

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hidrasec 30 mg pulbere orală

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic a 3 g pulbere orală conține racecadotril 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare plic a 3 g pulbere orală, conține zahăr 2899,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere orală

Pulbere albă cu miros caracteristic de caise.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic complementar al diareei acute la sugari (cu vârsta de peste 3 luni) și la copii, administrat împreună cu săruri de rehidratare orală.

Dacă se inițiază tratamentul etiologic al diareei acute, racecadotril poate fi administrat concomitent.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Hidrasec se administrează pe cale orală, în asociere cu rehidratarea orală (vezi pct. 4.4).

Doza recomandată se stabilește în funcție de greutatea corporală: 1,5 mg / kg per administrare, cu o administrare inițială, urmată de 3 administrări în cursul zilei, la intervale de timp regulate.

Durata tratamentului nu trebuie să depășească 7 zile.

Nu există studii clinice privind administrarea la sugarii cu vârsta mai mică de 3 luni.

Tratamentul trebuie continuat până la apariția a două scaune normale.

Nu este recomandat tratamentul pe termen lung cu racecadotril.

#### Grupe speciale de pacienți

Nu există studii clinice la sugari sau copii cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 4.4).

#### Mod de administrare

Pulberea se poate amesteca cu alimente, se poate dizolva într-un pahar cu o cantitate mică de apă (de exemplu, o linguriță de apă), se va amesteca bine și se va administra imediat.

#### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Administrarea de Hidrasec nu modifică regimurile obișnuite de rehidratare. Rehidratarea este foarte importantă pentru tratamentul diareei acute la copii.

Nevoia de rehidratare și calea de administrare trebuie adaptate în funcție de vârsta și greutatea pacientului și în funcție de starea și severitatea bolii diareice, în special în cazul diareei grave sau prelungite, însoțită de vărsături sau lipsa poftei de mâncare. De asemenea, este important ca alimentația obișnuită (incluzând alăptarea) să nu fie întreruptă și să fie asigurată administrarea unor cantități adecvate de lichide.

În caz de diaree gravă sau prelungită asociată cu vărsături semnificative sau lipsa apetitului alimentar, trebuie luată în considerare rehidratarea intravenoasă.

Prezența unor scaune cu sânge sau purulente și febra pot indica prezența unor bacterii invazive care cauzează diaree sau prezența altor boli severe, fiind necesar tratament etiologic (de exemplu, antibioterapie) sau investigații suplimentare. Prin urmare, în aceste condiții, nu se recomandă administrarea de racecadotril. Racecadotril poate fi administrat concomitent cu antibiotice, ca tratament complementar, în cazul diareei acute cu etiologie bacteriană.

Deoarece există date clinice insuficiente, tratamentul cu racecadotril în diareea cauzată de administrarea de antibiotice și în diareea cronică nu este recomandat.

La pacienții cu diabet zaharat, trebuie luat în considerare faptul că fiecare plic conține zahăr 2,899 g.

Hidrasec conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

În cazul în care cantitatea de zahăr (sursă de glucoză și fructoză) prezentă în doza zilnică de Hidrasec depășește 5 g pe zi, această cantitate trebuie luată în considerare pentru aportul zilnic de zahăr.

Medicamentul nu trebuie administrat la sugari cu vârsta sub 3 luni, deoarece nu sunt disponibile studii clinice la această grupă de populație.

Medicamentul nu trebuie administrat la copii cu insuficiență renală sau hepatică, indiferent de gradul de severitate, datorită absenței informațiilor la aceste categorii speciale de populație.

Medicamentul nu trebuie administrat în caz de vărsături prelungite sau necontrolate din cauza posibilității reducerii biodisponibilității.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Până în prezent, la om, nu au fost raportate interacțiuni cu alte medicamente.

La om, tratamentul cu racecadotril în asociere cu loperamid sau nifuroxazidă nu modifică profilul cinetic al racecadotril.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Nu este cazul. Hidrasec se administrează numai la sugari și copii.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a conduce utilaje**

Nu este cazul.

#### **4.8 Reacții adverse**

Hidrasec poate produce reacții alergice grave precum angioedemul. Persoana care administrează medicamentul copilului trebuie instruită să oprească administrarea Hidrasec și să se prezinte de urgență la medic dacă copilul prezintă semne de angioedem.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente > 1/10), frecvente (> 1/100 până la < 1/10), mai puțin frecvente (> 1/1,000 până la < 1/100), rare (> 1/10,000 până la < 1/1,000), foarte rare (< 1/10,000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Următoarele reacții adverse au fost raportate la administrarea de racecadotril:

#### ***Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat***

*Mai puțin frecvente:* erupție cutanată tranzitorie, eritem cutanat.

*Cu frecvență necunoscută:* eritem polimorf, glosită, edem facial, edem al buzelor, edem palpebral, angioedem, urticarie, eritem nodos, erupții cutanate papulare, prurigo, prurit, erupție toxică cutanată.

#### ***Infecții și infestări***

*Mai puțin frecvente:* amigdalită.

#### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.  
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj.

## **5. PROPRIETAȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte anti-diareice. Codul ATC: A07XA04.

Racecadotril este un precursor ce trebuie hidrolizat în metabolitul său activ tiorfan, care este un inhibitor al enkefalinazei, o peptidază a membranei celulare localizată în diferite țesuturi, în special în epitelul intestinului subțire. Această enzimă contribuie atât la hidroliza peptidelor exogene, cât și la degradarea peptidelor endogene precum enkefalinele. Prin urmare, racecadotril protejează enkefalinele endogene care sunt active din punct de vedere fiziologic la nivelul tractului digestiv, prelungind efectul antisecretor al acestora.

Racecadotril prezintă o activitate antisecretorie intestinală pură. Reduce hipersecreția intestinală de apă și electroliți indusă de toxina holerică sau de inflamație, fără a influența activitatea secretorie bazală. Racecadotril are acțiune anti-diareică rapidă, fără a modifica durata tranzitului intestinal.

Două studii clinice efectuate la copii, arată că racecadotril a redus scaunele cantitativ cu 40% și respectiv cu 46% în primele 48 de ore de la administrare. De asemenea, a fost observată o reducere semnificativă în durata diareei și a nevoii de rehidratare.

O meta-analiză individuală a datelor pacienților (efectuată în cadrul a 9 studii clinice randomizate cu racecadotril versus placebo, suplimentar soluțiilor de rehidratare orală) a colectat date individuale pentru 1384 de pacienți, băieți și fete cu sindrom de diaree acută, cu grade de severitate diferite, tratați în spital sau în ambulator. Media de vârstă a pacienților incluși în studiu a fost de 12 luni (intervalul de vârstă între 6 și 39 de luni). Un total de 714 pacienți din cei incluși au avut vârsta mai mică de 1 an iar alți 670 de pacienți au avut vârsta mai mare de 1 an. Greutatea medie a variat de la 7,4 kg la 12,2 kg pe perioada desfășurării studiului. Durata medie a sindromului diareic la pacienții incluși în studiu a fost 2,81 zile pentru placebo și 1,75 de zile pentru racecadotril. Proporția pacienților recuperați a fost mai mare în grupurile tratate cu racecadotril comparativ cu placebo [Rata de Hazard (RH): 2,04; 95%ÎI: 1,85 până la 2,32;  $p < 0,001$ ; Rata de regresie conform analizei Cox]. Rezultatele au fost foarte similare pentru sugari ( $< 1$  an) (RH: 2,01; 95%ÎI: 1,71 până la 2,36;  $p < 0,001$ ) și copii mici ( $> 1$  an) (RH: 2,16; 95%ÎI: 1,83 până la 2,57;  $p < 0,001$ ). Pentru pacienții incluși în studiu, tratați în spital ( $n=637$  pacienți), raportul mediu al emisiei scaunelor cu racecadotril/placebo a fost de 0,59 (95%ÎI: 0,51 to 0,74);  $p < 0,001$ ). Pentru pacienții tratați în ambulator ( $n = 695$  pacienți), rata numărului mediu de scaune diareice cu racecadotril/placebo a fost de 0,63 (95%ÎI: 0,47 to 0,85;  $p < 0,001$ ).

Racecadotril nu produce distensie abdominală. Pe parcursul dezvoltării clinice, racecadotril a produs constipație secundară într-un ritm comparabil cu placebo.

În cazul administrării pe cale orală, activitatea racecadotril este localizată la nivel periferic, fără efecte la nivelul sistemului nervos central.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Racecadotril, administrat pe cale orală este rapid absorbit. Activitatea inhibitorie asupra enkefalinazei plasmatică apare după 30 de minute de la administrare.

Biodisponibilitatea racecadotril nu este modificată de alimentație, dar activitatea maximă este întârziată cu aproximativ 1,5 ore.

### Distribuție

După administrarea unei doze de racecadotril marcat radioactiv cu  $^{14}\text{C}$ , expunerea la carbon radioactiv în plasmă a fost cu mai multe ordine de mărime mai mare decât în celulele sanguine și de 3 ori mai mare decât în întregul volum sanguin. Așadar, racecadotril nu s-a legat de celulele sanguine într-o proporție semnificativă. Distribuția carbonului radioactiv în alte țesuturi ale corpului a fost moderată, fapt indicat și de volumul mediu aparent de distribuție în plasmă de 66,4 kg. 90 % din metabolitul activ al racecadotril, tiorfân = (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptometil)-3-fenilpropil) glicina, se leagă de proteinele plasmatică, în principal de albumină. Proprietățile farmacocinetice ale racecadotril nu sunt modificate ca urmare a administrării repetate sau a administrării la pacienții vârstnici.

Durata și amploarea efectului racecadotril sunt doză-dependente.

La copii, activitatea inhibitorie maximă a enkefalinazei plasmatică este atinsă la aproximativ 2 ore de la administrarea unei doze de 1,5 mg/kg și corespunde unei inhibiții de 90%. La adulți, activitatea inhibitorie maximă a enkefalinazei plasmatică este atinsă la aproximativ 2 ore de la administrarea unei doze de 100 mg și corespunde unei inhibiții de 75%.

Durata activității inhibitorii asupra enkefalinazei plasmatică este de aproximativ 8 ore.

### Metabolizare

Timpul de înjumătățire biologică a racecadotril, măsurat ca activitate inhibitorie asupra enkefalinazei plasmatică, este de aproximativ 3 ore.

Racecadotril este rapid hidrolizat în metabolitul activ tiorfan, care este la rândul său transformat în metaboliți inactivi.

Administrarea repetată de racecadotril nu determină acumularea acestuia în organism.

Datele din studiile *in vitro* au evidențiat că racecadotril/tiorfan și cei patru metaboliți principali inactivi nu au efect inhibitor enzimatic marcant asupra izoformelor citocromului P-450, 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 și 2C19 astfel încât să prezinte relevanță clinică.

Datele din studiile *in vitro* au evidențiat că racecadotril/tiorfan și cei patru metaboliți principali inactivi nu au efect inductor enzimatic asupra izoformelor citocromului P-450 (familia A3, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, familia 1A, 2E1) și asupra enzimelor de conjugare UGT (UDP-glucuroniltransferaze) astfel încât să prezinte relevanță clinică.

Racecadotril nu modifică legarea de proteine a substanțelor active puternic legate de proteine, precum tolbutamida, warfarina, acidul niflumic, digoxina sau fenitoina.

La pacienții cu insuficiență hepatică [ciroză, clasa B conform clasificării Child-Pugh], profilul cinetic al metabolitului activ al racecadotril a demonstrat T<sub>max</sub> și T<sub>1/2</sub> similare și C<sub>max</sub> (-65%) și ASC (-29%) scăzute față de subiecții sănătoși.

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 11-39 ml/min), profilul cinetic al metabolitului activ al racecadotril a demonstrat C<sub>max</sub> scăzut (-49%) și ASC (16%) și T<sub>1/2</sub> crescute, în comparație cu voluntarii sănătoși (clearance-ul creatininei > 70 ml/min).

La copii și adolescenți, farmacocinetica este similară cu cea a adulților, atingându-se concentrația maximă la 2 ore și 30 de minute după administrare. Nu există acumulări în organism după administrarea mai multor doze, la interval de 8 ore, timp de 7 zile.

#### Eliminare

Racecadotril este eliminat sub formă de metaboliți activi și inactivi. Eliminarea se face în principal pe cale renală și într-o mai mică măsură prin fecale. Calea pulmonară este nesemnificativă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Expunerea la tratament a maimuțelor adulte, pe o perioadă lungă de timp, cu doze de 500 mg/kg și zi a avut ca rezultat infecții generalizate și scăderea răspunsului anticorpilor la vaccinare dar nu au fost raportate infecții sau supresia sistemului imunitar la doze de 120 mg/kg și zi. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei constatări. Racecadotril nu s-a dovedit imunotoxic la șoareci când a fost administrat pentru o perioadă de cel mult o lună.

Studii de toxicitate efectuate la maimuțe și la câini, desfășurate pe o perioadă de 4 săptămâni, relevantă pentru durata tratamentului la subiecți umani, nu evidențiază niciun efect toxic la doze de până la 1250 mg/kg și zi și respectiv 200 mg/kg și zi.

Efectele preclinice (de exemplu, anemie severă, cel mai probabil aplastică, diureză crescută, cetonurie, diaree) au fost observate numai în cazul unor expuneri considerate a fi suficient de mari față de expunerea maximă la om. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei constatări.

La testele standard *in vitro* și *in vivo*, nu au fost observate efecte mutagenice sau clastogenice ale racecadotril.

Studiile de toxicitate asupra evoluției și funcției de reproducere nu au evidențiat efecte speciale ale racecadotril.

Într-un studiu de toxicitate efectuat la șobolanii tineri nu s-a evidențiat nici un efect semnificativ al racecadotril cu o doză de până la 160 mg/kg și zi, care este de 35 de ori mai mare decât doza administrată la copii și adolescenți (de exemplu: 4,5 mg/kg și zi).

Racecadotril nu prezintă un potențial genotoxic relevant din punct de vedere clinic.  
Studiile la animale nu au demonstrat efecte teratogene.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Zahăr  
Dispersie de poliacrilat 30% (Eudragit NE 30 D)  
Aromă de caise  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 10 plicuri din hârtie/Al/PE a câte 3 g pulbere orală  
Cutie cu 16 plicuri din hârtie/Al/PE a câte 3 g pulbere orală  
Cutie cu 20 plicuri din hârtie/Al/PE a câte 3 g pulbere orală  
Cutie cu 30 plicuri din hârtie/Al/PE a câte 3 g pulbere orală  
Cutie cu 60 plicuri din hârtie/Al/PE a câte 3 g pulbere orală  
Cutie cu 100 plicuri din hârtie/Al/PE a câte 3 g pulbere orală

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BIOPROJET PHARMA  
9, rue Rameau 75002 Paris  
Franța

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10433/2017/01-02-03-04-05-06

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2017.

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2017.