

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hidrasec, 10 mg suukaudse suspensiooni graanulid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kotike sisaldab 10 mg ratsekadotriili.

INN: *Racecadotrilum*

Üks kotike sisaldab 966,5 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni graanulid.

Iseloomuliku aprikoosilõhnaga valge pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägeda kõhulahtisuse täiendav sümptomaatiline ravi imikutel (üle 3 kuu vanused) ja väikelastel koos suukaudse rehüdreerimise ja tavapäraste toetavate meetmetega, kui ainult nende meetmete rakendamisest ei piisa kliinilise seisundi kontrolli all hoidmiseks ja põhjuslik ravi ei ole võimalik. Kui põhjuslik ravi on võimalik, võib ratsekadotriili manustada täiendava ravina.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Hidrasec'i manustatakse suukaudselt koos suukaudse rehüdreerimisega (vt lõik 4.4).

Hidrasec on mõeldud kasutamiseks lastel kehakaaluga alla 13 kg.

Soovitav annus määratakse vastavalt kehakaalule: 1,5 mg/kg annuse kohta (vastab 1...2 kotikesele), kolm korda ööpäevas regulaarsete intervallide järel.

Imikud kehakaaluga kuni 9 kg: üks 10 mg kotike 3 korda ööpäevas.

Imikud kehakaaluga 9 kg kuni 13 kg: kaks 10 mg kotikest 3 korda ööpäevas.

Kliinilistes uuringutes lastega oli ravi kestus 5 päeva. Ravi tuleb jätkata niikaua, kuni on tuvastatud kaks normaalset väljaheidet. Ravi kestus ei tohi ületada 7 päeva.

Alla 3 kuu vanustel lastel ei ole kliinilisi uuringuid teostatud.

Patsientide erirühmad:

Neerukahjustuse või maksakahjustusega imikutel ega lastel ei ole uuringuid läbi viidud (vt lõik 4.4).

Maksa- või neerukahjustusega patsientidel on soovitatav ettevaatus.

Graanuleid võib lisada toidule, lahustada klaasitäies vees või lutipudelil, segada hoolikalt ja manustada otsekohe.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

See ravim sisaldab sahharoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni sündroomi või sahharas-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatusabinõud kasutamisel

Hidrasec'i manustamine ei muuda tavalisi rehüdreerimisskeeme.

Rehüdreerimine on väga oluline imikutel ägeda kõhulahtisuse ravis.

Rehüdreerimise vajadus ja meetod tuleb kohandada vastavalt patsiendi vanusele ja kehakaalule ning seisundi raskusele, eriti tõsise või pikaajalise kõhulahtisuse korral koos märkimisväärse oksendamise või söögiisu puudumisega.

Tõsise või pikaajalise kõhulahtisuse korral koos olulise oksendamise või söögiisu puudumisega tuleb kaaluda intravenoosset rehüdreerimist.

Verise või mädase väljaheite ning palaviku esinemine võib viidata kõhulahtisust põhjustava invasiivse bakteri olemasolule või muule raskele haigusele. Samuti ei ole ratsekadotriili testitud antibiootikumidest tingitud kõhulahtisuse puhul. Seetõttu ei tohi sellistes seisundites ratsekadotriili manustada.

Hoiatused

Selle ravimi kasutamist kroonilise kõhulahtisuse raviks ei ole piisavalt uuritud.

Diabeediga patsientide puhul tuleb arvestada, et üks kotike sisaldab 0,966 g sahharoosi. Kui sahharoosi (glükoosi ja fruktoosi allikas) kogus Hidrasec'i ööpäevases annuses ületab 5 g, tuleb sellega arvestada ööpäevase suhkru koguse arvestamisel.

Ravimit ei tohi manustada alla 3 kuu vanustele imikutele, sest selles patsiendirühmas puuduvad kliinilised uuringud.

Ravimit ei tohi manustada mistahes raskusastmes neeru- või maksakahjustusega lastele, sest selle patsiendirühma kohta puudub informatsioon.

Võimaliku vähenenud biosaadavuse tõttu ei tohi seda ravimit manustada pikaajalise või ravile allumatu oksendamise korral.

Selle ravimi kasutamisel on teatatud nahareaktsioonidest. Peamiselt on need kerged ega vaja ravi, ent mõnel juhul võivad need olla rasked, isegi eluohtlikud. Seost ratsekadotriiliga ei saa täielikult välistada. Raskete nahareaktsioonide avaldumisel tuleb ravi koheselt lõpetada.

Ratsekadotriiliga ravitud patsientidel on esinenud ülitundlikkust/angioneurootilist turset. See võib tekkida ravi ajal igal hetkel.

Võib esineda näo, jäsemete, huulte, limaskestast angioödeem.

Juhul kui angioödeemiga kaasneb ülemiste hingamisteede (näiteks keele, häälepilu ja/või kõri) obstruktsioon, tuleb koheselt anda vältimatut abi.

Ratsekadotriili kasutamine tuleb lõpetada ja patsient peab jääma hoolika meditsiinilise jälgimise alla koos vastava monitoorimise alustamise ja jätkamisega kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni.

Patsientidel, kellel on varem ratsekadotriilravist sõltumatult esinenud angioödeem, on suurem risk angioödeemi tekkeks.

Ratsekadotriili samaaegne kasutamine AKE inhibiitoritega võib suurendada angioödeemi tekkeriski (vt lõik 4.5). Seega on vajalik hoolikas kasu/riski hindamine enne ratsekadotriilravi alustamist AKE inhibiitoritega ravi saavatel patsientidel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ratsekadotriili koostoime AKE inhibiitoritega

Ratsekadotriili samaaegne kasutamine AKE inhibiitoritega (nt kaptopriil, enalapriil, lisinopriil, perindopriil, ramipriil) võib suurendada riski angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.4).

Inimestel ei muuda samaaegne ravi ratsekadotriili ja loperamiidi või nifuroksasiidiga ratsekadotriili farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Ratsekadotriiliga läbi viidud viljakusuuringud rottidel ei näidanud kahjulikku toimet fertiilsusele.

Rasedus

Puuduvad piisavad andmed ratsekadotriili kasutamise kohta rasedatel naistel. Loomkatsetes ei ole leitud otsest ega kaudset kahjulikku toimet tiinusele, fertiilsusele, embrüo ja loote arengule, sünnitamisele ega sünnijärgsele arengule. Kuna spetsiifilisi kliinilisi uuringuid ei ole saadaval, ei tohi ratsekadotriili siiski manustada rasedatele naistele.

Imetamine

Kuna ei ole teada, kas ratsekadotriil eritub inimese rinnapiima, ei tohi seda ravimit imetavatele naistele manustada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

Ratsekadotriil ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ägeda kõhulahtisuse kliiniliste uuringute andmed on saadaval 860 ratsekadotriiliga ja 441 platseeboga ravitud pediatrilise patsiendi kohta.

Alljärgnevalt loetletud kõrvaltoimeid on ratsekadotriili puhul esinenud sagedamini kui platseeboga või on neist teatatud turuletulekujärgse järelevalve jooksul. Kõrvaltoimete esinemissagedused on defineeritud vastavalt järgmisele kokkuleppele: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Aeg-ajalt: tonsilliit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused (vt lõik 4.4)

Aeg-ajalt: lööve, erüteem.

Teadmata: multiformne erüteem, keeleturse, näoturse, huuleturse, silmalauturse, angioödeem, urtikaaria, nodoosne erüteem, papulaarne lööve, prurigo, kihelus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise juhtudest ei ole teatatud. Täiskasvanutele on üksikannusena manustatud suuremaid annuseid kui 2 g (vastab 20-kordsele raviannusele), ilma et oleks kirjeldatud kahjulikke toimeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised kõhulahtisusevastased ained

ATC-kood: A07XA04

Ratsekadotriil on eelravim, mis peab hüdrolüüsuma aktiivseks metaboliidiks tiorfaaniks, mis inhibeerib enkefaliinaasi, rakumembraani peptidaasensüümi, mida leidub erinevates kudedes, aga märkimisväärses koguses peensoole epiteelis. See ensüüm aitab kaasa nii eksogeensete peptiidide (nt enkefaliinid) seedimisele kui ka lõhustamisele.

Ratsekadotriil kaitseb enkefaliine ensümaatilise lagundamise eest, seega pikendab nende toimet peensoole enkefalinergilistes sünaapsides ja vähendab hüpersekretsiooni.

Ratsekadotriil on ainult soolestikule antisekretoorselt mõjuv toimeaine. See vähendab kooleratoksiini või põletiku poolt põhjustatud vedeliku ja elektrolüütide hüpersekretsiooni soolestikus, kuid ei oma toimet basaalsele sekretoorsele aktiivsusele. Ratsekadotriil avaldab kiiresti kõhulahtisusevastast toimet, muutmata seedetrakti läbimiseks kuluvat aega.

Kahes kliinilises uuringus lastel vähendas ratsekadotriil väljaheite massi esimese 48 tunni jooksul vastavalt 40% ja 46% võrra. Samuti täheldati olulist kõhulahtisuse kestuse lühenemist ja rehüdreerimise vajaduse vähenemist.

Patsientide individuaalandmete metaanalüüsiks (9 juhuvalikuga kliinilist uuringut ratsekadotriil *versus* platseebo koos suukaudse rehüdreeriva lahusega) koguti üksikpatsientide andmed 1384 poisi ja tüdruku kohta, kes põdesid erineva raskusastmega ägedat kõhulahtisust ja said kas kodust või ambulatoorset ravi. Keskmise vanus oli 12 kuud (kvartiilhaare: 6...39 kuud). 714 patsienti olid alla 1 aasta vanused ning 670 olid üle 1 aasta vanused. Keskmise kehakaal uuringutes oli vahemikus 7,4 kg kuni 12,2 kg. Üldine keskmine kõhulahtisuse kestus pärast uuringusse kaasamist oli 2,81 päeva platseebo korral ja 1,75 päeva ratsekadotriili korral. Tervenenuid patsientide osakaal oli kõrgem ratsekadotriilirühmas võrreldes platseeboga [*Hazard Ratio* (HR): 2,04; 95% UI: 1,85...2,32; $p < 0,001$; *Cox Proportional Hazards Regression*]. Tulemused olid väga sarnased imikute (alla 1-aastased) (HR: 2,01; 95% UI: 1,71...2,36; $p < 0,001$) ja väikelaste (üle 1-aastased) (HR: 2,16; 95% UI: 1,83...2,57; $p < 0,001$) puhul. Ambulatoorse ravi uuringutes ($n=637$) oli väljaheite keskmine ratsekadotriil/platseebo suhe 0,59 (95% UI: 0,51...0,74); $p < 0,001$). Koduse ravi uuringutes ($n=695$) oli kõhulahtisusele iseloomuliku väljaheite keskmine ratsekadotriil/platseebo suhe 0,63 (95% UI: 0,47...0,85); $p < 0,001$).

Ratsekadotriil ei põhjusta kõhupuhitust. Kliiniliste katsetuste jooksul põhjustas ratsekadotriil sekundaarset kõhukinnisust samaväärse sagedusega kui platseebo. Suukaudsel manustamisel on ravimi toime eranditult perifeerne, mingit toimet kesknärvisüsteemile ei esine.

Juhuvalikuga risturingus tõestati, et ratsekadotriili 100 mg kapsli raviannusena (1 kapsel) või supratherapeutilise annusena (4 kapslit) manustamine ei põhjustanud 56 tervel vabatahtlikul QT/QTc-intervalli pikenemist (vastandina moksifloksatsiinile, mida kasutati positiivse kontrollravimina).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine:

Pärast suukaudset manustamist imendub ratsekadotriil kiiresti.

Püsioleku ekspositsioon on võrreldav üksikannuse manustamisele järgneva ekspositsiooniga.

Jaotumine:

Pärast ¹⁴C-märgistatud ratsekadotriili suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele oli ratsekadotriili kontsentratsioon plasmas 200 korda kõrgem kui vererakkudes ja 3 korda kõrgem kui kogu veres. See tähendab, et ravim ei seondunud vererakkudega olulisel määral. Radioaktiivse süsiniku jaotumine teistes kehakudedes oli mõõdukas, mida näitab keskmine näiv jaotusruumala plasmas, s.o 66,4 kg. 90% ratsekadotriili aktiivsest metaboliidist (tiorfaan = (RS)-N-(1-okso-2-(merkaptometüül)-3-fenüülpropüül)glütsiin) on seondunud plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga. Ratsekadotriili toime kestus ja ulatus on annusest sõltuvad. Aeg plasma enkefalinaasi maksimaalse pärssimiseni on ligikaudu 2 tundi, mis vastab 90% pärssimisele annusega 1,5 mg/kg. Plasma enkefalinaasi pärssiv toime kestab ligikaudu 8 tundi.

Biotransformatsioon:

Poolväärtusaeg on ligikaudu 3 tundi, mõõdetuna plasma enkefalinaasi pärssimise kaudu. Ratsekadotriil hüdrolüüsib kiiresti aktiivseks metaboliidiks (tiorfaan = (RS)-N-(1-okso-2-(merkaptometüül)-3-fenüülpropüül)glütsiin), millest omakorda moodustuvad inaktiivsed metaboliidid S-metüültiorfaani sulfoksiid, S-metüültiorfaan, 2-metaansulfinüülmetüülpropioonhape ja 2-metüülsulfanüülmetüülpropioonhape, mida moodustub rohkem kui 10% eelravimi süsteemsest ekspositsioonist.

Uriinis ja väljaheites on määratud ja mõõdetud lisaks veel vähemtähtsaid metaboliite.

In vitro andmed viitavad, et ratsekadotriil/tiorfaan ja neli peamist inaktiivset metaboliiti ei inihibeeri kliiniliselt olulisel määral peamisi CYP isoensüüme 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 ja 2C19.

In vitro andmed viitavad, et ratsekadotriil/tiorfaan ja neli peamist inaktiivset metaboliiti ei indutseeri kliiniliselt olulisel määral CYP isoensüüme (3A perekond, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, 1A perekond, 2E1) ja UGT konjugeerivaid ensüüme.

Lastel on farmakokineetilised tulemused samasugused nagu täiskasvanutel. C_{max} saabub 2 tundi ja 30 minutit pärast ravimi manustamist. Pärast mitmekordset annustamist iga 8 tunni järel 7 päeva jooksul ravim ei kumuleeru.

Eritumine:

Ratsekadotriil elimineerub aktiivsete ja inaktiivsete metaboliitidena. Eliminatsioon toimub peamiselt neerude kaudu (81,4%) ja palju vähemal määral roojaga (ligikaudu 8%). Pulmonaarne eritumistee on ebaoluline (vähem kui 1% annusest).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

4-nädalastes kroonilise toksilisuse uuringutes ahvidel ja koertel (ravi kestus oli inimesega võrreldav) ei leitud mingeid toimeid annustega kuni 1250 mg/kg ööpäevas ja 200 mg/kg, mis vastavad ohutuspiiridele 625 ja 62 (inimesega võrreldes). Hiirtele kuni 1 kuu jooksul manustatud ratsekadotriil ei olnud immunotoksiline. Pikemaajaline ekspositsioon (1 aasta) ahvidel tõi kaasa generaliseerunud infektsioone ja vähendas antikehavastuseid vaksineerimistele, kui manustatav annus oli 500 mg/kg ööpäevas, ning ei põhjustanud infektsioone/immuunsuse langust, kui annus oli 120 mg/kg ööpäevas. Kui ravimit manustati koertele 26 nädala jooksul annuses 200 mg/kg ööpäevas, oli tulemuseks samuti teatud mõju infektsiooni/immuunsuse parameetritele. Kliiniline tähendus on teadmata, vt lõik 4.8. Standardsetes *in vitro* ja *in vivo* katsetes ei leitud mutageenset ega klastogeenset toimet. Ratsekadotriiliga ei ole läbi viidud kartsinogeensuse uuringuid, sest ravim on ette nähtud lühiajaliseks kasutamiseks.

Reproduktiivse ja arengutoksilisuse (fertiilsuse, varajase embrüonaalse arengu, pre- ja postnataalse arengu, sh emarolli, embrüo-loote arengu) uuringutes ei leitud mingeid ratsekadotriili spetsiifilisi toimeid.

Toksilisuse uuringus noortel rottidel ei avaldunud ratsekadotriilil mistahes olulisi toimeid kuni annuseni 160 mg/kg ööpäevas, mis on 35 korda kõrgem kui tavaline pediaatriline annustamisrežiim (st 4,5 mg/kg ööpäevas).

Hoolimata ebaküpsest neerufunktsioonist alla 1-aastastel lastel, ei eeldatata nendel isikutel kõrgemat ekspositsiooni.

Teisi prekliinilisi toimeid (nt raske, kõige tõenäolisemalt aplastiline aneemia, suurenenud diurees, ketonuuria, kõhulahtisus) täheldati vaid selliste ekspositsioonide puhul, mis ületasid piisavalt maksimaalset ekspositsiooni inimesele. Kliiniline tähtsus on teadmata.

Teistes ratsekadotriili farmakoloogilise ohutuse uuringutes ei leitud mingit kahjulikku toimet kesknärvisüsteemile, kardiovaskulaar- ega hingamisfunktsioonile.

Loomadel ratsekadotriil tugevdas butüülhüostsiini toimet soolte transiidile ja fenütoiini krambivastast toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos,
Veevaba kolloidne ränidioksiid,
Polüakrülaadi dispersioon 30%,
Aprikoosi lõhna- ja maitseaine.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Termokeevitusega paber/alumiinium/polüetüleenkotikesed.
Pakendid sisaldavad 10, 16, 20, 30, 50 või 100 kotikest (haiglapakend).
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bioprojet Europe Ltd
101 Furry Park road
Killester
Dublin 5
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

758111

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.09.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11.05.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2017