

# TIORFAN 175 mg Filmtabletten

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TIORFAN 175 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 175 mg Racecadotril.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 139,6 mg (0,4 mmol) Lactose entsprechend 144,1 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weißer Filmtablette ohne Markierung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

TIORFAN 175 mg wird zur symptomatischen Behandlung des akuten Durchfalls bei Erwachsenen angewendet, 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

#### Dosierung

Ausschließlich zur Anwendung bei Erwachsenen.

Am ersten Tag: eine Tablette sofort, ungeachtet der Tageszeit. Danach, je nach Zeitpunkt der ersten Einnahme, bis zu maximal 2 Tabletten über den Tag verteilt, wobei in diesen 2 Tabletten die erste sofort eingenommene Tablette enthalten ist. Die Einnahme sollte vorzugsweise vor den Hauptmahlzeiten erfolgen.

An den folgenden Tagen: eine Tablette morgens und eine Tablette abends, d. h. 2 Tabletten täglich, vorzugsweise vor den Hauptmahlzeiten.

Die Behandlung sollte bis zum Auftreten von zwei normalen Stuhlgängen fortgesetzt werden.

Die Behandlungsdauer sollte 7 Tage nicht überschreiten.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TIORFAN 175 mg bei Kindern und Jugendlichen wurde noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vor. Für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten stehen geeignetere Formulierungen von Racecadotril zur Verfügung (z. B. Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen).

##### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2). Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion geboten.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

TIORFAN 175 mg sollte zusammen mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

### 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 Anwendung von TIORFAN 175 mg 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-assoziiierter Diarrhoe wurde Racecadotril nicht geprüft. Deshalb sollte Racecadotril unter diesen Bedingungen nicht angewendet werden.

Bei chronischer Diarrhoe wurde das Arzneimittel nicht ausreichend geprüft.

Bei Patienten mit anhaltendem Erbrechen ist möglicherweise die Verfügbarkeit reduziert.

#### Nieren- und Leberfunktionsstörungen

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

#### 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.

Über Hypersensitivität/Angioneurotische Ödeme wurde bei Patienten berichtet, die Racecadotril angewendet haben. Diese können jederzeit während der Therapie auftreten.

Die Angioödeme können im Gesicht, auf den Gliedmaßen, den Lippen und den Schleimhäuten auftreten.

Im Fall einer Obstruktion der oberen Atemwege durch ein aufgetretenes Angioödem, wie z. B. im Bereich der Zunge, der Glottis und/oder des Larynx, sollten umgehend Notfallmaßnahmen eingeleitet werden.

Die Einnahme von Racecadotril sollte umgehend abgebrochen und der Patient unter strenge medizinische Beobachtung mit geeigneter Überwachung gestellt werden, bis die aufgetretenen Symptome vollständig und anhaltend abgeklungen sind. Die Therapie mit Racecadotril sollte in diesen Fällen nicht wiederaufgenommen werden.

#### Bradykinin-vermitteltes Angioödem

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

Diese Angioödeme 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 Angiotensin-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.

#### TIORFAN 175 mg enthält Lactose

Eine Filmtablette dieses Arzneimittels enthält 139,6 mg (0,4 mmol) wasserfreie Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten TIORFAN 175 mg nicht einnehmen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### Arzneimittel, die das Auftreten von Bradykinin-vermittelten Angioödem hervorrufen

Bestimmte Arzneimittel oder Arzneimittelklassen können aufgrund der Hemmung des Bradykininabbaus Gefäßreaktionen wie Angioödeme im Gesicht und am Hals hervorrufen. Die am häufigsten beteiligten Medikamente 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 einer Obstruktion der Atemwege manchmal tödlich verlaufen. Ein Angioödem kann unabhängig von einer gleichzeitigen Kombination dieser Arzneimittel auftreten,

# TIORFAN 175 mg Filmtabletten



wenn der Patient zuvor einem der beiden Arzneimittel ausgesetzt war. Die medizinische Vorgeschichte in Bezug auf eine derartige Kombinationstherapie sollte deshalb vorher abgeklärt werden und die Notwendigkeit einer Anwendung der relevanten Arzneimittel beurteilt werden.

Gleichzeitige Einnahme nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4)

Kombinationen mit Medikamenten, die Bradykinin-vermittelte Angioödeme hervorrufen (siehe Abschnitt „Arzneimittel, die das Auftreten von Bradykinin-vermittelten Angioödemem hervorrufen“).

Weitere Informationen

Eine kombinierte Behandlung mit Racecadotril und Loperamid oder Nifuroxazid verändert die Kinetik von Racecadotril beim Menschen nicht.

## 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 TIORFAN 175 mg bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

Fertilität

Fertilitätsstudien mit Racecadotril an männlichen und weiblichen 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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die im Zusammenhang mit der Einnahme von Racecadotril berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind als bevorzugte MedDRA-Bezeichnung nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen in

der Reihenfolge nach abnehmendem Schweregrad dargestellt. Die Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird folgendermaßen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), 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).

Siehe Tabelle unten

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: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Bei Erwachsenen sind bei Einmalgaben von über 2 g, entsprechend der 20-fachen Menge der therapeutischen Dosis keine schädlichen Wirkungen beschrieben worden.

## 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 zur Hydrolyse sowohl exogener als auch endogener Peptide wie den Enkephalinen bei.

Racecadotril schützt Enkephaline vor dem enzymatischen Abbau und verlängert ihre Tätigkeit an den enkephalineren 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 verursacht keine Abdominaldistension. 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 (Tiorfan 100 mg Hartkapseln) 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).

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von 175 mg Racecadotril zweimal täglich (TIORFAN 175 mg, Filmtablette [T175],  $n_{\text{total}} = 227$ ) und 100 mg Racecadotril dreimal täglich (Tiorfan 100 mg, Hartkapseln [C100],  $n_{\text{total}} = 229$ ) zur symptomatischen Behandlung von akutem Durchfall bei Erwachsenen wurde in 2 randomisierten klinischen Studien verglichen (P05-12, P04-02).

In Studie P05-12 betrug die mittlere Anzahl von Stühlen in den letzten 24 Stunden vor Einschluss 5 in der T175 ( $n = 117$ ) und 5,5 in der C100 ( $n = 118$ ) Studiengruppe. Die mediane Durchfalldauer bis zum Einschluss betrug in den jeweiligen Studiengruppen 29,5 bzw. 29,3 Stunden.

In Studie P04-02 betrug die mittlere Anzahl von Stühlen in den letzten 24 Stunden vor Einschluss 5,2 in der T175 ( $n = 110$ ) und 5,3 in der C100 ( $n = 111$ ) Studiengruppe. Die mediane Durchfalldauer bis zum Einschluss betrug in den jeweiligen Studiengruppen 32,6 bzw. 31,3 Stunden.

Die Tabelle auf Seite 3 zeigt die mittlere Anzahl der nicht-festen Stühle (NFS, primärer Endpunkt) und die mediane Durchfalldauer (DD) vom Einschluss bis zur Genesung für jede Studie und Studienarm.

Siehe Tabelle auf Seite 3

An den 2 klinischen Studien wurde eine Meta-Analyse durchgeführt: Von der beobachteten mittleren Baseline-Anzahl von nicht-

Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	häufig	Kopfschmerz
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b> (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)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	nicht bekannt	Anaphylaktischer Schock

## TIORFAN 175 mg Filmtabletten

	Studie P05-12		Studie P04-02	
	Mittelwert NFS	Mediane DD (Stunden)	Mittelwert NFS	Mediane DD (Stunden)
C100	6	33	6,2	17,5
T175	4	24	4	13,7

festen Stühlen (NFS) in den letzten 24 Stunden vor Einschluss mit 5,96 betrogen die beobachteten mittleren NFS vom Einschluss bis zur Genesung 4 bei mit T175 ( $n_{\text{total}} = 227$ ) behandelten Patienten und 6 bei mit C100 ( $n_{\text{total}} = 229$ ) behandelten Patienten (Differenz = 2,0 [p25–p75: -3,21, -0,78] ( $P < 0,001$ )). Die mediane Durchfalldauer vom Einschluss bis zur Genesung betrug jeweils 20 h (T175) bzw. 26 h [C100], (Hazard Ratio T175/C100 war 0,73 [KI 95 %: 0,60–0,88],  $p = 0,001$ ). Demzufolge heilte die Diarrhoe bei mit T175 behandelten Patienten im Vergleich zu mit C100 behandelten Patienten schneller ab.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Gabe wird Racecadotril schnell resorbiert. Die Steady-State-Exposition ist vergleichbar mit der Exposition nach einer 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  $^{14}\text{C}$ -markiertem Racecadotril bei gesunden Freiwilligen, wurde im Plasma eine mehr als 200fach höhere Konzentration von Racecadotril als in Blutzellen und eine 3-fach höhere Konzentration als im gesamten Blut gemessen. Der Wirkstoff wird 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 wird. 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 pharmakologischen Eigenschaften von Racecadotril sind bei wiederholte Dosen oder Verabreichung an ältere Personen nicht verändert. Die Dauer und das Ausmaß der Wirkung 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.

### Biotransformation

Die Halbwertszeit von Racecadotril, gemessen über die 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 Sulfoxide von S-methylthiorphan, S-Methyl-Thiorphan, 2-Methansulfinylmethyl Propionsäure und 2-Methylsulfonylmethyl Propionsäure identifiziert wurden. Die Menge dieser gebildeten Meta-

boliten übersteigt jeweils 10 % der systemischen Exposition des Ausgangswirkstoffs. Weitere unbedeutende Metabolite 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 Hauptmetabolite 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 Hauptmetabolite 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, Nifluminsäure, 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  $T_{\text{max}}$  und  $T_{1/2}$  und geringere  $C_{\text{max}}$  (-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  $C_{\text{max}}$  (-49 %) und größere AUC-Werte (+ 16 %) und  $T_{1/2}$ , im Vergleich zu gesunden Probanden (Kreatinin-Clearance > 70 ml / min).

Die pharmakokinetischen Kennzahlen bei pädiatrischen Patienten sind den Kennzahlen bei Erwachsenen ähnlich.  $C_{\text{max}}$  wird hier nach 2 Stunden 30 Minuten erreicht. Nach Verabreichung einer Mehrfachdosis – jeweils alle 8 Stunden über 7 Tage – wurde keine Kumulation beobachtet.

### Elimination

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur chronischen 4-Wochen-Toxizität bei Affen und Hunden, die für die Dauer der Behandlung beim Menschen relevant sind, zeigten keine größeren Auswirkungen bei Dosen bis zu 1250 mg/kg/Tag und 200 mg/kg, was einem Sicherheitsabstand von 625 bzw. 62 (vs. Mensch) entspricht.

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 reduzierten Antikörper-Reaktionen auf eine Impfung und keine Infektionen/ 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.

Andere präklinische Effekte (z. B. schwere aplastische Anämie, erhöhte Diurese, Ketonurie, Durchfall) wurden nur bei Expositionen beobachtet, die als signifikant höher als die maximale menschliche Exposition angesehen werden. Deren klinische Relevanz ist unbekannt.

Andere Studien zur pharmakologischen Sicherheit wiesen keine schädlichen Auswirkungen von Racecadotril auf das zentrale Nervensystem, das Herz-Kreislauf-System und die Atemfunktion auf.

Bei Tieren verstärkt Racecadotril die Wirkung von Butylhyoscin auf die Darmpassage und die antikonvulsive Wirkung von Phenytoin.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
Carmellose-Calcium  
Hyprolose  
Mikrokristalline Cellulose  
Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

#### Filmüberzug

OPADRY white [Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macroglol 3350, Talkum]

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3, 6 oder 12 Filmtabletten in PVC-PVDCI Aluminium Blisterpackung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

# TIORFAN 175 mg Filmtabletten

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

BIOPROJET PHARMA  
9, rue rameau  
75002 Paris  
Frankreich

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2201402.00.00

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

29.05.2019

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

