# 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TIORFAN 100 mg Hartkapseln

# 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel enthält 100 mg Racecadotril.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Eine Hartkapsel enthält 41 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

# 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.
Elfenbeinfarbene Kapseln. Größe 2, mit einem weißen Pulver mit Schwefelgeruch.

# 4. KLINISCHE ANGABEN

## 4.1 Anwendungsgebiete

Tiorfan ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung des akuten Durchfalls bei Erwachsenen, wenn eine ursächliche Therapie nicht möglich ist.
Wenn eine ursächliche Therapie möglich ist, kann Racecadotril als ergänzende Behandlung verabreicht werden.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ausschließlich zur Anwendung bei Erwachsenen.

Initial eine Hartkapsel ungeachtet der Tageszeit. Danach eine Hartkapsel 3-mal täglich, vorzugsweise vor den Hauptmahlzeiten.
Die Behandlung sollte bis zum Auftreten von zwei normalen Stuhlgängen fortgesetzt werden.
Die Behandlungsdauer sollte 7 Tage nicht überschreiten.

Spezielle Patientengruppen
Ältere Patienten: Eine Dosisänderung ist bei älteren Patienten nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2).
Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion geboten.

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rehydratation (einschließlich Erbrechen und Diarrhoe)
Die Anwendung von Racecadotril verändert nicht die üblichen Rehydratationsmaßnahmen.
Das Auftreten von blutigen oder eitrigen Stühlen und Fieber kann auf das Vorliegen invasiver Bakterien als Auslöser der Diarrhoe oder auf andere schwere Erkrankungen hinweisen.

Auch bei Antibiotika-assoziierter Diarrhöe wurde Racecadotril nicht geprüft. Deshalb sollte Racecadotril unter diesen Bedingungen nicht angewendet werden.

Bei Patienten mit anhaltendem Erbrechen ist möglicherweise die Verfügbarkeit reduziert.

Bei chronischer Diarrhoe wurde das Arzneimittel nicht ausreichend geprüft.

Überempfindlichkeitsreaktionen
Bei der Anwendung dieses Arzneimittels ist das Auftreten von Hautreaktionen beobachtet worden. Diese sind in den meisten Fällen leicht und erfordern keine Behandlung; allerdings können sie in einigen Fällen schwerwiegend, sogar lebensbedrohlich, sein. Beim Auftreten schwerer Hautreaktionen muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.

Angioödeme
Angioödeme im Gesicht, an den Extremitäten, Lippen und Schleimhäuten können unter Behandlung mit Racecadotril auftreten. Diese Angioödeme können allergisch (Mastzellmediator-induzierte Angioödeme) oder nicht-allergisch (Bradykinin-vermittelte Angioödeme) bedingt sein. Die gleichzeitige Einnahme von Racecadotril mit Arzneimitteln, die die Konzentration von Bradykinin erhöhen, insbesondere Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer), erhöht das Risiko eines Bradykinin-vermittelten Angioödems (siehe Abschnitt 4.5). Daher ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung erforderlich, bevor eine Behandlung mit Racecadotril bei Patienten, die ACE-Hemmer einnehmen, eingeleitet wird (siehe Abschnitt 4.5).
Bei einer Obstruktion der oberen Atemwege sollten umgehend Notfallmaßnahmen eingeleitet werden, unabhängig von der Ursache des Angioödems, da diese tödlich verlaufen kann.
Wenn Angioödeme auftreten sollte Racecadotril abgesetzt werden, und der Patient sollte unter strenge ärztliche Aufsicht gestellt werden, bis zur vollständigen und anhaltenden Besserung der Symptome. Die Therapie mit Racecadotril sollte in diesen Fällen nicht wiederaufgenommen werden.

Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (SCAR):
Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Racecadotril wurden schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (SCAR), einschließlich Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, gemeldet. Die Patienten sollten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf DRESS hindeuten, sollte Racecadotril sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Hat ein Patient während der Anwendung von Racecadotril DRESS entwickelt, darf die Behandlung mit Racecadotril bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen
Es gibt nur begrenzte Daten bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz. Diese Patienten sollten mit besonderer Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bradykinin-vermittelte Angioödeme
Bestimmte Arzneimittel oder Arzneimittelklassen können eine vaskuläre Reaktion wie ein Angioödem im Gesicht und am Hals hervorrufen, die auf einer Hemmung des Bradykininabbaus beruht. Die am häufigsten betroffenen Arzneimittel sind ACE-Hemmer und in geringerem Maße: Angiotensin-II-Antagonisten, mTORi-Immunsuppressiva, Antidiabetika der Gliptin-Klasse, Racecadotril, Estramustin, Sacubitril und rekombinante Alteplase.
Die gleichzeitige Anwendung von Racecadotril und anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie ein Bradykinin-vermitteltes Angioödem verursachen, kann das Risiko eines Angioödems erhöhen und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Racecadotril bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, Fertilität, embryo-fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. Da jedoch keine spezifischen klinischen Studien verfügbar sind, sollte Racecadotril schwangeren Frauen nicht verabreicht werden.

Stillzeit
Aufgrund mangelnder Daten zum Übertritt von Racecadotril in die Muttermilch sollte dieses Arzneimittel bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

Fertilität
Fertilitätsstudien mit Racecadotril an Ratten zeigten keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Racecadotril hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

Es stehen Daten aus klinischen Studien zu akutem Durchfall von 2193 mit Racecadotril behandelten und 282 mit Placebo behandelten Erwachsenen zur Verfügung.
Die folgenden unten gelisteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind mit Racecadotril häufiger aufgetreten als mit Placebo oder sind im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen berichtet worden. Die Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Racecadotril wurden schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|---|---|---|
| **Erkrankungen des Nervensystems** | Häufig | Kopfschmerz |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** (siehe Abschnitt 4.4) | Gelegentlich | Hautausschlag, Erythem. |
| | Nicht bekannt | Erythema multiforme, Zungenödem, Gesichtsödem, Lippenödem, Augenlidödem, Angioödem, Urtikaria, Erythema nodosum, papulöser Hautausschlag, Prurigo, Pruritus, toxisches Exanthem, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) |
| **Erkrankungen des Immunsystems** | Nicht bekannt | Anaphylaktischer Schock |

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierli-

che Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Bei Erwachsenen hatten Einmalgaben von über 2 g, entsprechend der 20-fachen Menge der therapeutischen Dosis keine schädlichen Wirkungen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antidiarrhoika.
ATC-Code: A07XA04.

Racecadotril ist ein "pro-drug", das zu Thiorphan als aktivem Metaboliten hydrolisiert wird. Dieses ist ein Inhibitor der Enkephalinase, einer Zellmembran-Peptidase, die in verschiedenen Geweben, insbesondere im Dünndarmepithel lokalisiert ist.

Dieses Enzym trägt sowohl zur Verdauung exogener Peptide und zum Abbau endogener Peptide wie den Enkephalinen bei. Racecadotril schützt Enkephaline vor dem enzymatischen Abbau und verlängert ihre Tätigkeit an den enkephalinergen Synapsen im Dünndarm und verringert die Hypersekretion.
Racecadotril wirkt ausschließlich im Darm antisekretorisch. Es verringert die durch Choleratoxine oder Entzündungen bedingte intestinale Hypersekretion von Wasser und Elektrolyten und hat keinen Effekt auf die basale Sekretion. Racecadotril übt eine schnelle antidiarrhoische Wirkung aus, ohne die Verweildauer im Darm zu beeinflussen.

Racecadotril bewirkt kein geblähtes Abdomen. Im Verlauf der klinischen Untersuchungen war das Auftreten einer sekundären Obstipation unter Racecadotril vergleichbar mit dem Placebo.
Bei oraler Anwendung ist die Aktivität ausschließlich peripher, ohne Auswirkungen auf das Zentralnervensystem.

Eine randomisierte Crossover-Studie zeigte, dass Racecadotril 100mg Kapsel bei therapeutischer Dosierung (1 Kapsel) oder bei supratherapeutischen Dosis (4 Kapseln) keine QT/QTc-Verlängerung bei 56 gesunden Probanden induzierte (im Gegensatz zu Moxifloxacin, welches als positive Kontrolle verwendet wurde).

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Gabe wird Racecadotril schnell resorbiert.
Die Steady-State-Exposition ist vergleichbar mit der Exposition nach Einzeldosis.

Die Bioverfügbarkeit von Racecadotril wird durch Nahrungsmittel nicht verändert, aber die Spitzenaktivität ist um ungefähr 1 1/2 Stunden verzögert.

Verteilung
Nach einer oralen Dosis von 14C-markierten Racecadotril bei gesunden Freiwilligen, wurde im Plasma eine mehr als 200fach höhere Konzentration von Racecadotril als in Blutzellen und eine 3-fach höhere als im gesamten Blut gemessen. Somit wurde das Arzneimittel nicht in einem signifikanten Ausmaß an Blutzellen gebunden.
Die Radiokarbon-Verteilung in anderen Körpergeweben war mäßig, wie durch das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen im Plasma von 66,4 kg angezeigt.
Neunzig Prozent des aktiven Metaboliten von Racecadotril (Thiorphan = (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptomethyl)-3-phenylpropyl)glycin) wird an Plasmaproteine, hauptsächlich an Albumin, gebunden.
Die Dauer und Wirksamkeit von Racecadotril sind dosisabhängig. Die Zeit bis zum Peak der Plasma-Enkephalinase Hemmung beträgt etwa 2 Stunden und entspricht einer Hemmung von 75 % bei einer Dosis von 100 mg; die Dauer der Plasma-Enkephalinase Hemmung beträgt etwa 8 Stunden.

Stoffwechsel
Die Halbwertszeit von Racecadotril, gemessen als Plasma Enkephalinase Hemmung, beträgt etwa 3 Stunden. Racecadotril wird schnell zu dem aktiven Metaboliten Thiorphan (RS)-N-(1-oxo-2-(Mercaptomethyl)-3-phenylpropyl)glycin hydrolysiert, der wiederum zu inaktiven Metaboliten transformiert wird, die als Sulfoxyde von Smethylthiorphan, S-Methyl-Thiorphan, 2-Methanesulfinylmethyl Propionsäure und 2-Methanesulfinylmethyl Propionsäure und 2-Methylsulfanylmethyl Propionsäure identifiziert wurden. Die Menge dieser gebildeten Metaboliten übersteigt jeweils 10 % der systemischen Exposition des Ausgangswirkstoffs.
Weitere unbedeutende Metaboliten wurden ebenfalls nachgewiesen und im Urin und Stuhl quantifiziert.

Die wiederholte Anwendung von Racecadotril verursacht keine Akkumulation im Körper.
In-vitro-Daten zeigen, dass Racecadotril / Thiorphan und die vier inaktiven Hauptmetaboliten die wichtigsten CYP-Enzyme Isoenzy-

me 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 und 2C19 nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß hemmen.
In-vitro-Daten zeigen, dass Racecadotril / Thiorphan und die vier inaktiven Hauptmetaboliten die CYP-Enzym-Isoformen (3A Familie, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, 1A Familie, 2E1) und UGT Konjugations-Enzyme nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß induzieren.
Racecadotril verändert nicht die Proteinbindung von Wirkstoffen mit starker Proteinbindung, wie z.B. Tolbutamid, Warfarin, Niflumsäure, Digoxin oder Phenytoin.
In Patienten mit Leberversagen [Leberzirrhose, Grad B der Child-Pugh-Klassifikation] zeigte das kinetische Profil des aktiven Metaboliten von Racecadotril ähnliche Werte für Tmax und T ½ und geringere Cmax (-65 %) und AUC (-29 %) im Vergleich zu gesunden Probanden.
Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 11-39 ml / min), zeigte das kinetische Profil des aktiven Metaboliten von Racecadotril kleinere Cmax (-49 %) und größere AUC-Werte (+16 %) und T ½ als im Vergleich zu gesunden Probanden (Kreatinin-Clearance> 70 ml / min).
In der pädiatrischen Population sind die pharmakokinetischen Ergebnisse denen der erwachsenen Bevölkerung ähnlich und erreichen nach Verabreichung den Cmax nach 2 Stunden 30 Minuten. Nach Verabreichung einer Mehrfachdosis jeweils alle 8 Stunden über 7 Tage wurde keine Kumulation beobachtet.

Ausscheidung
Racecadotril wird in Form von aktiven und inaktiven Metaboliten eliminiert. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Nieren (81,4 %), und in einem viel geringerem Maße über den Stuhl (ca. 8 %). Die pulmonale Ausscheidung ist nicht signifikant (weniger als 1 % der Dosis).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische 4-Wochen-Toxizitätstudien bei Affen und Hunden, die für die Dauer der Behandlung beim Menschen relevant sind, zeigten keine Auswirkungen bei Dosen bis zu 1250 mg/kg/Tag und 200 mg/kg, jeweils entsprechend den Sicherheitsabständen von 625 und 62 (vs. Mensch). Racecadotril war bei Mäusen, denen es für bis zu 1 Monat gegeben wurde, nicht immuntoxisch. Längere Exposition (1 Jahr) bei Affen zeigten bei einer Dosis von 500 mg/kg/Tag generalisierte Infektionen und reduzierte Antikörper-Reaktionen auf eine Impfung und keine Infektion/Immundepression bei 120 mg/kg/Tag. Ähnlich waren einige Infektions-/Immunsystems-Parameter bei den Hunden, die 200 mg/kg/Tag für 26 Wochen erhalten haben, betroffen. Die klinische Relevanz ist unbekannt siehe Abschnitt 4.8.
Es wurden keine mutagenen oder clastogenen Wirkungen von Racecadotril in Standard *in-vitro-* und *in-vivo*-Tests gefunden.
Studien zur Karzinogenität wurden mit Racecadotril nicht durchgeführt, da das Medikament für eine kurzfristige Behandlung vorgesehen ist.
Reproduktions-und Entwicklungstoxizität (Fertilität und frühe embryonale Entwicklung, pränatale und postnatale Entwicklung, einschließlich maternale Funktion, embryo-fetale Entwicklungsstudien) haben keine besonderen Auswirkungen von Racecadotril aufgezeigt.
Andere präklinischen Effekte (z. B. schwere, wahrscheinlich aplastische Anämie, erhöhte Diurese, Ketonurie, Durchfall) wurden nur nach Expositionen über der als ausreichend betrachteten maximalen Exposition beobachtet. Deren klinische Relevanz ist unbekannt.
Andere Studien zur pharmakologischen Sicherheit wiesen keine schädlichen Auswirkungen von Racecadotril auf das zentrale Nervensystem, das Herz-Kreislaufsystem und die Atemfunktion auf.
Bei Tieren, verstärkte Racecadotril die Wirkung von Butylhyoscin auf die Darmpassage und auf die antikonvulsive Wirkung von Phenytoin.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Lactose Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid

Hartkapsel
Eisenoxide/-hydroxide (E 172), Titandioxid (E 171), Gelatine

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-PVDC/ Aluminium Blister
Packungen mit 6, 10, 20, und 100 Hartkapseln (Klinikpackung) und 500 Hartkapseln (Klinikpackung).
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Bioprojet Europe Ltd.
101 Furry Park road
Killester
Dublin 5
IRLAND

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

62751.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Juni 2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. Januar 2016

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig