

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TIORFAN 4 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Racecadotril 4 mg

Jeder ml der Suspension zum Einnehmen enthält 4 mg Racecadotril

Die 50-ml-Flasche enthält 168 mg Racecadotril, was 112 kg-Dosen entspricht.

Die 180-ml-Flasche enthält 660 mg Racecadotril, was 440 kg-Dosen entspricht.

Jede kg-Dosis entspricht 1,5 mg/kg/Dosis.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede kg-Dosis der oralen Suspension enthält: 1,13 mg Natriumbenzoat, 0,84 mg Natrium, 225 mg Saccharose und 1,06 mg Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.

Weiß bis cremefarbene Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TIORFAN 4 mg/ml Suspension zum Einnehmen ist zusätzlich zur oralen Rehydratation und diätetischen Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung von akutem Durchfall bei Säuglingen und Kindern ab 3 Monaten und einem Gewicht von 7 kg angezeigt, wenn orale Rehydratation und diätetische Maßnahmen allein nicht ausreichen, um den klinischen Zustand zu kontrollieren, und wenn eine kausale Therapie nicht möglich ist.

Wenn eine kausale Therapie möglich ist, kann Racecadotril als ergänzende Behandlung verabreicht werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

TIORFAN 4 mg/ml Suspension zum Einnehmen wird oral verabreicht, zusammen mit oraler Rehydratation (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Pädiatrische Patienten

Nur für Säuglinge und Kinder, die älter als 3 Monate sind und 7 kg bis 52 kg wiegen.

Die übliche Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht des Kindes. Sie beträgt 1,5 mg/kg/Dosis.

Am ersten Tag: eine erste Dosis sofort, dann, je nach Zeitpunkt der ersten Dosis, bis zu maximal 3 Dosen über den Tag verteilt. Die Dosen sollten vorzugsweise zu Beginn der drei Hauptmahlzeiten verabreicht werden.

An den folgenden Tagen: Bis zu 3 Dosen über den Tag verteilt, vorzugsweise zu Beginn der drei Hauptmahlzeiten.

Die maximale Tagesdosis beträgt 3 Dosen.

Das Arzneimittel wird oral mit einer Spritze verabreicht, die eine Dosis von 1,5 mg Racecadotril pro in kg angegebenem Skalierungspunkt liefert.

Für jede Dosis:

- Säuglinge und Kinder bis 26 kg: Füllen Sie die Spritze bis zu dem Skalierungspunkt, der das Gewicht des Kindes angibt.
- Kinder zwischen 27 und 38 kg: Füllen Sie die Spritze einmal bis zum 13-kg-Skalierungspunkt und verabreichen Sie dem Kind die Suspension. Füllen Sie die Spritze ein zweites Mal, bis die Gesamtmenge dem Gewicht des Kindes entspricht, und verabreichen Sie Ihrem Kind die Suspension ein weiteres Mal.
- Kinder zwischen 39 und 52 kg: Füllen Sie die Spritze einmal bis zum 26-kg-Skalierungspunkt und verabreichen Sie Ihrem Kind die Suspension. Füllen Sie die Spritze ein zweites Mal, bis die Gesamtmenge dem Gewicht des Kindes entspricht, und verabreichen Sie Ihrem Kind die Suspension ein weiteres Mal.
- Bei einem Körpergewicht von mehr als 52 kg verwenden Sie bitte die am besten geeigneten Darreichungsformen.

Dauer der Anwendung

Die Behandlung sollte bis zum Auftreten von zwei aufeinanderfolgenden normalen Stuhlgängen fortgesetzt werden, jedoch nicht länger als 7 Tage.

Es gibt keine klinischen Studien bei Säuglingen im Alter von weniger als 3 Monaten.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

- 1) Schütteln Sie die Flasche vor Gebrauch kräftig, um die Suspension zu mischen.
- 2) Öffnen Sie die Flasche durch Drehen und Herunterdrücken des Kindersicherheitsverschlusses.
- 3) Führen Sie die Spritze vollständig in die Entnahmespitze ein.
- 4) Um die Spritze zu füllen, halten Sie die Flasche auf den Kopf. Halten Sie die Spritze fest und ziehen Sie den Kolben langsam und

gleichmäßig bis zum gewünschten Skalierungspunkt in kg.

5) Stellen Sie die Flasche wieder richtig herum auf und nehmen Sie die Spritze heraus.

6) Führen Sie die Spritze ohne Gewaltanwendung in den Mund des Kindes ein und verabreichen Sie die gesamte Suspension, indem Sie den Kolben sanft und allmählich herunterdrücken.

Bauen Sie die Spritze nach jedem Gebrauch auseinander, spülen Sie sie mit Wasser und trocknen Sie sie. Die Verwendung dieser Spritze zur oralen Verabreichung ist ausschließlich für die Verabreichung von TIORFAN 4 mg/ml Suspension zum Einnehmen vorgesehen.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine Studien an Kindern mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die Behandlung mit TIORFAN 4 mg/ml Suspension zum Einnehmen ist eine ergänzende Behandlung zur oralen Rehydratation und darf diese nicht ersetzen. Die Rehydratation sollte bei Säuglingen/Kindern mit akuter Diarrhoe systematisch erfolgen, um einer Dehydratation vorzubeugen oder diese zu behandeln, und muss so angepasst werden, dass sie den Elektrolytverlust ausgleicht. Die Behandlung von akuter Diarrhoe bei Säuglingen/Kindern beruht in erster Linie auf dem Ausgleich von Wasser- und Elektrolytverlusten durch orale Rehydratationssalze und frühzeitige Zufuhr von Nahrung, wobei die Methoden je nach Alter des Kindes und der Art der vor dem Durchfall verzehrten Nahrung festgelegt werden.

Der Bedarf an oraler oder intravenöser Rehydratation sollte an den Schweregrad der Diarrhoe, das Alter des Kindes und die Begleiterkrankungen angepasst werden.

Bei schwerer oder langanhaltender Diarrhoe, starkem Erbrechen oder Nahrungsverweigerung sollte eine intravenöse Rehydratation in Betracht gezogen werden.

Das Vorhandensein von blutigem oder eitrigen Stuhl und Fieber kann ein Zeichen für infektiöse Diarrhoe oder für andere Erkrankungen sein. Bei infektiöser Diarrhoe mit klinischen Symptomen, die auf eine invasive Erkrankung hindeuten, kann der Einsatz eines Antiinfektivums mit angemessener systemischer Diffusion erforderlich sein.

Bei chronischer Diarrhoe wurde das Arzneimittel nicht ausreichend geprüft.

Racecadotril wurde bei Antibiotika-assoziierte Diarrhoe nicht untersucht. Daher sollte Racecadotril in diesen Fällen nicht angewendet werden.

Aufgrund der möglicherweise verminderten Bioverfügbarkeit sollte Racecadotril nicht bei anhaltendem oder unkontrollierbarem Erbrechen verabreicht werden.

Das Produkt darf nicht an Säuglinge unter 3 Monaten verabreicht werden, da es keine klinischen Studien für diese Bevölkerungsgruppe gibt.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sollte TIORFAN 4 mg/ml Suspension zum Einnehmen nicht verabreicht werden, da keine Daten vorliegen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei der Anwendung von Racecadotril wurde über Hautreaktionen berichtet. In den meisten Fällen sind diese Reaktionen leicht und erfordern keine Behandlung. In manchen Situationen können diese Reaktionen jedoch schwerwiegend und lebensbedrohlich sein. Ein Zusammenhang mit Racecadotril kann nicht völlig ausgeschlossen werden. Wenn schwere Hautreaktionen auftreten, sollte die Behandlung mit Racecadotril sofort abgebrochen werden.

Bei Patienten, die mit Racecadotril behandelt wurden, sind Fälle von Hypersensitivität und Angioödem berichtet worden. Diese Ereignisse können zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten.

Angioödem im Gesicht, an den Extremitäten, Lippen und Schleimhäuten können auftreten.

Wenn das Angioödem mit einer Obstruktion der oberen Atemwege einhergeht, z. B. an Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf, sollte sofort eine Notfallbehandlung eingeleitet werden.

Racecadotril sollte abgesetzt werden und der Patient sollte bis zum vollständigen und endgültigen Verschwinden der Symptome engmaschig medizinisch betreut werden, wobei eine entsprechende Überwachung einzuleiten ist. Die Therapie mit Racecadotril sollte in diesen Fällen nicht wiederaufgenommen werden.

Bradykinin-vermitteltes Angioödem

Racecadotril und andere therapeutische Klassen von Arzneimitteln können eine vaskuläre Reaktion, wie ein Angioödem im Gesicht und am Hals hervorrufen, die auf die Hemmung des Abbaus von Bradykinin zurückzuführen ist.

Diese Angioödem können aufgrund einer Obstruktion der Atemwege manchmal tödlich verlaufen und unabhängig von einer gleichzeitigen Exposition mit den verursachenden Arzneimitteln auftreten, wenn der Patient zuvor mit einem der jeweilig verursachenden Arzneimittel in Kontakt gekommen ist. Es ist daher erforderlich, die medizinische Vorgeschichte in Hinblick auf das Auftreten dieser Reaktion zu überprüfen und zu bewerten, ob die Anwendung der relevanten Arzneimittel medizinisch notwendig ist. Die gleichzeitige Einnahme von Racecadotril und Arzneimitteln, die die Konzentration von Bradykinin erhöhen, insbesondere An-

giotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer) wie Perindopril und Ramipril, erhöht das Risiko eines Bradykinin-vermittelten Angioödems (siehe Abschnitt 4.5).

Daher ist eine sorgfältige Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich, bevor eine Behandlung mit Racecadotril bei Patienten, die ACE-Hemmer einnehmen, eingeleitet wird (siehe Abschnitt 4.5).

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.

Sonstige Bestandteile

1 Dosis enthält bis zu 11,7 g Saccharose (Zucker). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten TIORFAN 4 mg/ml Suspension zum Einnehmen nicht einnehmen.

TIORFAN 4mg/ml Suspension zum Einnehmen kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

TIORFAN 4 mg/ml Suspension zum Einnehmen enthält bis zu 43,68 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 2,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 58,76 mg Benzoat pro Dosis.

Natriumbenzoat kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 55,12 mg Propylenglycol pro Dosis.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, Bradykinin und Angioödem

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 (z. B. Perindopril, Ramipril) und in geringerem Maße: Angiotensin-II-Antagonisten (z. B. Candesartan, Irbesartan), mTORi-Immunsuppressiva, Antidiabetika der Gliptin-Klasse, Racecadotril, Estramustin, Sacubitril und rekombinante Alteplase.

Die Folgen eines Angioödems können aufgrund der Obstruktion der Atemwege manchmal tödlich sein. Ein Angioödem kann unabhängig von einer gleichzeitigen Kombination dieser Arzneimittel auftreten, wenn der Patient zuvor mit einem dieser Arzneimittel behandelt wurde. Es sollte eine Anamnese dieser Wirkung erhoben und die Notwendigkeit einer solchen Kombination geprüft werden.

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4)

Andere Arzneimittel mit dem Risiko eines Bradykinin-vermittelten Angioödems (siehe Abschnitt Arzneimittel, Bradykinin und Angioödem).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen auf die Fortpflanzung gezeigt. Die klinischen Daten über die Anwendung von Racecadotril während der Schwangerschaft sind sehr begrenzt. Daher sollte TIORFAN 4 mg/ml Suspension zum Einnehmen in keiner Phase der Schwangerschaft verabreicht werden.

Stillzeit

In Ermangelung von Informationen über die Übertragung von Racecadotril durch die Muttermilch und aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften und der Unreife des Magen-Darm-Trakts bei Neugeborenen sollte TIORFAN 4 mg/ml Suspension zum Einnehmen nicht während der Stillzeit verabreicht werden.

Fertilität

In Fertilitätsstudien an männlichen und weiblichen Ratten wurden keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit beobachtet.

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

TIORFAN 4 mg/ml Suspension zum Einnehmen hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Studien zu TIORFAN 10 mg / -30 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, einer anderen Darreichungsform für Säuglinge und Kinder bei akutem Durchfall, lieferten Daten zur Anwendungssicherheit für 860 mit Racecadotril und für 441 mit einem Placebo behandelte Säuglinge und Kinder.

Die nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Racecadotril häufiger beobachtet als mit dem Placebo oder wurden während des Vermarktungszeitraums gemeldet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$);

<1/10); gelegentlich ($\geq 1/1.000$; <1/100), selten ($\geq 1/10.000$; <1/1000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden).

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
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Tonsillitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich	Hautausschlag, Erythem
	Nicht bekannt	Urtikaria, Angioödem (Quincke-Ödem), Zungenödem, Gesichtsoedem, Lippenödem, Augenlidödem, Erythema multiforme, Erythema nodosum, papulöser Ausschlag, Pruritus, Prurigo, Toxikodermatitis, 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 kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In den gemeldeten Fällen von Überdosierung zeigten die Patienten keine unerwünschten Reaktionen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva; Andere Antidiarrhoika

ATC-Code: A07XA04.

Racecadotril ist ein „pro-drug“, das zum aktiven Metaboliten Thiorphan hydrolysiert werden muss. Thiorphan ist ein Hemmstoff der Enkephalinase, eines Zellmembranenzyms, das in verschiedenen Geweben, darunter auch im Darmepithel, vorkommt. Dieses Enzym ist an der Hydrolyse von exogenen und endogenen Peptiden wie Enkephalinen beteiligt. Racecadotril schützt den enzymatischen Abbau von Enkephalinen und verlängert deren Wirkung an enkephalinerger Synapsen im Dünndarm, wodurch die Hypersekretion verringert wird.

Racecadotril ist ein reines intestinales Antisekretikum. Es vermindert die durch Choleratoxin oder Entzündungen verursachte Hypersekretion von Wasser und Elektrolyten im Darm, ohne die Basalsekretion zu beeinflussen. Es hat eine antidiarrhoische Wirkung, ohne die Transitzeit im Darm zu verändern.

In zwei klinischen Studien mit Kindern, denen Racecadotril als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verabreicht wurde, verringerte sich das Gewicht des Stuhls in den ersten 48 Stunden um 40 % bzw. 46 %.

Eine signifikante Reduktion der Dauer der Diarrhöe und der Notwendigkeit einer Rehydratation wurde ebenfalls beobachtet.

In einer Metaanalyse auf der Grundlage von Einzeldaten (9 RCTs mit Racecadotril als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen vs. Placebo plus oraler Rehydrationslösung) wurden die Einzeldaten von 1384 Jungen und Mädchen mit akutem Durchfall unterschiedlichen Schweregrades, die ambulant oder stationär behandelt wurden, zusammengefasst.

Das Durchschnittsalter betrug 12 Monate (Interquartilsbereich: 6 bis 39 Monate).

Insgesamt waren 714 Patienten weniger als 1 Jahr alt, während 670 Patienten über 1 Jahr alt waren. Das Durchschnittsgewicht lag laut den Studien zwischen 7,4 kg und 12,2 kg. Die durchschnittliche Gesamtdauer der Diarrhöe nach der Aufnahme in die Studien betrug 2,81 Tage in der Placebogruppe und 1,75 Tage für Racecadotril.

Der Anteil der genesenen Patienten war in den Racecadotril-Gruppen höher als in den Placebo-Gruppen [Hazard Ratio (HR): 2,04; 95%CI: 1,85 bis 2,32; $p < 0,001$; Cox Proportional Hazards Regression]. Die Ergebnisse waren bei Säuglingen (<1 Jahr) (HR: 2,01; 95%CI: 1,71 bis 2,36; $p < 0,001$) und Kleinkindern (>1 Jahr) (HR: 2,16; 95%CI: 1,83 bis 2,57; $p < 0,001$) sehr ähnlich. Bei stationären Studien ($n=637$ Patienten) betrug das Verhältnis der mittleren Stuhlmenge Racecadotril/Placebo 0,59 (95%CI: 0,51 bis 0,74); $p < 0,001$. Bei ambulanten Studien ($n = 695$ Patienten) lag das Verhältnis der mittleren Anzahl von Durchfallstühlen Racecadotril/Placebo bei 0,63 (95%CI: 0,47 bis 0,85; $p < 0,001$).

Racecadotril verursacht keine abdominale Distension. Während der klinischen Entwicklung verursachte Racecadotril sekundäre Verstopfung in einem mit Placebo vergleichbaren Ausmaß.

Bei oraler Verabreichung wirkt Racecadotril ausschließlich peripher und hat keine Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem.

In einer randomisierten klinischen Doppelblindstudie wurde festgestellt, dass eine therapeutische Dosis (eine Kapsel) oder eine höhere Dosis (4 Kapseln) von Racecadotril 100 mg bei 56 gesunden erwachsenen Probanden keine QT/QTc-Verlängerung verursachte (im Gegensatz zu Moxifloxacin, welches als positive Kontrolle verwendet wurde).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Racecadotril rasch resorbiert. Die Aktivität auf Plasma-Enkephalinase erscheint ab der dreißigsten Minute.

Obwohl die Bioverfügbarkeit von Racecadotril durch die Nahrung nicht verändert wird, verzögert sich die Spitzenaktivität um etwa eineinhalb Stunden.

Verteilung

Nach oraler Verabreichung von ¹⁴C-markiertem Racecadotril an gesunde Probanden war die Konzentration von Racecadotril im Plasma etwa 200-mal höher als in den Blutzellen und im Plasma etwa 3-mal höher als im Gesamtblutvolumen. Racecadotril bindet nicht signifikant an Blutzellen.

Im Plasma zeigte das scheinbare mittlere Verteilungsvolumen von 66,4 l/kg eine mäßige Verteilung von ¹⁴C in anderen Geweben. Neunzig Prozent von Tiorphan, (RS) -N-(1-Oxo-2-(mercaptomethyl)-3-phenylpropyl)glycin, dem aktiven Metaboliten von Racecadotril, werden an Plasmaproteine, hauptsächlich Albumin, gebunden.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Racecadotril werden bei wiederholter Verabreichung oder bei älteren Menschen nicht verändert.

Die Amplitude und Dauer der Wirkung von Racecadotril hängen von der verabreichten Dosis ab. Die Spitzenkonzentration liegt bei etwa 2 Stunden und 30 Minuten, was einer 90%igen Hemmung der Enzymaktivität bei einer verabreichten Dosis von 1,5 mg/kg entspricht.

Bei einer Dosis von 100 mg beträgt die Dauer der Aktivität der Plasma-Enkephalinase etwa 8 Stunden.

Stoffwechsel

Die biologische Halbwertszeit von Racecadotril, bestimmt durch die Hemmung der Plasma-Enkephalinase, beträgt 3 Stunden.

Racecadotril wird rasch in Tiorphan (RS) -N-(1-Oxo-2-(mercaptomethyl)-3-phenylpropyl)glycin, seinen aktiven Metaboliten, hydrolysiert, der seinerseits in die inaktiven Metaboliten S-Methylthiorphansulfoxid, Methyl-TIORFAN S, 2-Methansulfinylmethylpropionsäure und 2-Methylsulfonylmethylpropionsäure umgewandelt wird, die bei mehr als 10 % der systemischen Exposition der Ausgangsverbindung gebildet wurden.

Andere Nebenmetaboliten wurden ebenfalls in Urin und Fäkalien nachgewiesen und quantifiziert. Die wiederholte Verabreichung von Racecadotril führt nicht zu ihrer Anreicherung im Körper.

In-vitro-Daten zeigen, dass Racecadotril/Tiorphan und ihre vier wichtigsten inaktiven Metaboliten nicht signifikant als Hemmstoffe der CYP3A4-, 2D6-, 2C9-, 1A2- und 2C19-Isoformen wirken.

In-vitro-Daten zeigen, dass Racecadotril/Tiorphan und die vier wichtigsten inaktiven Metaboliten nicht signifikant als Induktoren von Cytochrom CYP-Isoformen (Familie 3A, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, Familie 1A, 2E1) und Enzymen, die an Glucuronyltransferase binden, wirken.

Racecadotril verändert nicht die Proteinbindung von stark proteingebundenen Produkten, wie Tolbutamid, Warfarin, Niflumsäure, Digoxin oder Phenytoin.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen (Zirrhose, Child-Pugh B) zeigt das pharmakokinetische Profil des Metaboliten im Vergleich zu gesunden Probanden die gleiche T_{max} und T_{1/2} und eine niedrigere C_{max} (-65%) sowie die gleiche Fläche unter der Kurve (-29%).

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance zwischen 11 und 39 ml/min) weist das pharmakokinetische Profil des Metaboliten im Vergleich zu gesunden Probanden (Kreatinin-Clearance > 70 ml/min) eine niedrigere C_{max} (-49 %) und eine größere Fläche unter der Kurve (+15 %) sowie T_{1/2} auf.

Bei der pädiatrischen Bevölkerung sind die pharmakodynamischen Ergebnisse ähnlich wie bei der erwachsenen Bevölkerung, mit einer C_{max} 2 Stunden und 30 Minuten nach der Verabreichung. Nach wiederholter Verabreichung von Dosen alle 8 Stunden über einen Zeitraum von 7 Tagen kommt es zu keiner Akkumulation.

Ausscheidung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nichtklinische Daten lassen auf der Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität oder Reproduktions- und Entwicklungstoxizität keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

Vierwöchige Studien zur chronischen Toxizität an Affen und Hunden, zeigten bei Dosen bis zu 250 mg/kg/Tag bzw. 200 mg/kg/Tag keine größeren Auswirkungen. Die verfügbare entsprechende Toxikokinetik entspricht bei Affen einer Sicherheitsspanne von 21 bzw. 28 auf Grundlage der AUC bzw. der C_{max} (im Vergleich zur empfohlenen pädiatrischen Dosis, d. h. 4,5 mg/kg/Tag). Bei höheren Dosen waren profuse Diarrhöe, Erbrechen, Ketonurie und Anämie die wichtigsten präklinischen unerwünschten Wirkungen ohne bekannte klinische Relevanz.

Racecadotril zeigte bei Mäusen, die 1 Monat lang behandelt wurden, keine Immuntoxizität.

Eine 54-wöchige orale Toxizitätsstudie an Cynomolgus-Affen zeigte eine signifikante Sterblichkeit aufgrund von Infektionen und eine verringerte Antikörperreaktion auf die Impfung (bei einer Dosis von 500 mg/kg/Tag) und keine unerwünschten Wirkungen einschließlich Infektion/Immunsuppression bei 150 mg/kg/Tag. In Ermangelung entsprechender toxikokinetischer Daten beträgt die Sicherheitsspanne auf der Grundlage der Umrechnung dieser NOAEL anhand der Körperoberfläche in eine humanäquivalente Do-

sis (HED) mindestens 10 im Vergleich zur empfohlenen pädiatrischen Dosis.

In ähnlicher Weise wurden bei Hunden, die 26 Wochen lang mit einer Einzeldosis von 200 mg/kg/Tag behandelt wurden, einige Infektions-/Immunreaktionen (hepatozelluläre Nekrose infektiösen Ursprungs, Anämie im Zusammenhang mit dem Vorhandensein von anti-erythrozytären Antikörpern ohne medulläre Hypoplasie) und Thrombozytopenie festgestellt, die keine Berechnung einer Sicherheitsspanne zulassen. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht bekannt.

Karzinogenitätstests wurden nicht durchgeführt, da es sich um eine Kurzzeitbehandlung handelt.

Eine Toxizitätsstudie an jungen Ratten (im Alter von 4 bis 42 postnatalen Tagen) ergab keine signifikanten Wirkungen von Racecadotril bis zu einer Dosis von 500 mg/kg/Tag, was einer Sicherheitsspanne von 63 auf Grundlage der AUC_{0-24h} entspricht (im Vergleich zur empfohlenen pädiatrischen Dosis, d. h. 4,5 mg/kg/Tag).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumbenzoat, Hydroxyethylcellulose, Xanthangummi, Saccharose, Natriumcitrat, Milchsäure (zur pH-Einstellung), Erdbeeraroma IFF SC105762 (bestehend aus Aromen, Natürliche Aromen o.w.A., Propylenglycol)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem Öffnen der Flasche: 24 Monate

Nach dem ersten Öffnen der Flasche: 10 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei einer Temperatur von nicht mehr als 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

und spezielles Zubehör für den Gebrauch

50-ml-Flasche (PET) mit kindersicherem Schraubdeckel (PE) und einer 10-ml-Spritze mit kg-Teilung zur oralen Verabreichung.

Schachtel mit 1 Flasche, die 112 kg-Dosen enthält.

180-ml-Flasche (PET) mit kindersicherem Schraubdeckel (PE) und einer 10-ml-Spritze mit kg-Einteilung zur oralen Verabreichung.

Schachtel mit 1 Flasche, die 440 kg-Dosen enthält.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfälle müssen gemäß den geltenden Vorschriften entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bioprojet Pharma

9 rue Rameau

75002 Paris

Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

7009344.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

02.03.2023

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig