

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hidrasec 100 mg, capsules hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 100 mg racecadotril.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke capsule bevat 41 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard.

Ivoorkleurige capsules (grootte 2) die een wit gekleurd poeder met zwavelgeur bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hidrasec is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van acute diarree bij volwassenen wanneer de oorzakelijke behandeling niet mogelijk is.

Als een oorzakelijke behandeling mogelijk is, kan racecadotril toegediend worden als een aanvullende behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Enkel voor volwassenen:

Aanvankelijk één capsule, ongeacht het uur van de dag. Daarna één capsule driemaal daags bij voorkeur vóór de hoofdmaaltijden. De behandeling moet worden voortgezet tot er twee normale stoelgangen worden waargenomen. De behandeling mag niet langer duren dan 7 dagen.

Speciale populaties:

Ouderen: de dosering hoeft niet te worden aangepast bij ouderen (zie rubriek 5.2).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Rehydratatie (inclusief braken en diarree)

De toediening van racecadotril wijzigt de gebruikelijke rehydratatieschema's niet.

De aanwezigheid van bloed of etter in de stoelgang en koorts kan wijzen op invasieve bacteriën als oorzaak van de diarree of op aanwezigheid van een andere ernstige ziekte.

Racecadotril werd evenmin getest bij met antibiotica geassocieerde diarree; daarom mag racecadotril onder deze omstandigheden niet worden toegediend.

De beschikbaarheid kan verminderen bij patiënten die lang braken.

Chronische diarree is niet voldoende onderzocht met dit geneesmiddel.

Overgevoeligheid:

Huidreacties werden gemeld bij gebruik van het product. Deze zijn in de meeste gevallen licht en vereisen geen behandeling; in sommige gevallen kunnen ze echter ernstig en zelfs levensbedreigend zijn. Associatie met racecadotril kan niet volledig worden uitgesloten. Bij ernstige huidreacties moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet.

Angio-oedeem

Angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, de lippen en de slijmvliezen kan zich voordoen. Angio-oedeem kan allergisch zijn (door mestcelmediatoren geïnduceerd angio-oedeem) of niet-allergisch (bradykinine-gemedieerd angio-oedeem).

De combinatie van racecadotril met geneesmiddelen die de concentratie van bradykinine verhogen, in het bijzonder Angiotensine-Converting Enzym-remmers (ACE), verhoogt het risico op het veroorzaken van bradykinine-angio-oedeem (zie rubriek 4.5).

Daarom is een zorgvuldige risico-batenanalyse vereist voordat de behandeling met racecadotril wordt gestart bij patiënten die angiotensine-converterende enzymremmers (ACE) gebruiken (zie rubriek 4.5). Als er sprake is van een obstructie van de bovenste luchtwegen dient er onmiddellijk te worden gestart met een spoedbehandeling, onafhankelijk van de etiologie, omdat de uitkomst hiervan fataal kan zijn. Als er sprake is van angio-oedeem dient het gebruik van racecadotril te worden gestaakt en moet de patiënt onder streng medisch toezicht staan tot de symptomen volledig en blijvend zijn verdwenen. Behandeling met racecadotril mag niet opnieuw worden gestart.

Ernstige huidreacties (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's):

Ernstige huidreacties (SCAR's), waaronder geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden in verband met de behandeling met racecadotril gemeld. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en moeten nauwlettend op huidreacties worden gecontroleerd. Als tekenen en symptomen optreden die duiden op DRESS, moet racecadotril onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen. Als de patiënt DRESS heeft ontwikkeld tijdens het gebruik van racecadotril, mag de behandeling met racecadotril bij deze patiënten niet worden hervat.

Nier- of leverinsufficiëntie:

Er zijn beperkte gegevens bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Die patiënten moeten met de nodige voorzichtigheid worden behandeld (zie rubriek 5.2).

Hidrasec bevat lactose:

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bradykinine-gemedieerd angio-oedeem

Bepaalde geneesmiddelen of klassen van geneesmiddelen kunnen een vasculaire reactie veroorzaken, zoals angio-oedeem van het gezicht en de nek, als gevolg van remming van de afbraak van bradykinine. De meest voorkomende geneesmiddelen zijn ACE-remmers en in mindere mate: angiotensine II-antagonisten (bijv. candesartan, irbesartan), mTORi-immuunsuppressiva, antidiabetica uit de gliptineklasse, racecadotril, estramustine, sacubitril en recombinant alteplase.

Gelijktijdig gebruik van racecadotril en andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze bradykinine-gemedieerd angio-oedeem veroorzaken, kan het risico op angio-oedeem verhogen en wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van racecadotril bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, vruchtbaarheid, de embryonale/foetale ontwikkeling, de geboorte/bevalling of de postnatale ontwikkeling. Aangezien er echter geen specifieke klinische studies bestaan, mag racecadotril niet worden toegediend aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding:

Bij gebrek aan informatie over de excretie van racecadotril in moedermelk mag dit geneesmiddel niet worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid:

Vruchtbaarheidsonderzoek uitgevoerd met racecadotril bij ratten toonden geen impact op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Racecadotril heeft weinig of geen invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Er zijn gegevens van klinische studies beschikbaar over 2,193 volwassen patiënten met acute diarree die werden behandeld met racecadotril en 282 die werden behandeld met placebo.

De volgende bijwerkingen zijn vaker opgetreden met racecadotril dan met de placebo of werden gerapporteerd tijdens de postmarketingbewaking. De frequentie van bijwerkingen wordt volgens de volgende conventie gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet worden geraamd op grond van de beschikbare gegevens).

Ernstige huidreacties (SCAR's), waaronder geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), werden in verband met de behandeling met racecadotril gemeld (zie rubriek 4.4).

Systeem/orgaan klasse	Frequentie	Bijwerkingen
<u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u>	Soms	tonsillitis
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u> (zie rubriek 4.4)	Soms:	uitslag, erytheem
	Niet bekend	erythema multiforme; oedeem van de tong, het gezicht, de lippen of het ooglid; angio-oedeem, urticaria, erythema nodosum, papuleuze uitslag, prurigo, pruritus, geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>	Niet bekend	Anafylactische shock

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er werden geen gevallen van overdosering gerapporteerd. Bij volwassenen werd eenmalig enkelvoudige dosissen van meer dan 2 g toegediend (wat overeenstemt met 20-maal de therapeutische dosering) en er werden geen schadelijke effecten beschreven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere middelen tegen diarree, ATC-code: A07XA04.

Racecadotril is een prodrug die moet worden gehydrolyseerd tot de werkzame metaboliet thiorfan. Dit is een remmer van enkefalinase, een celmembraanpeptidase-enzym, dat zich in verschillende weefsels bevindt, vooral in het epitheel van de dunne darm. Dit enzym draagt bij tot zowel de hydrolyse van exogene peptiden als de afbraak van endogene peptiden zoals enkefalines. Racecadotril beschermt enkefalines tegen enzymatische degradatie waardoor hun actie ter hoogte van de enkefalinergische synapsen in de dunne darm wordt verlengd en de hypersecretie vermindert.

Racecadotril is een actieve stof die enkel de darmsecretie remt. Het vermindert de intestinale hypersecretie van water en elektrolyten veroorzaakt door het cholera-toxine of ontsteking en heeft geen effecten op de basale secretieactiviteit. Racecadotril heeft een snel effect op de diarree zonder de duur van de darmtransit te wijzigen.

Racecadotril veroorzaakt geen uitzetting van het abdomen. Tijdens zijn klinische ontwikkeling veroorzaakte racecadotril secundaire constipatie met dezelfde frequentie als de placebo. Bij toediening via orale weg is zijn activiteit louter perifeer, zonder effecten op het centrale zenuwstelsel.

Een gerandomiseerde crossover studie toonde aan dat een 100 mg racecadotril capsule aan therapeutische dosis (1 capsule) of aan suprathérapeutische doses (4 capsules) geen QT/QTc-verlenging induceerde bij 56 gezonde vrijwilligers (in tegenstelling tot moxifloxacin, gebruikt als positieve controle).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt racecadotril snel geabsorbeerd.

De blootstelling bij steady-state is vergelijkbaar met de blootstelling na een enkelvoudige dosis.

De biologische beschikbaarheid van racecadotril verandert niet door voedsel, maar de piekactiviteit wordt met ongeveer anderhalf uur vertraagd.

Distributie

Na een orale dosis van ¹⁴C-gemerkt racecadotril aan gezonde vrijwilligers was de racecadotrilconcentratie in het plasma meer dan 200 maal hoger dan in de bloedcellen en 3 maal hoger dan in volledig bloed. Bijgevolg bond het geneesmiddel niet in grote mate aan de bloedcellen. De distributie van radioactieve koolstof in andere lichaamsweefsels was matig, zoals aangegeven door het gemiddelde schijnbare distributievolume in plasma van 66,4 kg.

Negentig percent van de werkzame metaboliet van racecadotril, thiorphan= (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptomethyl)-3-fenylpropyl)glycine, bindt aan plasmaproteïnen, hoofdzakelijk aan albumine.

De duur en de mate van het effect van racecadotril zijn dosisafhankelijk. De tijd tot maximale remming van het plasma-enkefalinase is ongeveer 2 uur en stemt overeen met een remming van 75%

met een dosis van 100 mg. Met een dosis van 100 mg is de duur van remming van het plasma-
enkefalinase ongeveer 8 uur.

Biotransformatie

De biologische halfwaardetijd van racecadotril, gemeten aan de hand van de remming van het plasma-
enkefalinase, is ongeveer 3 uur. Racecadotril wordt snel gehydrolyseerd tot
(RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptomethyl)-3-fenylpropyl)glycine, de werkzame metaboliet, die zelf wordt
omgezet in onwerkzame metabolieten geïdentificeerd als sulfoxide van S-methylthiorfan,
S-methylthiorfan, 2-methaansulfinylmethylpropionzuur en 2-methaansulfanylmethylpropionzuur die
allen gevormd worden aan meer dan 10% van de systemische blootstelling aan het
moedergeneesmiddel.

Bijkomende mineure metabolieten worden ook gedetecteerd en gekwantificeerd in de urine en de
faeces.

Herhaalde toediening van racecadotril veroorzaakt geen accumulatie in het lichaam.

In-vitro-gegevens geven aan dat racecadotril/thiorfan en de vier belangrijkste inactieve metabolieten
de belangrijkste isovormen van de CYP-enzymen 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 en 2C19 niet in die mate
inhiberen dat het klinisch relevant zou zijn.

In-vitro-gegevens geven aan dat racecadotril/thiorfan en de vier belangrijkste inactieve metabolieten
de isovormen van de CYP-enzymen (3A familie, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, 1A familie, 2E1) en de UGT
conjugerende enzymen niet in die mate induceren dat het klinisch relevant zou zijn.

Racecadotril verandert de eiwitbinding van sterk eiwitgebonden werkzame bestanddelen zoals
tolbutamide, warfarine, nifluminezuur, digoxine of fenytoïne niet.

Bij patiënten met leverfalen [cirrose, graad B van de classificatie van Child-Pugh] vertoonde het
kinetische profiel van de werkzame metaboliet van racecadotril eenzelfde T_{max} en $T_{1/2}$ en een lagere
 C_{max} (-65%) en AUC (-29%) dan bij gezonde proefpersonen.

Bij patiënten met ernstige nierfalen (creatinineklaring 11-39 ml/min) vertoonde het kinetische profiel
van de werkzame metaboliet van racecadotril een lagere C_{max} (-49%) en een hogere AUC (+16%) en
 $T_{1/2}$ dan bij gezonde proefpersonen (creatinineklaring >70 ml/min).

In de pediatrie populatie waren de farmacokinetische resultaten vergelijkbaar met deze van de
volwassen populatie met het bereiken van de C_{max} 2,5 uur na toediening. Er is geen accumulatie na
multiplexe dosissen toegediend iedere 8 uur gedurende 7 dagen.

Eliminatie

Racecadotril wordt geëlimineerd als werkzame en onwerkzame metabolieten. De eliminatie gebeurt
hoofdzakelijk door de nieren (81,4%) en in veel mindere mate met de stoelgang (ongeveer 8%). De
pulmonale route is niet significant (minder dan 1% van de dosis).

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische 4-weken-durende toxiciteitstudies bij apen en honden, relevant voor de behandelingsduur
bij de mens, toonden geen effect bij dosissen tot 1250 mg/kg/dag en 200 mg/kg, wat respectievelijk
overeenstemt met veiligheidsmarges van 625 en 62 (vs. de mens). Racecadotril was niet
immunotoxisch bij muizen die tot een maand racecadotril toegediend kregen.

Apen die langer (1 jaar) blootgesteld werden aan een dosis van 500 mg/kg/dag, vertoonden
gegeneraliserende infecties en een verminderde antistofrespons op vaccinatie en geen
infectie/immunodepressie bij 120 mg/kg/dag. Bij de honden die 200 mg/kg/dag kregen gedurende
26 weken waren eveneens een aantal infectie/immuunparameters beïnvloed. De klinische relevantie is
niet gekend (zie rubriek 4.8).

Er werden geen mutagene of clastogene effecten gezien in de standaard in-vitro- en in-vivo-testen.

Carcinogeniciteitstesten werden niet uitgevoerd met racecadotril aangezien het geneesmiddel bedoeld
is voor korte-termijnbehandeling.

Reproductieve en ontwikkelingstoxiciteit (vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling, pre- en
postnatale ontwikkeling inclusief maternale functies, embryo-foetale ontwikkelingsstudies) hebben
geen speciale effecten van racecadotril blootgelegd.

Andere preklinische effecten (bv. ernstige, meest waarschijnlijk aplastische anemie, verhoogde diurese, ketonurie, diarree) werden enkel waargenomen bij een blootstelling die ruim hoger was dan de maximale blootstelling bij de mens. De klinische relevantie is niet gekend.

Andere farmacologische veiligheidsstudies brachten geen schadelijke effecten van racecadotril op het centraal zenuwstelsel, de cardiovasculaire en respiratoire functies aan het licht.

Bij dieren versterkte racecadotril de effecten van butylhyoscine op de darmtransit en op de anti-epileptische effecten van fenytoïne.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Poeder

Lactosemonohydraat

Gepregelatiniseerd maiszetmeel

Magnesiumstearaat

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Capsule

Geel ijzeroxide (E172)

Titaandioxide (E171)

Gelatine

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

PVC-PVDC/ Aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten met 6, 10, 20, 100 (ziekenhuis gebruik) en 500 capsules (ziekenhuis gebruik).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bioprojet Europe Ltd.

101 Furry Park road

Killester, Dublin-5

Ierland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 109471

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 augustus 2011

Datum van laatste hernieuwing: 8 april 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.2, 4.4, 4.5: 14 november 2024.