

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГІДРАСЕК (HIDRASEC®)

Склад:

діюча речовина: рацекадотрил;

1 саше містить 10 мг рацекадотрилу або 30 мг рацекадотрилу;

допоміжні речовини: сахароза, кремнію діоксид колоїдний безводний, поліакрилатна дисперсія, ароматизатор абрикосовий.

Лікарська форма. Гранули для оральної суспензії.

Основні фізико-хімічні властивості: білий порошок з характерним запахом абрикоса.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему та метаболізм. Інші антидіарейні засоби. Рацекадотрил. Код АТХ А07Х А04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Рацекадотрил – це проліки, що потребують гідролізу для утворення активного метаболіту тіорфану, який є інгібітором енкефалінази, пептидази клітинних мембран, що знаходиться у різних тканинах, особливо у епітелії тонкого кишечника. Цей фермент сприяє як гідролізу екзогенних, так і розщепленню ендогенних пептидів, таких як енкефаліни. Отже, рацекадотрил захищає ендогенні енкефаліни, фізіологічно активні у травному тракті, подовжуючи їхню антисекреторну дію.

Рацекадотрил – це антисекреторна речовина, що діє виключно у слизовій оболонці кишечника. Вона знижує кишкову гіперсекрецію води та електролітів, викликану токсинами холери або запаленням, та не чинить впливу на базальну секреторну активність. Рацекадотрил чинить швидко протидіарейну дію, не змінюючи тривалості кишкового транзиту.

Рацекадотрил не викликає здуття живота. В клінічних дослідженнях частота вторинного запору на фоні застосування рацекадотрилу була подібною до відміченої частоти у групі плацебо.

При пероральному застосуванні препарат проявляє виключно периферичну активність, не впливаючи на центральну нервову систему.

У ході двох клінічних досліджень у дітей рацекадотрил зменшував вагу випорожнень протягом перших 48 годин на 40% та на 46% відповідно. Також спостерігалось значне зменшення тривалості діареї та необхідності у відновленні водного балансу.

Протягом метааналізу даних окремих пацієнтів (9 рандомізованих клінічних досліджень рацекадотрилу порівняно з плацебо, додатково до перорального регідратаційного розчину) було зібрано індивідуальні дані пацієнтів (1384 хлопчиків та дівчаток), що страждали на гостру діарею різного ступеня тяжкості та знаходились на стаціонарному або амбулаторному лікуванні. Середній вік становив 12 місяців (інтерквартильна широта – від 6 до 39 місяців). З усієї кількості 714 пацієнтів були віком до 1 року, 670 пацієнтів – віком від 1 року. Середня маса тіла коливалася протягом досліджень від 7,4 кг до 12,2 кг. Загальна середня тривалість діареї після включення в дослідження становила 2,81 дня у групі плацебо та 1,75 дня у групі рацекадотрилу. Відсоток пацієнтів, що одужали, був вищим у групах рацекадотрилу порівняно із плацебо [Hazard Ratio (HR): 2,04; 95% CI: від 1,85 до 2,32; $p < 0,001$; Cox Proportional Hazards Regression]. Результати були дуже схожими для немовлят (< 1 року) (HR: 2,01; 95% CI: від 1,71 до 2,36; $p < 0,001$) та дітей переддошкільного віку (> 1 року) (HR: 2,16; 95% CI: від 1,83 до 2,57; $p < 0,001$). Для стаціонарних пацієнтів ($n=637$) відношення середньої ваги випорожнень у групі прийому рацекадотрилу до середньої ваги випорожнень у групі прийому плацебо становило 0,59 (95% CI: від 0,51 до 0,74); $p < 0,001$). Для амбулаторних пацієнтів ($n=695$) відношення середньої кратності випорожнень при діареї у групі прийому рацекадотрилу до середньої кратності випорожнень при діареї у групі прийому плацебо становило 0,63 (95% CI: від 0,47 до 0,85); $p < 0,001$).

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Рацекадотрил швидко всмоктується після перорального застосування. Час до початку пригнічення плазмової енкефалінази – 30 хвилин.

Біодоступність рацекадотрилу не змінюється внаслідок прийому їжі, але досягнення максимальної активності затримується приблизно на півтори години.

Розподіл.

Після пероральної дози міченого ^{14}C рацекадотрилу виміряна концентрація радіоактивного ізотопу вуглецю у плазмі крові була на багато порядків вищою, ніж у клітинах крові, та у три рази вищою, ніж у всьому об'ємі крові. Таким чином, лікарський засіб значною мірою не зв'язується з клітинами крові. Розподіл радіоактивного ізотопу вуглецю в інші тканини організму помірний, про що свідчить показник середнього уявного об'єму розподілу в плазмі – 66,4 кг. Дев'яносто відсотків активного метаболіту рацекадотрилу, тіорфану ((RS)-N-(1-оксо-2-(меркаптометил)-3-фенілпропіл) гліцину), зв'язується із білками плазми крові, переважно із альбуміном.

Фармакокінетичні властивості рацекадотрилу не змінюються при повторному прийомі чи при застосуванні літнім пацієнтам.

Тривалість та ступінь дії рацекадотрилу залежать від дози.

У дітей час до пікового пригнічення плазмової енкефалінази дорівнює приблизно 2 годинам та

відповідає пригніченню на 90% при прийомі дози 1,5 мг/кг. У дорослих час до пікового пригнічення плазмової енкефалінази дорівнює приблизно 2 годинам та відповідає пригніченню на 75% при прийомі дози 100 мг.

Тривалість пригнічення плазмової енкефалінази становить близько 8 годин.

Метаболізм.

Біологічний період напіввиведення рацекадотрилу, з огляду на ступінь пригнічення плазмової енкефалінази, дорівнює приблизно 3 годинам.

Рацекадотрил швидко гідролізується до тіорфану, активного метаболіту, який, в свою чергу, перетворюється на неактивні метаболіти.

Повторне застосування рацекадотрилу не призводить до накопичення сполуки в організмі.

Дані *in vitro* вказують на те, що рацекадотрил/тіорфан та 4 основних неактивних метаболіти не інгібують основні CYP ферментні ізоформи 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 та 2C19 до клінічно значимого ступеня.

Дані *in vitro* вказують на те, що рацекадотрил/тіорфан та 4 основних неактивних метаболіти не стимулюють CYP ферментні ізоформи (3A класу, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, 1A класу, 2E1) та УДФ-ГТ (уридин-5-дифосфат глюкуронілтрансфераза) кон'югуючі ферменти до клінічно значимого ступеня.

Рацекадотрил не впливає на зв'язування з білками діючих речовин, у яких цей зв'язок є значним, таких як толбутамід, варфарин, ніфлумова кислота, дигоксин або фенітоїн.

У пацієнтів із печінковою недостатністю [цироз, ступінь В за класифікацією Чайлда – П'ю] профіль кінетики активного метаболіту рацекадотрилу відзначався показниками T_{max} та $T_{1/2}$, подібними до таких у здорових добровольців, але меншими значеннями C_{max} (-65%) та AUC (-29%).

У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 11–39 мл/хв) профіль кінетики активного метаболіту рацекадотрилу відзначався нижчою C_{max} (-49%) та більшими AUC (16%) і $T_{1/2}$, ніж у здорових добровольців (кліренс креатиніну >70 мл/хв).

У дітей фармакокінетичні показники подібні до таких у дорослих, C_{max} досягається через 2 години 30 хвилин після прийому. Не спостерігається накопичення після багаторазових прийомів кожні 8 годин протягом 7 днів.

Виведення.

Рацекадотрил виводиться у формі як активних, так і неактивних метаболітів. Препарат виводиться переважно нирками, значно меншою мірою – із калом. Легеневе виведення незначне.

Клінічні характеристики.

Показання.

Допоміжне симптоматичне лікування гострої діареї у немовлят (віком від 3 місяців) та дітей у поєднанні з пероральною регідrataцією та звичайними підтримувальними заходами, коли лише цих заходів недостатньо для контролю клінічного стану, та у разі, коли етіотропне лікування неможливе.

У разі можливості проведення етіотропного лікування рацекадотрил можна застосовувати як допоміжну терапію.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин.

Пацієнтам, у яких розвивався ангіоневротичний набряк при застосуванні інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (таких як каптоприл, еналаприл, лізиноприл, периндоприл, раміприл), не слід застосовувати рацекадотрил.

Через наявність сахарози Гідрасек протипоказано застосовувати пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю фруктози, синдромом мальабсорбції глюкози-галактози або сахарозо-ізомальтазною недостатністю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (такі як каптоприл, еналаприл, лізиноприл, фозиноприл, периндоприл, раміприл) можуть викликати ангіоневротичний набряк. В присутності рацекадотрилу цей ризик може підвищуватися.

Супутнє застосування рацекадотрилу із лоперамідом або ніфуроксазидом у людини не змінює кінетику рацекадотрилу.

Особливості застосування.

Застосування препарату Гідрасек не змінює звичайного режиму відновлення водного балансу.

Відновлення водного балансу є надзвичайно важливим при лікуванні гострої діареї у дітей. При відновленні водного балансу та виборі шляху його досягнення необхідно враховувати вік та масу тіла пацієнта, а також стадію та ступінь тяжкості його стану, особливо у разі серйозної або довготривалої діареї, що супроводжується значним блюванням або втратою апетиту. Також важливо не переривати регулярний прийом їжі (включаючи годування груддю) та контролювати споживання достатньої кількості рідини.

Криваві або гнійні випорожнення та гарячка можуть свідчити або про наявність інвазійних бактерій як причини діареї, або про інше тяжке захворювання, що вимагає етіотропного лікування (наприклад, антибіотиками) або подальшого дослідження. Тому рацекадотрил не слід застосовувати у подібних випадках. Рацекадотрил можна застосовувати разом із антибіотиками у разі гострої діареї бактеріальної етіології як допоміжну терапію.

Застосування рацекадотрилу у випадку діареї, викликаній лікуванням антибіотиками, та

хронічної діареї не рекомендується через недостатню кількість даних.

Хворим на діабет слід враховувати, що кожне саше містить:

Гідрасек, гранули по 10 мг – 0,966 г сахарози;

Гідрасек, гранули по 30 мг – 2,899 г сахарози.

Якщо кількість сахарози (джерела глюкози та фруктози) у добовій дозі препарату Гідрасек перевищує 5 г на добу, це потрібно врахувати у добовому раціоні цукру.

Не слід застосовувати препарат немовлятам віком до 3 місяців, оскільки клінічних досліджень у цій популяції не проводилося.

Препарат не слід застосовувати дітям із нирковою або печінковою недостатністю будь-якого ступеня тяжкості через обмеженість інформації щодо даної популяції пацієнтів.

Через можливість зниження біодоступності препарат не слід застосовувати у разі тривалого або неконтрольованого блювання.

При застосуванні препарату повідомлялось про виникнення реакцій з боку шкіри. У більшості випадків ці реакції є помірною ступеня та не потребують лікування. Проте в деяких випадках вони можуть бути тяжкого ступеня, навіть нести загрозу для життя. Неможливо повністю виключити їх зв'язок з прийомом рацекадотрилу. При виникненні реакцій з боку шкіри тяжкого ступеня лікування слід негайно припинити.

Повідомлялося про гіперчутливість/ ангіоневротичний набряк у пацієнтів, які застосовували рацекадотрил. Ці стани можуть виникнути в будь-який час протягом лікування. Пацієнти, у яких в анамнезі наявний ангіоневротичний набряк, не пов'язаний із застосуванням рацекадотрилу, можуть мати підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку.

Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР)

Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), включаючи індуковану лікарськими засобами еозинофілію з системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть становити загрозу для життя або призвести до летального наслідку, у зв'язку з лікуванням рацекадотрилом. Пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми та ретельно спостерігати за шкірними реакціями. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на DRESS-синдром, рацекадотрил слід негайно відмінити та розглянути можливість альтернативного лікування. Якщо у пацієнта розвинувся DRESS-синдром на тлі застосування рацекадотрилу, лікування рацекадотрилом не можна поновлювати в жодному разі.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Немає належних даних щодо застосування рацекадотрилу вагітним жінкам. Дослідження на тваринах не свідчать про наявність прямих чи непрямих шкідливих впливів на перебіг вагітності, ембріофетальний розвиток, перебіг пологів чи постнатальний розвиток. Однак оскільки спеціальних клінічних досліджень не проводилося, рацекадотрил не слід застосовувати в період вагітності.

Годування груддю.

Через недостатню кількість інформації щодо виділення препарату Гідрасек у грудне молоко його не слід застосовувати в період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Рацекадотрил не впливає або чинить незначний вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Гідрасек застосовують перорально разом із пероральними засобами для відновлення водного балансу (див. розділ «Особливості застосування»).

Гідрасек, гранули по 10 мг, застосовують дітям з масою тіла до 13 кг.

Гідрасек, гранули по 30 мг, застосовують дітям з масою тіла від 13 кг.

Рекомендовану дозу розраховують за масою тіла: 1,5 мг/кг маси тіла на прийом. Це становить 1-2 саше відповідного дозування, які приймають 3 рази на добу через рівні проміжки часу.

Дітям з масою тіла до 9 кг – по 1 саше (10 мг) 3 рази на добу.

Дітям з масою тіла від 9 кг до 13 кг – по 2 саше (10 мг) 3 рази на добу.

Дітям з масою тіла від 13 кг до 27 кг – по 1 саше (30 мг) 3 рази на добу.

Дітям з масою тіла від 27 кг – по 2 саше (30 мг) 3 рази на добу.

В ході клінічних досліджень за участю дітей тривалість лікування становила 5 днів.

Лікування слід продовжувати, поки не буде зафіксовано 2 випадки нормального характеру випорожнень.

Тривалість лікування не повинна перевищувати 7 днів.

Не рекомендується довготривале лікування рацекадотрилом.

Клінічних досліджень за участю дітей віком до 3 місяців не проводили.

Особливі групи пацієнтів

Дослідження за участю немовлят або дітей із нирковою або печінковою недостатністю не проводилися (див. розділ «Особливості застосування»).

Не слід застосовувати лікарський засіб дітям з нирковою або печінковою недостатністю.

Гранули препарату Гідрасек можна додавати до їжі, розчинити їх у склянці води або у пляшечці для годування, добре перемішавши. Після цього препарат слід застосувати негайно.

Діти.

Гідрасек, гранули по 10 мг, застосовують немовлятам і дітям віком від 3 місяців до 2 років.

Гідрасек, гранули по 30 мг, застосовують дітям від 2 років.

Передозування.

Повідомлялось про окремі випадки передозування без виникнення побічних реакцій у немовлят та дітей. Прийняті дози в 7 разів перевищували необхідну дозу.

У дорослих разові дози більше 2 г, тобто в 20 разів вищі за терапевтичну дозу, не викликали шкідливих ефектів.

Побічні реакції.

Далі наведено небажані реакції на препарат, що відмічалися у групі рацекадотрилу частіше, ніж у групі плацебо, або зареєстровані в післяреєстраційний період. За частотою небажані реакції поділялися на: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкісні ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо визначити за наявними даними).

Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), включаючи індуковану лікарськими засобами еозинофілію з системними симптомами (DRESS-синдром), у зв'язку з лікуванням рацекадотрилом (див. розділ «Особливості застосування»).

Інфекції та інвазії

Нечасті: тонзиліт.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини

Нечасті: висип, еритема.

Частота невідома: поліморфна еритема, набряк язика, набряк обличчя, набряк губ, набряк повік, ангіоневротичний набряк, кропив'янка, вузлова еритема, папульозний висип, прурит, свербіж, індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS-синдром).

Розлади з боку імунної системи

Частота невідома: анафілактичний шок.

Повідомлялось про реакції з боку шкіри тяжкого ступеня (включаючи ангіоневротичний набряк) у пацієнтів, які перебували на лікуванні рацекадотрилом. Частота виникнення цих реакцій невідома, але якщо вони спостерігаються, лікування рацекадотрилом слід припинити

та призначити необхідну альтернативну терапію. У цих випадках пацієнти повинні бути проінформовані про необхідність уникнення повторних прийомів рацекадотрилу.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 16 саше в картонній коробці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. Софартекс, Франція/Sophartex, France.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 28500, Вернуїє, рю дю Прессуар, 21, Франція/28500, Vernouillet, 21 rue du Pressoir, France.