

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## ГІДРАСЕК

### **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.** Інші протидіарейні засоби.

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 на рівні травного тракту, подовжуючи їхню антисекреторну функцію.

Рацекадотрил – це антисекреторна речовина, що діє виключно у слизовій оболонці кишечника. Вона знижує кишечну гіперсекрецію води та електролітів, викликану токсинами холери або запаленням, та не чинить впливу на базальну секреторну активність. Рацекадотрил проявляє швидку 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 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 частоту випорожнень протягом перших 48 годин на 40% та на 46% відповідно. Також спостерігалось значне зменшення тривалості діареї та необхідності у відновленні водного балансу.

Протягом мета-аналізу 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 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 переддошкольного 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 кількості випорожнень при діареї у групі прийому рацекадотрилу до середньої кількості 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. Початковий час до 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  $^{14}\text{C}$  рацекадотрилу виміряна концентрація радіоактивного ізотопу вуглецю у плазмі крові була на багато порядків вищою, ніж у клітинах крові 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, що доводить показник середнього удаваного 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 90% при прийомі дози 1,5 мг/кг. У дорослих час до пікового пригнічення плазмової енкефалінази дорівнює приблизно 2 годинам та відповідає пригніченню 75% при прийомі дози 100 мг. Тривалість пригнічення плазмової енкефалінази становить близько 8 годин.

#### *Метаболізм*

Біологічний період напівжиття рацекадотрилу, виходячи зі ступеня 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 УГТ коюгуючі ферменти до клінічно значимого ступеня.

Рацекадотрил не впливає на зв'язування з білками діючих речовин, що значним чином зв'язані із білками, таких як толбутамід, варфарин, ніфлумова кислота, дигоксин або фенітоїн.

У пацієнтів із порушеннями функції печінки [цироз, ступінь В за класифікацією Чайлда-Пью] профіль кінетики активного метаболіту рацекадотрилу відзначався  $T_{\max}$  та  $T_{1/2}$ , подібними до відмічених у здорових добровольців, але меншими  $C_{\max}$  (-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, досягаючи  $C_{\max}$  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, у значно меншому ступені – із калом. Легеневе виведення незначне.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Допоміжне симптоматичне лікування гострої діареї у немовлят (віком від 3 місяців) та дітей 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.

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.***

Взаємодії із іншими препаратами у людини на сьогоднішній день не зафіксовано.

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. Для відновлення водного балансу та шляху його досягнення необхідно враховувати вік та масу тіла пацієнта, а також стан та ступінь його тяжкості, 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. Кривавий або гнійний стул 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 додаткову терапію.

Застосування рацекадотрилу у випадку діареї, викликаній лікуванням антибіотиками, та хронічної діареї не рекомендується внаслідок недостатньої кількості даних.

Хворим на діабет слід враховувати, що кожне саше містить:

Гідрасек по 10 мг: 0,966 г сахарози;

Гідрасек 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 порушеннями функції нирок або печінки будь-якого ступеня тяжкості через обмеженість інформації щодо даної популяції.

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

### ***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 ефектів на перебіг вагітності, ембріофетальний розвиток, перебіг пологів чи постнатальний розвиток. Однак оскільки спеціальних клінічних досліджень не проводилося, рацекадотрил в період вагітності застосовувати не слід.

#### ***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 механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Гідрасек застосовують перорально разом із пероральним відновленням водного балансу (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Рекомендовану дозу розраховують за масою тіла: 1,5 мг/кг 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 проводилося.

#### *Особливі групи пацієнтів*

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

Слід з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам 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.**

Випадків передозування не зареєстровано.

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

#### **Побічні реакції.**

Далі наведені 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 ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), рідкісні  $\leq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), дуже рідкісні ( $< 1/10\,000$ ), невідомої частоти (неможливо визначити за наявними даними).

#### Інфекції та інвазії

Нечасті: тонзиліт.

#### Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини

Нечасті: висип, еритема.

Невідомої частоти: поліморфна еритема, набряк язика, набряк обличчя, набряк губ, набряк повік, ангіоневротичний набряк, кропив'янка, вузлова еритема, папульозний висип, пруріго, свербіж.

#### **Термін придатності.**

2 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/Sophartex

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

28500, Вернуїє, рю дю Прессуар, 21, Франція/ 28500, Vernouillet 21 rue du Pressoir, France.

**Заявник.**

Абботт Лабораторіс ГмбХ/Abbott Laboratories GmbH

**Місцезнаходження заявника.**

Фройндальє 9 А, 30173 Ганновер, Німеччина/ Freundallee 9A, 30173 Hannover, Germany