

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TIORFAN 30 mg, Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Beutel enthält 30 mg Racecadotril.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ein Beutel enthält 2,9 g Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Weißes Pulver mit charakteristischem Aprikosengeruch.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ergänzende symptomatische Behandlung der akuten Diarrhoe bei Säuglingen (älter als 3 Monate) und Kindern, gemeinsam mit oraler Rehydratation und üblichen unterstützenden Maßnahmen, wenn diese Maßnahmen allein nicht ausreichen, den klinischen Zustand zu kontrollieren und 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

TIORFAN 30 mg wird oral angewendet bei gleichzeitiger oraler Rehydratation (siehe Abschnitt 4.4).

TIORFAN 30 mg ist für Kinder ≥ 13 kg bestimmt.

Die empfohlene Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht: 1,5 mg/kg pro Einnahme (entsprechend 1-2 Beutel), 3-mal täglich in regelmäßigen Abständen.

Für Kinder von 13 kg bis 27 kg:

ein 30 mg Beutel 3-mal täglich.

Für Kinder über 27 kg:

zwei 30 mg Beutel 3-mal täglich.

In klinischen Studien mit Kindern betrug die Behandlungsdauer 5 Tage. Die Behandlung sollte bis zum Auftreten von zwei normalen Stuhlgängen fortgesetzt werden. Die Behandlungsdauer sollte 7 Tage nicht überschreiten.

Pädiatrische Patienten

Es gibt keine klinischen Studien, die eine Behandlung bei Säuglingen unter 3 Monaten unterstützen.

Studien an Säuglingen oder Kindern mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion liegen nicht vor (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Das Granulat kann der Nahrung, einem Glas Wasser oder der Babyflasche zugegeben werden. Nach gründlicher Mischung soll die Einnahme unverzüglich erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

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

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption-Syndrom oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rehydratation (einschließlich Erbrechen und Diarrhoe)

Die Einnahme von TIORFAN modifiziert die üblichen Rehydratationsmaßnahmen nicht. Rehydratation ist bei der Behandlung von Diarrhoe bei Kindern äußerst wichtig.

Die Anforderungen an Rehydratation und Verabreichungsart sollten an Alter und Gewicht des Patienten sowie Stadium und Schweregrad der Erkrankung angepasst werden. Dies gilt besonders für schwere oder langanhaltende Diarrhoe mit ausgeprägtem Erbrechen oder Appetitmangel.

Bei schweren oder langanhaltenden Durchfällen mit schwerem Erbrechen oder Appetitmangel sollte eine intravenöse Rehydratation in Betracht gezogen werden.

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. Bei Antibiotika-assoziiierter Diarrhoe wurde Racecadotril nicht geprüft. Daher soll Racecadotril unter diesen Bedingungen nicht angewendet werden.

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 Fäl-

len 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

Aufgrund des Mangels an Informationen zur Einnahme bei Kindern mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, unabhängig vom Schweregrad, darf dieses Arzneimittel in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten TIORFAN 30 mg nicht einnehmen.

1 Beutel enthält 2,899 g Saccharose (Zucker). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

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

Nicht zutreffend.

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 860 pädiatrischen mit Racecadotril behandelten Patienten und 441 mit einem Placebo behandelten Patienten, 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 Arzneimittelwirkun-

gen wird folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ 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
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Tonsillitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich	Hautausschlag, Erythem.
	Nicht bekannt	Erythema multiforme, Zungenödem, Gesichtsoedem, Lippenödem, Augenlidödem, Angioödem, Urtikaria, Erythema nodosum, papulöser Hautausschlag, Prurigo, Pruritus, 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 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 hydrolysiert 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.

In zwei klinischen Studien an Kindern reduzierte Racecadotril die Stuhlgewichte in den ersten 48 Stunden um 40 % bzw. um 46 %. Eine signifikante Reduktion der Dauer der Durchfallerkrankung und die Notwendigkeit, für eine Rehydratisierung wurden ebenfalls beobachtet.

Eine individuelle Patientendaten Meta-Analyse (9 randomisierte klinische Studien mit Racecadotril im Vergleich zu Placebo, zusätzlich zur oralen Rehydratation Lösung) sammelte individuelle Patientendaten von 1384 Jungen und Mädchen mit akuter Diarrhoe diverser Schweregrade, die als In- bzw. Out-Patienten behandelt wurden. Das Durchschnittsalter betrug 12 Monate (Quartilsabstand: 6 bis 39 Monate). Insgesamt 714 Patienten waren < 1 Jahr und 670 Patienten waren ≥ 1 Jahr alt. Das mittlere Gewicht reichte bei den Studien von 7,4 kg bis 12,2 kg. Die mediane Durchfalldauer nach Studien-Einschluss betrug 2,81 Tage für das Placebo und 1,75 Tage für Racecadotril. Der Anteil der geheilten Patienten war in den Racecadotril Gruppen im Vergleich zum Placebo höher [Hazard Ratio (HR): 2,04; 95 % CI: 1,85 bis 2,32; $p < 0,001$; Cox Proportional Hazards Regression]. Die Ergebnisse waren sehr ähnlich für Säuglinge (< 1 Jahr) (HR: 2,01; 95 % CI: 1,71 zu 2,36; $p < 0,001$) und Kleinkinder (> 1 Jahr) (HR: 2,16; 95 % CI: 1,83 zu 2,57; $p < 0,001$). Bei stationären Studien ($n=637$ Patienten) war das Verhältnis des mittleren Stuhlgangs von Racecadotril/Placebo 0,59 (95 % CI: 0,51 zu 0,74; $p < 0,001$). Bei ambulanten Studien ($n = 695$ Patienten) war das Verhältnis der Mittelwerte der Durchfallstühle von Racecadotril/Placebo 0,63 (95 % CI: 0,47 zu 0,85; $p < 0,001$).

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 100 mg Kapsel bei therapeutischer Dosierung (1 Kapsel) oder bei suprathérapeutischen 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.

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 wird das Arzneimittel nicht in einem signifikanten Ausmaß an Blutzellen gebunden.

Die Radiokarbon-Verteilung in anderen Körpergeweben war mäßig, wie durch das mittlere apparente 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 90 % bei einer Dosis von 1,5 mg/kg. 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-Methylsulfonylmethyl 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.

In-vitro-Daten zeigen, dass Racecadotril / Thiorphan und die vier inaktiven Hauptmetaboliten die wichtigsten CYP-Enzyme Isoenzyme 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.

In der pädiatrischen Population sind die pharmakokinetischen Ergebnisse denen der erwachsenen Population ähnlich und erreichen nach Verabreichung C_{max} 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-Toxizitätsstudien an 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 zeigte in Mäusen bei Verabreichung bis zu 1 Monat keine immuntoxische Wirkung. 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.

In Standard *in-vitro*- und *in-vivo*-Tests wurden keine mutagenen oder clastogenen Wirkungen von Racecadotril 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.

Eine Toxizitätsstudie an juvenilen Ratten zeigte keinerlei signifikante Auswirkungen von Racecadotril bis zu einer Dosis von 160 mg/kg/Tag. Diese Dosis ist 35-mal höher als die der üblichen pädiatrischen Therapie (d. h. 4,5 mg/kg/Tag).

Trotz der bei Kindern im Alter von unter einem Jahr nicht voll entwickelten Nierenfunktion ist in diesen Fällen kein erhöhtes Ausmaß der Exposition zu erwarten.

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 die antikonvulsive Wirkung von Phenytoin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose, hochdisperses Siliciumdioxid, Polyacrylat-Dispersion 30 %, Aprikosen-Aroma.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel aus Papier-Aluminium-Polyethylen-Verbundmaterial.

Packungen mit 10, 16, 20, 30, 50 und 100 Beuteln. (100 Beutel nur zur Verwendung in Kliniken).

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)

59564.00.00

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