

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hidrased 100 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține racecadotril 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare capsulă conține lactoză monhidrat 41 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsulă nr.2, de culoarea fildeșului; conține o pulbere fină și granule mici, de culoare albă, cu miros puternic de sulf.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al diareei acute la adulți.

Dacă este inițiat tratamentul etiologic al diareei acute, racecadotril poate fi administrat concomitent.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Inițial, se administrează o capsulă indiferent de momentul zilei. Ulterior, se administrează o capsulă de trei ori pe zi, preferabil înaintea meselor principale.

Tratamentul trebuie continuat până la apariția a două scaune normale.

Tratamentul nu trebuie să depășească 7 zile.

Nu este recomandat tratamentul pe termen lung cu racecadotril.

Grupe speciale de pacienți

Copii

Există formulări specifice pentru administrare la sugari și copii.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la populația vârstnică.

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 Hidrasec nu modifică regimurile obișnuite de rehidratare.

Prezența scaunelor 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 nu sunt disponibile date clinice suficiente, tratamentul cu racecadotril nu este recomandat în diareea asociată cu administrarea de antibiotice și în diareea cronică.

Datele disponibile la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică sunt limitate. Acești pacienți trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 5.2).

La pacienții cu vărsături prelungite, este posibil ca biodisponibilitatea să fie redusă.

Hidrasec conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

Sarcina

Nu există date relevante privind utilizarea de racecadotril la femeile gravide.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale. Cu toate acestea, deoarece nu sunt disponibile studii clinice specifice, racecadotril nu trebuie administrat la femeile gravide.

Alăptarea

Datorită lipsei de informații despre excreția Hidrasec în laptele matern, medicamentul nu trebuie administrat la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Racecadotril nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Hidrasec poate produce reacții alergice grave precum angioedemul. Pacientul trebuie instruit să oprească administrarea Hidrasec și să se prezinte de urgență la medic dacă 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.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee.

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

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj.

La adulți, s-au administrat doze unice de peste 2 g, ce reprezintă echivalentul unei doze de 20 de ori mai mare decât doza terapeutică și nu au fost raportate efecte nocive.

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 la nivelul membranei celulare localizată în diferite țesuturi, în special în epiteliul 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.

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 farmacinetice

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}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 sangvine 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, tiorfan = (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptometil)-3-fenilpropil) glicina, se leagă de proteinele plasmaticе, 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 plasmaticе 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 plasmaticе 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 plasmaticе este de aproximativ 8 ore.

Metabolizare

Timpul de înjumătățire biologică a racecadotril, măsurat ca activitate inhibitorie asupra enkefalinazei plasmaticе, 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_{max} și $T_{1/2}$ similare și C_{max} (-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_{max} scăzut (-49%) și ASC (16%) și $T_{1/2}$ 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 rezultate apariția de 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 șobolani 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

Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb pregelatinizat
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Învelișul capsulei

Oxid galben de fer (E 172)
Dioxid de titan (E 171)
Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din Al-PVC/PVDC, a câte 10 capsule.

Cutie cu 3 blistere din Al-PVC/PVDC, a câte 10 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu sunt necesare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BIOPROJET PHARMA

9, rue Rameau 75002 Paris, Franța

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10434/2017/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2017.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2017.