudnoće, plodnosti, embrio-fetalnog razvoja, poroda ili postnatalnog razvoja. Međutim, s obzirom da nema specifičnih kliničkih ispitivanja, racekadotril ne treba davati trudnicama.

##### Dojenje

Budući da nema podataka o izlučivanju racekadotrila u majčino mlijeko, lijek ne treba davati dojiljama.

##### Plodnost

Ispitivanja plodnosti na štakorima pokazuju da racekadotril ne utječe na plodnost.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Racekadotril ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila:

Teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), prijavljene su u vezi s liječenjem racekadotrilom (vidjeti dio 4.4).

Dostupni su podaci iz kliničkih ispitivanja akutnog proljeva za 2 193 odrasla bolesnika liječena racekadotrilom i 282 bolesnika koji su dobivali placebo.

Niže navedene nuspojave javljale su se češće pri primjeni racekadotrila negoli placeba, ili su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Prema učestalosti razvrstane su na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| Organski sustav             | Učestalost  | Nuspojave    |
|-----------------------------|-------------|--------------|
| Poremećaji živčanog sustava | često       | glavobolja   |
| Poremećaji kože i potkožnog | manje često | osip, eritem |

|       |           |   |
|-------|-----------|---|
| tkiva | nepoznato | multiformni eritem, edem jezika, edem lica, edem usana, edem očnih kapaka, angioedem, urtikarija, erythema nodosum, papularni osip, prurigo, pruritis, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). |
|-------|-----------|---|

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

#### **4.9. Predoziranje**

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

Kod odraslih su, bez štetnih učinaka, primijenjene pojedinačne doze veće od 2 g (20 puta veće od terapijske doze).

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: ostali antidijaroici, ATK oznaka: A07XA04

Racekadotril je prolijek koji se hidrolizira u aktivni metabolit tiorfan koji je inhibitor enkefalinaze, peptidaze iz stanične membrane, prisutne u različitim tkivima, osobito u epitelu tankog crijeva. Taj enzim sudjeluje u hidrolizi egzogenih peptida i u razgradnji endogenih peptida, poput enkefalina. Racekadotril štiti enkefaline od enzimske razgradnje, čime produljuje njihov učinak na enkefalinergičke sinapse u tankom crijevu i smanjuje hipersekreciju.

Racekadotril je tvar s čistim antisekrecijskim djelovanjem na crijevo. Smanjuje hipersekreciju vode i elektrolita u crijevu, induciranu toksinom kolere ili upalom, i ne utječe na bazalnu sekrecijsku aktivnost. Racekadotril ima brzo antidijaroično djelovanje, ne mijenjajući pritom brzinu prolaska sadržaja kroz crijevo.

Racekadotril ne izaziva abdominalnu distenziju. Tijekom kliničkog razvoja lijeka, racekadotril je izazvao sekundarnu opstipaciju učestalošću koja je bila usporediva s placebo. Kada se primjenjuje oralno, djeluje isključivo periferno, bez učinaka na središnji živčani sustav.

Randomizirano, ukriženo (crossover) ispitivanje pokazalo je da kapsule sa 100 mg racekadotrila u terapijskoj dozi (1 kapsula) ili supra-terapijskoj dozi (4 kapsule) nisu izazvale produljenje QT/QTc u 56 zdravih dobrovoljaca (suprotno moksifloksacinu koji je korišten kao pozitivna kontrola).

#### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

##### Apsorpcija

Racekadotril se nakon oralne primjene brzo apsorbira. Hrana ne utječe na bioraspoloživost racekadotrila, ali odgađa vršnu aktivnost za oko 1,5 sat.

##### Distribucija

Nakon oralne primjene <sup>14</sup>C-obilježenog racekadotrila u zdravih dobrovoljaca, koncentracija racekadotrila bila je više od 200 puta veća u plazmi nego u krvnim stanicama i 3 puta veća u plazmi nego u ukupnoj krvi. Prema tome, lijek se ne veže za krvne stanice u značajnoj mjeri.

Distribucija radio-ugljika u drugim tkivima bila je umjerena, kako je pokazano srednjim očitim volumenom distribucije u plazmi od 66,4 kg.

90% aktivnog metabolita racekadotrila, (RS)-N-(1-okso-2-(merkaptometil)-3-fenilpropil)-glicin (tiorfan), veže se na proteine plazme, pretežno na albumin.

Trajanje i jačina djelovanja racekadotrila ovise o dozi. Vrijeme do vršne inhibicije enkefalinaze u plazmi iznosi oko 2 sata nakon primjene, pri čemu se dozom od 100 mg postiže 75% inhibicije. Inhibicija enkefalinaze u plazmi dozom od 100 mg traje oko 8 sati.

### Biotransformacija

Biološko vrijeme polueliminacije racekadotrila, mjereno inhibicijom enkefalinaze u plazmi, iznosi oko 3 sata. Racekadotril se brzo hidrolizira u aktivni metabolit tiorfan, (RS)-N-(1-okso-2-(merkaptometil)-3-fenilpropil)-glicin, koji se potom pretvara u inaktivne metabolite identificirane kao sulfoksid *S*-metiltiorfana, *S*-metiltiorfan, 2-metansulfinilmetil propionska kiselina i 2-metilsulfanilmetil propionska kiselina, od kojih su svi formirani više od 10% sistemske izloženosti ishodišnom lijeku. Također su otkriveni i izmjereni dodatni manje bitni metaboliti u urinu i stolici. Ponovljena primjena racekadotrila ne uzrokuje nakupljanje u organizmu.

*In vitro* podaci pokazuju da racekadotril/tiorfan i četiri glavna inaktivna metabolita ne inhibiraju glavne izo-oblike CYP enzima 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 i 2C19 u mjeri koja bi bila klinički značajna. *In vitro* podaci pokazuju da racekadotril/tiorfan i četiri glavna inaktivna metabolita ne induciraju izo-oblike CYP enzima (porodica 3A, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, porodica 1A, 2E1) niti UGT-konjugirajuće enzime u mjeri koja bi bila klinički značajna.

Racekadotril ne utječe na vezanje za proteine onih djelatnih tvari za koje je poznato da se snažno vežu za proteine, kao tolbutamid, varfarin, nifluminska kiselina, digoksin ili fenitoin.

Kod bolesnika sa zatajenjem jetre (ciroza, stupanj B Child-Pugh klasifikacije), kinetički profil aktivnog metabolita racekadotrila pokazuje slične vrijednosti  $t_{max}$  i  $t_{1/2}$ , a niži  $C_{max}$  (-65%) i AUC (-29%) u odnosu na zdrave osobe.

Kod bolesnika s teškim zatajenjem bubrega (klirens kreatinina 11-39 ml/min), kinetički profil aktivnog metabolita racekadotrila pokazuje niži  $C_{max}$  (-49%), a veći AUC (+16%) i  $t_{1/2}$  u odnosu na zdrave dobrovoljce (klirens kreatinina >70 ml/min).

U pedijatrijskoj populaciji, farmakokinetički rezultati slični su kao kod odraslih, s postizanjem  $C_{max}$  nakon 2,5 sata od primjene. Ne dolazi do nakupljanja nakon višestrukih doza primijenjenih svakih 8 sati, kroz 7 dana.

### Eliminacija

Racekadotril se izlučuje u obliku aktivnih i inaktivnih metabolita. Glavni put izlučivanja je putem bubrega (81,4%), a u mnogo manjem stupnju putem fecesa (oko 8%). Izlučivanje putem pluća nije značajno (manje od 1% doze).

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanja kronične 4-tjedne toksičnosti u majmuna i pasa, što je relevantno za trajanje liječenja u ljudi, ne pokazuju nikakav učinak u dozama do 1250 mg/kg/dan, odnosno 200 mg/kg, što odgovara granicama sigurnosti od 625 i 62 (u odnosu na ljude). Racekadotril se nije pokazao imunotoksičnim u miševa koji su ga primali u trajanju do jednog mjeseca. Pri duljoj primjeni lijeka (jedna godina) u dozi od 500 mg/kg/dan u majmuna uočene su opće infekcije i slabiji odgovori protutijela na cijepljenje, a u

dozi od 120 mg/kg/dan nisu uočene infekcije/smanjenje imuniteta. Slično u pasa koji su dobivali 200 mg/kg/dan kroz 26 tjedana, uočen je poremećaj nekih parametara infekcije/imuniteta. Klinički značaj nije poznat, vidjeti dio 4.8.

U standardnim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima nisu uočeni mutageni ili klastogeni učinci racekadotrila.

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s racekadotrilom s obzirom da se lijek daje za kratkotrajno liječenje.

Ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti (plodnost i rani embrijski razvoj, prenatalni i postnatalni razvoj, uključujući stanje majke, embrio-fetalni razvoj) nisu ukazala na neke posebne učinke racekadotrila.

Ostali neklinički učinci (npr. teška, vrlo vjerojatno aplastična anemija, pojačana diureza, ketonurija, proljev) uočeni su samo pri izloženosti znatno većoj od najveće izloženosti u ljudi. Klinički značaj toga nije poznat.

Ostala farmakološka ispitivanja sigurnosti ne pokazuju štetne učinke racekadotrila na središnji živčani sustav, kardiovaskularnu i respiratornu funkciju.

Racekadotril je u životinja pojačao učinke butilhioscina na prolazak sadržaja kroz crijevo te antikonvulzivne učinke fenitoina.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Prašak:

laktoza hidrat  
škrob, prethodno geliran (kukuruzni)  
magnezijev stearat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

#### Kapsula:

željezov oksid, žuti (E172)  
titanijev dioksid (E171)  
želatina

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC-PVDC/Al blister.  
Kutija s 10 kapsula.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bioprojet Pharma,  
9, rue rameau,  
75002 Pariz,  
Francuska

#### **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-006305834

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 12. srpnja 2012.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. svibnja 2018.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

16. prosinca 2024.