

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hidrasec, 100 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 100 mg ratsekadotriili.

INN: *Racecadotrilum*

Abiained: üks kapsel sisaldab 41 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Elevandiluuvärvi kapsel. Suurus 2, sisaldab valget väävlilõhnalist pulbrit.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hidrasec on näidustatud ägeda kõhulahtisuse sümptomaatiliseks raviks täiskasvanutel, kui põhjuslik ravi ei ole võimalik.

Kui põhjuslik ravi on võimalik, võib ratsekadotriili manustada täiendava ravina.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ainult täiskasvanutele:

Esialgselt võtta sisse üks kapsel mistahes kellaajal päeva jooksul. Seejärel võtta üks kapsel korraga kolm korda päevas, eelistatult enne põhitoidukordi.

Ravi tuleb jätkata niikaua, kuni on tuvastatud kaks normaalset väljaheidet.

Ravi ei tohi kesta kauem kui 7 päeva.

Patsientide erirühmad:

Eakad: Eakatel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksa- või neerukahjustusega patsientidel on soovitatav ettevaatus.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatusabinõud kasutamisel

Ratsekadotriili manustamine ei muuda tavalisi rehüdreerimisskeeme.

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, mistõttu ei tohi selliste seisundite korral ratsekadotriili manustada.

Selle ravimi kasutamist kroonilise kõhulahtisuse raviks ei ole piisavalt uuritud.

Neeru- või maksakahjustusega patsientide kohta on olemas piiratud andmed. Neid patsiente tuleb ravida ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Patsientidel, kes on pikaajaliselt oksendanud, on võimalik ravimi biosaadavuse vähenemine.

Hoiatused

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

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

Ratsekadotriili kasutamise kohta rasedatel naistel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed ei ole näidanud otsest ega kaudset kahjustavat toimet tiinusele, viljakusele, embrüo/loote arengule, sünnitamisele ega postnataalsele arengule. Kuna spetsiifilisi kliinilisi uuringuid ei ole saadaval, ei tohiks ratsekadotriili siiski rasedatele naistele manustada.

Imetamine

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ägeda kõhulahtisuse kliiniliste uuringute andmed on saadaval 2193 ratsekadotriiliga ja 282 platseeboga ravitud täiskasvanud 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).

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu.

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, toksiline nahalööve.

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 manustatud üksikannuseid, mis on suuremaid kui 2 g, mis 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 enkefaliinasi, rakumembraani peptidaasi, mida leidub erinevates kudedes, aga märkimisväärses koguses peensoole epiteelis.

See ensüüm aitab kaasa nii eksogeensete peptiidide (nt enkefaliinide) hüdrolüüsile kui ka lõhustamisele.

Ratsekadotriil kaitseb enkefaliini ensümaatilise lagundamise eest, seega pikendab nende toimet peensoole enkefalinergilistes sünaptsides 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.

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 ristuuringus 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.

Toit ei muuda ratsekadotriili biosaadavust, kuid pikendab maksimaalse toime saabumist ligikaudu poolteise tunni võrra.

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.

Üheksakümmend protsenti 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 75% pärssimisele annusega 100 mg. Annusega 100 mg kestab plasma enkefalinaasi pärssiv toime ligikaudu 8 tundi.

Biotransformatsioon:

Ratsekadotriili bioloogiline poolväärtusaeg on ligikaudu 3 tundi, mõõdetuna plasma enkefalinaasi pärssimise kaudu. Ratsekadotriil hüdrolyüsub 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 süsteemset ekspositsioonist.

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

Ratsekadotriili korduv manustamine ei põhjusta organismis kumuleerumist.

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.

Ratsekadotriil ei modifitseeri tugevalt valguga seonduvate toimeainete nagu tolbutamiidi, varfariini, niiflumhappe, digoksiini ega fenütoiini seonduvust proteiinidega.

Võrreldes tervete isikutega esinesid maksapuudulikkusega patsientidel [tsirroos, Child-Pugh klassifikatsiooni aste B] ratsekadotriili aktiivse metaboliidi farmakokineetilises profiilis samaväärsed T_{max} ja $T_{1/2}$ väärtused ning väiksemad C_{max} (-65%) ja AUC (-29%) väärtused.

Võrreldes tervete vabatahtlikega (kreatiniini kliirens > 70 mg/min) esines raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 11...39 ml/min) ratsekadotriili aktiivse metaboliidi farmakokineetilises profiilis väiksem C_{max} (-49%) ja suuremad AUC (+16%) ja $T_{1/2}$ väärtused.

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.

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

Pulber:

Laktoosmonohüdraat
Eelželatiniseeritud maisitärklis
Magneesiumstearaat
Veevaba kolloidne ränidioksiid

Kapsel:

Kollane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Želatiin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC-PVDC/alumiinium blister.

Pakendid sisaldavad 6, 10, 20, 100 (haiglapakend) või 500 kapslit (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

758211

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