

11. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Hidrasec, hårde kapsler**

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

 27831

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Hidrasec

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver kapsel indeholder 100 mg racecadotril.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver kapsel indeholder 41 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

Elfenbensfarvede kapsler, størrelse 2, der indeholder et hvidt pulver med svovllugt.

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

 Symptomatisk behandling af akut diarré hos voksne, når kausal behandling ikke er mulig.

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

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

Kun til voksne:

1 kapsel initialt, uanset tidspunkt på dagen. Derefter 1 kapsel 3 gange dagligt, helst inden hovedmåltiderne.

Behandlingen bør fortsætte, indtil der har været to normale afføringer.

Behandlingen bør ikke overskride 7 dage.

Særlige populationer:

Ældre: Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre (se pkt. 5.2).

Forsigtighed tilrådes hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

* 1. **Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne (anført i pkt. 6.1).

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

Rehydrering (herunder opkastning og diarré)

Administrationen af racecadotril ændrer ikke det normale rehydreringsregime.

Blodig eller purulent afføring samt feber kan indikere tilstedeværelse af indtrængende bakterier som årsag til diarréen eller tilstedeværelse af andre alvorlige sygdomme.

Racecadotril har desuden ikke været undersøgt ved antibiotikaassocieret diarré. Derfor bør racecadotril ikke administreres i disse tilfælde.

Biotilgængeligheden hos patienter med forlænget opkastning kan være reduceret.

Kronisk diarré er ikke blevet tilstrækkeligt undersøgt med dette lægemiddel.

Overfølsomhed

Der er blevet rapporteret om 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 visse 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

Der er begrænset data for patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Disse patienter bør behandles med forsigtighed (se pkt. 5.2).

Hjælpestoffer

Lægemidlet indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

* 1. **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).

* 1. **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 indicerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger på svangerskab, fertilitet, den embryo-føtale udvikling, fødsel eller den postnatale udvikling.

Dog bør racecadotril ikke administreres til gravide kvinder, da der ikke er nogen kliniske studier tilgængelige.

Amning:

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

* 1. **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.

* 1. **Bivirkninger**

Data fra kliniske studier med voksne patienter med akut diarré er tilgængelige for 2193 patienter behandlet med racecadotril og for 282 patienter behandlet med placebo.

De følgende bivirkninger, listet nedenfor, er forekommet oftere med racecadotril end med placebo, eller er blevet rapporteret ved post-marketingovervågningen. 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** |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine |
| 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)

* 1. **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 skadelig virkning.

* 1. **Udlevering**

Pakningsstørrelser ≤ 10 stk.: HF

Pakningsstørrelser > 10 stk.: HA

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.

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.

Racecadotrils biotilgængelighed nedsættes ikke af føde, men maksimal virkning forsinkes med ca. 1½ time.

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 kropsvæv 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 enkephalinase-hæmmende plasmakoncentration forekommer efter cirka 2 timer, og svarer til en 75% hæmning med en dosis på 100 mg.

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

Biotransformation:

Racecadotrils biologiske halveringstid, målt som plasma-enkephalinase-hæmning, er ca. 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.

Gentagen administration af racecadotril forårsager ikke akkumulering i kroppen.

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.

Racecadotril ændrer ikke proteinbindingen af stærkt proteinbundne lægemidler, såsom tolbutamid, warfarin, niflumsyre, digoxin og phenytoin.

Hos patienter med leversvigt (cirrhosis, klasse B i henhold til Child-Pugh klassifikationen) viste den kinetiske profil af racecadotrils aktive metabolit samme Tmax og T½ og lavere Cmax (-65%) og AUC (-29%) sammenlignet med raske forsøgspersoner.

Hos patienter med alvorlig nyresvigt (creatininclearance 11-39 ml/min) viste den kinetiske profil af racecadotrils aktive metabolit lavere Cmax (-49 %) og højere AUC (+16%) og T½ sammenlignet med raske forsøgspersoner (kreatininclearance >70 ml/min).

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. Elimination sker primært 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 racecadotril 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).

Andre non-kliniske virkninger (f.eks. alvorlig, formodentlig aplastisk anæmi, øget diurese, ketonuri, diarré) blev kun set ved eksponeringer betragtet som lang mere end maksimal human dosis. 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 virkningen af butylhyoscin på tarmpassagen og på den krampedæmpende virkning af phenytoin.

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

Pulver:

Lactosemonohydrat

Stivelse, pregelatineret (majs)

Magnesiumstearat

Silica, kolloid vandfri.

Kapsel:

Gul jernoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Gelatine

* 1. **Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

 3 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

 PVC-PVDC/Aluminium-blisterpakning.

Pakning indeholdende 6, 10, 20, 100 (hospitalsbrug) og 500 kapsler (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)**

 48811

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 6. september 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 11. februar 2025