

 11. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Hidrasec, granulat til oral suspension**

1. **D.SP.NR.**

 27831

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Hidrasec

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert brev indeholder 10 mg eller 30 mg racecadotril.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hvert brev indeholder henholdsvis 0,966 g saccharose (granulat 10 mg) og 2,9 g saccharose (granulat 30 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Granulat til oral suspension.

Hvidt pulver med en karakteristisk lugt af abrikos.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

Supplerende symptomatisk behandling af akut diarré hos spædbørn (ældre end 3 måneder) og hos børn sammen med oral rehydrering og de normale understøttende foranstaltninger, når disse foranstaltninger alene er utilstrækkelige til at kontrollere den kliniske tilstand, og når kausal behandling ikke er mulig.

Såfremt kausal behandling er mulig, kan racecadotril gives som supplerende behandling.

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

 Hidrasec administreres oralt sammen med oral rehydrering (se pkt. 4.4).

Hidrasec 10 mg er beregnet til børn < 13 kg.

Hidrasec 30 mg er beregnet til børn ≥ 13 kg.

Den anbefalede dosis bestemmes ud fra legemsvægten: 1,5 mg/kg pr. dosis (svarende til 1-2 breve) 3 gange dagligt med regelmæssige intervaller.

Børn under 9 kg: Et brev á 10 mg 3 gange dagligt.

Børn fra 9 kg til 13 kg: To breve á 10 mg 3 gange dagligt.

Børn fra 13 kg til 27 kg: Et brev á 30 mg 3 gange dagligt.

Børn over 27 kg: To breve á 30 mg 3 gange dagligt.

Behandlingsvarigheden i kliniske studier med børn var 5 dage. Behandlingen bør fortsættes, indtil der har været to normale afføringer. Behandlingen bør ikke overskride 7 dage.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen kliniske studier til at støtte behandling af spædbørn under 3 måneder.

Der foreligger ingen studier hos spædbørn eller hos børn med nedsat nyrefunktion eller nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Administration

Granulatet kan tilsættes maden eller opblandes i et glas vand eller i sutteflasken. Bland godt og giv straks blandingen til barnet.

* 1. **Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne

(anført i pkt. 6.1).

Dette lægemiddel indeholder saccharose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Rehydrering (herunder opkastning og diarré)

Administrationen af Hidrasec ændrer ikke det normale rehydreringsregime. Rehydrering er yderst vigtigt ved behandling af akut diarré hos spædbørn.

Behovet for rehydrering og indgivelsesmåden skal tilpasses patientens alder og vægt, og sygdommens stadium og sværhedsgraden, især i tilfælde af alvorlig eller langvarig diarré med udtalt opkastning eller appetitmangel.

I tilfælde af alvorlig eller langvarig diarré med betydelig opkastning eller appetitmangel bør intravenøs rehydrering overvejes.

Blodig eller purulent afføring samt feber kan indikere tilstedeværelse af invasive bakterier som årsag til diarréen eller tilstedeværelse af anden alvorlig sygdom. Racecadotril har desuden ikke været undersøgt ved antibiotikaassocieret diarré. Følgelig bør racecadotril ikke administreres i disse tilfælde.

Kronisk diarré er ikke blevet tilstrækkeligt undersøgt med dette præparat.

Overfølsomhed

Der er blevet rapporteret forekomst af hudreaktioner under anvendelse af lægemidlet. Disse er for det meste lette og kræver ingen behandling, men i nogle tilfælde kan de være alvorlige eller endda livstruende. Det kan ikke helt udelukkes, at der er en sammenhæng med racecadotril. Når der opstår alvorlige hudreaktioner, skal behandlingen omgående afbrydes.

Angioødem

Angioødem i ansigt, ekstremiteter, læber og slimhinder kan forekomme under behandling med racecadotril. Dette angioødem kan være allergisk (mastcellemediator-induceret angioødem) eller ikke-allergisk (bradykinin-medieret angioødem).

Samtidig brug af racecadotril med lægemidler, der øger koncentrationen af bradykinin, især *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE)-hæmmere, kan øge risikoen for bradykinin-medieret angioødem (se pkt. 4.5). Derfor er det nødvendigt at foretage en nøje vurdering af fordele og risici, før behandling med racecadotril påbegyndes hos patienter, i samtidig behandling med ACE-hæmmere (se pkt. 4.5).

Hvis der opstår blokering af luftvejene, skal der straks indledes akut behandling uanset ætiologien for angioødem, da udfaldet af denne tilstand kan være dødelig.

Hvis der opstår angioødem, skal racecadotril seponeres, og patienten skal overvåges nøje af en læge, indtil symptomerne er fuldstændigt og vedvarende forsvundet. Racecadotril bør ikke genintroduceres.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR):

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med racecadotril. Patienterne skal informeres om tegn og symptomer på reaktionerne og overvåges nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på DRESS, skal racecadotril straks seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes. Hvis patienten har udviklet DRESS ved brug af racecadotril, må behandlingen med racecadotril ikke på noget tidspunkt genoptages hos disse patienter.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Præparatet må ikke administreres til børn med nedsat nyre- eller leverfunktion, uanset sværhedsgraden, på grund af manglende information om disse patientgrupper.

Hjælpestoffer

Hos diabetespatienter bør der tages hensyn til, at hvert brev indeholder henholdsvis 0,966 g saccharose (granulat 10 mg) og 2,899 g saccharose (granulat 30 mg).

Hvis mængden af saccharose (glucose- og fructosekilde) i den daglige dosis Hidrasec overstiger 5 g/dag, bør sidstnævnte medregnes i den daglige sukkerration.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Bradykinin-medieret angioødem

Visse lægemidler eller lægemiddelklasser kan forårsage en vaskulær reaktion såsom angioødem i ansigt og hals som følge af hæmning af bradykinin-nedbrydningen. De hyppigst implicerede lægemidler er ACE-hæmmere, og i mindre grad: angiotensin II-antagonister, mTORi-immunsuppressiva, antidiabetika i gliptinklassen, racecadotril, estramustin, sacubitril og rekombinant alteplase.

Samtidig brug af racecadotril og andre lægemidler, der er kendt for at forårsage bradykinin-medieret angioødem, kan øge risikoen for angioødem og frarådes (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet:

Fertilitetsstudier med racecadotril på rotter viste ingen fertilitetspåvirkning.

Graviditet:

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af racecadotril til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger på svangerskab, fertilitet, den embryo-føtale udvikling, fødsel eller den postnatale udvikling.

Da der ikke er nogen specifikke kliniske studier tilgængelige, bør Hidrasec imidlertid ikke administreres til gravide kvinder.

Amning:

På grund af manglende information om udskillelse af racecadotril i modermælk, bør dette præparat ikke administreres til ammende kvinder.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Hidrasec påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Data fra kliniske studier med pædiatriske patienter med akut diarré er tilgængelige for 860 patienter behandlet med racecadotril og 441 patienter behandlet med placebo.

Følgende bivirkninger listet nedenfor er forekommet oftere med racecadotril end med placebo eller er blevet rapporteret ved post-marketingovervågning. Bivirkningsfrekvensen er defineret ved brug af følgende konvention: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), herunder lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med racecadotril (se pkt. 4.4).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Ikke almindelig | Tonsillitis |
| Hud og subkutane væv (se pkt. 4.4) | Ikke almindelig | Udslæt, erytem |
| Ikke kendt | Erythema multiforme, hævelse i tunge, ansigt, læbe og/eller øjenlåg, angioødem, nældefeber, erythema nodosum, papuløst udslæt, prurigo, kløe, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| Immunsystemet | Ikke kendt | Anafylaktisk chok |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering. Enkeltdoser på over 2 g (svarende til 20 gange terapeutisk dosis) er administreret til voksne, og der er ikke beskrevet nogen skadelige virkninger.

**4.10 Udlevering**

B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
	1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod diarré, ATC-kode: A 07 XA 04

Racecadotril er et pro-drug, der skal hydrolyseres til dets aktive metabolit thiorphan, som er en enkephalinaseinhibitor. Enkephalinase er et cellemembran-peptidase-enzym, som findes i forskellige væv, især epitelet i tyndtarmen. Dette enzym medvirker både til fordøjelsen af eksogene peptider og til nedbrydningen af endogene peptider såsom enkephaliner. Racecadotril beskytter enkephaliner mod enzymatisk nedbrydning og forlænger herved deres virkning ved de enkephalinergiske synapser i tyndtarmen og reducerer hypersekretion.

Racecadotril er en rent intestinal antisekretorisk aktiv substans. Det nedsætter den intestinale hypersekretion af vand og elektrolytter forårsaget af choleratoksin eller inflammation og har ingen virkning på den basale sekretoriske aktivitet. Racecadotril giver hurtig virkning mod diarré uden at påvirke varigheden af den intestinale passage.

I to kliniske studier hos børn reducerede racecadotril vægten af afføringen med henholdsvis 40% og 46% i de første 48 timer. Desuden sås en signifikant nedsættelse af varigheden af diarréen og behovet for rehydrering.

En individuel patientdata meta-analyse (9 randomiserede kliniske forsøg med racecadotril versus placebo sammen med oral rehydreringsopløsning) samlede data fra 1384 drenge og piger med akut diarré af blandet sværhedsgrad. Patienterne omfattede både indlagte og ambulante. Medianalderen var 12 måneder (interkvartil område: 6 til 39 måneder).

I alt var 714 patienter < 1 år og 670 patienter ≥ 1 år. Gennemsnitsvægten i forsøgene var mellem 7,4 kg og 12,2 kg. Den gennemsnitlige varighed af diarreen efter inklusion var 2,81 dage for placebo og 1,75 dage for racecadotril.

Andelen af helbredte patienter var større i racecadotrilgrupperne sammenlignet med placebo [Hazard Ratio (HR): 2,04; 95% CI: 1,85-2,32; p < 0,001; Cox Proportional Hazards Regression]. Resultaterne var stort set de samme for spædbørn (< 1 år) (HR: 2,01; 95% CI: 1,71 – 2,36; p < 0.001) og småbørn (> 1 år) (HR: 2,16; 95% CI: 1,83 – 2,57; p < 0,001). I studier med indlagte patienter (n = 637 patienter) var forholdet mellem det gennemsnitlige antal afføringer for racecadotril / placebo 0,59 ( 95% CI: 0,51 – 0,74; p < 0,001). I studier med ambulante patienter (n = 695 patienter) var forholdet mellem det gennemsnitlige antal diarreer for racecadotril/placebo 0,63 (95% CI: 0,47 – 0,85; p < 0,001).

Racecadotril forårsager ikke abdominal oppustethed. Under klinisk udvikling forårsagede racecadotril sekundær forstoppelse med en hyppighed svarende til placebo. Når racecadotril administreres oralt, er virkningen udelukkende perifer uden nogen virkning på centralnervesystemet.

Et randomiseret cross-over forsøg viste, at racecadotril, kapsel, 100 mg, ved terapeutisk dosis (1 kapsel) eller supraterapeutisk dosis (4 kapsler) ikke inducerede QT/QTc forlængelse hos 56 raske forsøgspersoner (overfor moxifloxacin, der blev anvendt som positiv kontrol).

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption:

Efter oral administration absorberes racecadotril hurtigt.

Eksponering ved steady state er sammenlignelig med eksponering efter en enkeltdosis.

Fordeling:

Efter oral administration af 14C-mærket racecadotril til raske forsøgspersoner var koncentrationen af racecadotril mere end 200 gange højere i plasma end i blodceller og 3 gange højere i plasma end i helblod. Lægemidlet bandt sig således ikke til blodcellerne i signifikant grad.

Radioaktivt mærket kulstofs fordeling i andre legemsvæv var begrænset som indikeret af det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen i plasma på 66,4 kg.

90% af racecadotrils aktive metabolit (thiorphan= (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptomethyl)-3-phenylpropyl) glycin), er bundet til plasmaproteiner (primært albumin).

Varigheden og virkningsgraden af racecadotril er dosisafhængig. Maksimal enkephalinasehæmning i plasma forekommer efter cirka 2 timer og svarer til en hæmning på 90% med en dosis på 1,5 mg/kg.

Varigheden af plasma-enkephalinase-hæmningen er cirka 8 timer.

Biotransformation:

Halveringstiden, målt som plasma-enkephalinase-hæmning, er cirka 3 timer.

Racecadotril hydrolyseres hurtigt til den aktive metabolit thiorphan (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptomethyl)-3-phenylpropyl) glycin, som igen omdannes til inaktive metabolitter, identificeret som S-methylthiorphans sulfoxid, S-methylthiorphan, 2-methansulfinylmethylpropionsyre og 2-methylsulfanylmethylpropionsyre, der alle blev dannet ved mere end 10 % systemisk eksponering for modersubstansen.

Der blev også påvist og mængdebestemt mindre væsentlige metabolitter i urin og fæces.

*In vitro* data viser, at racecadotril/thiorphan og de fire inaktive hovedmetabolitter ikke hæmmer de væsentlige CYP enzym isoformer 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 og 2C19 i en grad, som vil være klinisk relevant.

*In vitro* data viser, at racecadotril/thiorphan og de fire inaktive hovedmetabolitter ikke inducerer de væsentlige CYP enzym isoformer (3A familien, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, 1A familien, 2E1) og UGT konjugerende enzymer i en grad, der vil være klinisk relevant.

Hos den pædiatriske population er de farmakokinetiske resultater de samme som hos voksne, idet Cmax nås 2½ time efter indgift. Der sker ingen akkumulering efter multiple doser givet hver 8. time i 7 dage.

Elimination:

Racecadotril elimineres som aktive og inaktive metabolitter. Den primære eliminationsvej er via nyrerne (81,4%) og i langt mindre grad fækalt (ca. 8%). Luftvejene er ikke signifikante (mindre end 1% af dosis).

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

4 ugers kronisk toksicitetsforsøg med aber og hunde, som var relevant for behandlingstiden hos mennesker, viste ingen virkning ved doser op til henholdsvis 1250 mg/kg/dag og 200 mg/kg svarende til sikkerhedsmarginer på 625 og 62 (versus menneske).

Racecadotril var ikke immuntoksisk hos mus, der fik stoffet i op til en måned.

Længere eksponering (1 år) i aber viste generaliserede infektioner og nedsat antistofrespons ved vaccination ved en dosis på 500 mg/kg/dag og ingen infektion/immundepression ved 120 mg/kg/dag.

Ligeledes var visse infektions-/immunparametre påvirkede hos hunde, der fik 200 mg/kg/dag i 26 uger. Den kliniske relevans er ukendt (se pkt. 4.8).

Der er ikke fundet mutagene eller clastogene virkninger af racecadotril ved standard in vitro og in vivo tests.

Der er ikke udført karcinogenicitetsforsøg med racecadotril, da lægemidlet anvendes til korttidsbehandling.

Racecadotril viste ingen særlige virkninger på reproduktions- og udviklingstoksicitet (fertilitet og tidlig fosterudvikling, præ- og postnatal udvikling inkl. maternel funktion, embryo-føtale udviklingsstudier).

Et toksicitetsstudie med juvenile rotter viste ikke nogen signifikant virkning af racecadotril i doser op til 160 mg/kg/dag, hvilket er 35 gange højere end det sædvanlige pædiatriske doseringsregime (f. eks 4,5 mg/kg/dag).

Når den immature nyrefunktion hos børn under 1 år imidlertid tages i betragtning forventes ingen højere eksponering hos disse personer.

Andre non-kliniske virkninger (f.eks. alvorlig, formodentlig aplastisk anæmi, øget diurese, ketonuri, diarré) blev kun set ved eksponeringer betragtet som væsentligt over den maksimale humane eksponering. Deres kliniske relevans er ukendt.

Andre sikkerhedsfarmakologiske studier viste ingen skadelige virkninger af racecadotril på centralnervesystemet eller på de kardiovaskulære og respiratoriske funktioner.

Hos dyr forstærkede racecadotril butylhyoscins virkning på tarmpassagen og den krampedæmpende virkning af phenytoin.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

Saccharose

Silica, kolloid vandfri

Polyacrylat 30 %, dispergeret

Abrikosaroma

* 1. **Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

 2 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Termosvejsede papir/aluminium/polyethylen breve.

Pakninger indeholdende 10, 16, 20, 30, 50 og 100 breve (100 breve er kun til hospitalsbrug).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Bioprojet Europe Ltd.

101 Furry Park road

Killester

Dublin 5

Irland

**Repræsentant**

Nordic Drugs AB

Box 300 35

SE-200 61 Limhamn

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 10 mg: 48809

30 mg: 48810

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 6. september 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 11. februar 2025