

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hidrasec 30 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Beutel enthält 30 mg Racecadotril.

Sonstiger Bestandteil 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 die Behandlung der Grunderkrankung nicht möglich ist.

Wenn die Behandlung der Grunderkrankung möglich ist, kann Racecadotril als Begleitmedikation angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Hidrasec 30 mg ist geeignet für Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 13 kg.

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

Kinder von 13 kg bis 27 kg: 1 Beutel zu 30 mg 3mal täglich

Kinder über 27 kg: 2 Beutel zu 30 mg 3mal 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.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung bei Säuglingen unter 3 Monaten liegen keine klinischen Studien vor.

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.

Da Hidrasec 30 mg Saccharose enthält, ist es kontraindiziert bei Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rehydratation (einschließlich Erbrechen und Durchfall)

Die Einnahme von Hidrasec 30 mg ändert nicht die üblichen Rehydratationsmaßnahmen. Rehydratation ist äußerst wichtig im Management der akuten Diarrhoe bei Säuglingen.

Der Rehydratationsbedarf und die Verabreichungsart sollten dem Alter und Gewicht des Patienten sowie dem Stadium und Ausprägungsgrad des Befindens angepasst werden, insbesondere im Fall von schwerwiegender und länger anhaltender Diarrhoe mit signifikantem Erbrechen oder Appetitlosigkeit.

Bei schweren oder länger anhaltenden Durchfällen mit starkem 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-assoziierten Diarrhoe wurde Racecadotril nicht geprüft. Daher soll Racecadotril unter diesen Bedingungen nicht angewendet werden.

Bei chronischer Diarrhoe wurde das Arzneimittel nicht ausreichend geprüft.

Überempfindlichkeit:

Unter Anwendung von Hidrasec wurde von Hautreaktionen berichtet. In den meisten Fällen sind diese mild ausgeprägt und bedürfen keiner Behandlung. In einigen Fällen können diese jedoch schwerwiegend bis lebensbedrohlich sein. Ein Zusammenhang mit Racecadotril kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Daher ist die Behandlung mit Hidrasec bei Auftreten von schweren Hautreaktionen sofort zu beenden.

Angioödem:

Angioödeme des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen und der Schleimhäute können während der Behandlung mit Racecadotril auftreten.

Diese Angioödeme können allergisch sein (Mastzellmediator-vermitteltes Angioödem) oder nicht allergisch sein (Bradykinin-vermitteltes Angioödem).

Die gleichzeitige Einnahme von Racecadotril und Arzneimitteln, die die Konzentration von

Bradykinin erhöhen, insbesondere Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer) erhöht das Risiko eines Bradykinin-induzierten Angioödems (siehe Abschnitt 4.5).

Daher ist vor Beginn der Behandlung mit Racecadotril bei Patienten, die ACE-Hemmer einnehmen, eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Bei einer Obstruktion der oberen Atemwege muss, unabhängig von der Ursache des Angioödems, umgehend eine Notfalltherapie eingeleitet werden, da dieser Zustand tödlich enden kann.

Wenn ein Angioödem auftritt, muss Racecadotril abgesetzt und der Patient unter strenger ärztlicher Aufsicht gestellt werden, bis die Symptome vollständig und nachhaltig abgeklungen sind. Die Therapie mit Racecadotril darf 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.

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion:

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:

Bei Patienten mit Diabetes sollte berücksichtigt werden, dass jeder Beutel 2,899 g Saccharose enthält.

Wenn mit einer Tagesdosis an Hidrasec 30 mg die Menge von 5 g Saccharose (Glucose- und Fructosequelle) überschritten wird, muss dies bei der täglichen Zuckerzufuhr berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bradykinin-vermitteltes Angioödem

Bestimmte Arzneimittel oder Arzneimittelklassen können eine vaskuläre Reaktion wie ein Angioödem im Gesicht und am Hals hervorrufen, die auf die Hemmung des Bradykinin-Abbaus zurückzuführen ist. ACE-Hemmer und in geringerem Maße Angiotensin-II-Antagonisten, Immunsuppressiva gegen mTOR-Inhibitoren (Zielmolekül von Rapamycin in Säugetieren), Antidiabetika der Gliptin-Klasse, Racecadotril, Estramustin, Sacubitril und rekombinante Alteplase verursachen dies am häufigsten.

Die gleichzeitige Anwendung von Racecadotril und anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie Bradykinin-vermittelte Angioödeme verursachen, kann das Risiko eines Angioödems erhöhen und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität:

Fertilitätsstudien mit Racecadotril, durchgeführt an Ratten, zeigten keine Auswirkung auf die Fertilität.

Schwangerschaft:

Bisher liegen keine ausreichenden Daten mit der Anwendung von Racecadotril bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, Fertilität, embryo- fetale Entwicklung, Entbindung oder frühkindliche Entwicklung. Da jedoch keine spezifischen klinischen Studien verfügbar sind, sollte Hidrasec 30 mg bei Schwangeren nicht angewendet werden.

Stillzeit:

Aufgrund fehlender Daten zum Übertritt von Racecadotril in die Muttermilch darf Hidrasec 30 mg bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

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

Aus klinischen Studien liegen Daten von 860 pädiatrischen Patienten mit akuter Diarrhoe vor, die mit Racecadotril behandelt wurden und von 411 aus der Placebo-Gruppe.

Die folgenden Nebenwirkungen traten unter Racecadotril häufiger auf als unter Placebo oder wurden nach Markteinführung berichtet. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt.

sehr häufig ($\geq 1/10$)
häufig ($\geq 1/100, < 1/10$),
gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$),
selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$),
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).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Gelegentlich: Tonsillitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (siehe Abschnitt 4.4):

Gelegentlich: Hautausschlag, Erythem

Nicht bekannt: Erythema multiforme, Schwellung der Zunge, Schwellung des Gesichts,

Schwellung der Lippen, Schwellung der Augenlider, Angioödem, Urticaria, 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Bei Erwachsenen hatten Einmalgaben von über 2 g (entsprechend einer 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. Dieser ist ein Inhibitor der Enkephalinase, einer Zellmembran-Peptidase, die in verschiedenen Geweben, insbesondere im Dünndarmepithel lokalisiert ist. Dieses Enzym trägt sowohl zur Hydrolyse exogener Peptide als auch zum Abbau endogener Peptide wie den Enkephalinen bei. Daher schützt Racecadotril die Enkephaline vor enzymatischem Abbau, wodurch sich ihre Wirkung an enkephalineren Synapsen im Dünndarm verlängert, und somit die Hypersekretion reduziert wird.

Racecadotril wirkt ausschließlich im Darm antisekretorisch. Es verringert die durch Choleratoxine oder Entzündung 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. 46 %. Die Dauer der Durchfallerkrankung und der Bedarf einer Rehydratation wurden ebenfalls signifikant reduziert.

Eine Metaanalyse (9 randomisierte klinische Studien mit Racecadotril versus Placebo zusätzlich zu einer oralen Rehydratationslösung) erfasste individuelle Patientendaten von 1.384 Jungen und Mädchen mit akuter Diarrhoe unterschiedlicher Schweregrade, die entweder stationär oder ambulant behandelt wurden. Das Alter lag im Mittel bei 12 Monaten (Interquartilsabstand: 6 bis 39 Monate). 714 Patienten waren <1 Jahr und 670 Patienten waren ≥1 Jahr alt. Das Gewicht lag bei allen Studien durchwegs im Mittel zwischen 7,4 kg bis 12,2 kg. Die gesamte mittlere Durchfallsdauer nach Einschluss in die Studie lag bei 2,81 Tagen unter Placebo und bei 1,75 Tagen unter Racecadotril. Der Anteil an wieder hergestellten Patienten war in der Racecadotril-Gruppe höher im Vergleich zu Placebo [Hazard Ratio (HR): 2,04; 95 %CI: 1,85 bis 2,32; p <0,001; Cox-Modell]. Die Ergebnisse waren sehr ähnlich bei Babies (<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). In Studien im stationären Bereich (n=637 Patienten) war das Verhältnis der mittleren Stuhlabgänge von Racecadotril/Placebo 0,59 (95 %CI: 0,51 bis 0,74); p <0,001). In Studien im ambulanten Bereich (n=695 Patienten) war das Verhältnis der mittleren Anzahl an diarrhoischen Stühlen von Racecadotril/Placebo 0,63 (95 %CI: 0,47 bis 0,85); p <0,001).

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

Eine randomisierte cross-over Studie demonstrierte, dass Racecadotril 100 mg Kapseln im therapeutischen Dosisbereich (1 Kapsel) oder im Hochdosisbereich (4 Kapseln) bei 56 gesunden Probanden keine QT/QTc Verlängerung bewirkte (gegenüber Moxifloxacin, als positive Kontrolle).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Racecadotril schnell resorbiert.

Im *Steady-State* ist die Exposition vergleichbar mit der Exposition nach einer Einzelgabe.

Verteilung

Nach oral verabreichtem C¹⁴-markiertem Racecadotril an gesunde Probanden, war die Racecadotril Konzentration im Plasma mehr als 200mal höher, als in Blutzellen und 3mal höher als im gesamten Blut. Somit kommt es zu keiner signifikanten Bindung des Wirkstoffes an Blutzellen.

Die Radiocarbon-Verteilung in anderen Körpergeweben war moderat, wie sich an einem nur schwach wahrnehmbaren Verteilungsvolumen im Plasma von 66,4 kg zeigte.

90 % des aktiven Metaboliten von Racecadotril, (Thiorphan = (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptomethyl)-3-phenylpropyl)glycin), liegt an Plasmaproteine (hauptsächlich Albumin) gebunden vor.

Dauer und Ausmaß der Racecadotril-Wirkung sind dosisabhängig. Die maximale Hemmung der Plasma-Enkephalinase wird ca. 2 Stunden nach Einnahme erreicht und entspricht einer Inhibition von 90 % bei einer Dosis von 1,5 mg/kg. Die Dauer der Plasma-Enkephalinase-Hemmung beträgt ca. 8 Stunden.

Biotransformation

Die Halbwertszeit, gemessen als Plasma-Enkephalinase-Inhibition, beträgt ca. 3 Stunden.

Racecadotril wird schnell zum aktiven Metaboliten Thiorphan (RS)-N-(1-oxo-2-

(mercaptomethyl)-3-phenylpropyl)glycin hydrolisiert, der wiederum zu inaktiven Metaboliten, wie Sulfoxide von S-methylthiorphan, S-methylthiorphan, 2-methansulfinylmethyl Propansäure und 2-methylsulfanylmethyl Propansäure transformiert wird, welche zu mehr als 10 % aus der systemisch verabreichten Ausgangssubstanz gebildet werden.

Weitere unbedeutende Metabolite wurden auch im Urin und Faeces entdeckt und quantifiziert.

In vitro Daten zeigten, dass Racecadotril/Thiorphan und die vier wichtigsten inaktiven Metaboliten die bedeutendsten CYP Isoformen 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 und 2C19 in keinem klinisch relevanten Ausmaß hemmen.

In vitro Daten zeigten, dass Racecadotril/Thiorphan und die vier wichtigsten inaktiven Metaboliten die CYP Isoformen (3A-Familie, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, 1A-Familie, 2E1) und UGTs konjugierende Enzyme in keinem klinisch relevanten Ausmaß induzieren. Pharmakokinetische Eigenschaften sind bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit jenen bei Erwachsenen. Nach Einnahme wird die C_{max} nach 2 Stunden 30 min erreicht. Nach wiederholter Einnahme alle 8 Stunden über 7 Tage lang kommt es zu keiner Akkumulation.

Elimination

Die Elimination von Racecadotril erfolgt in Form aktiver und inaktiver Metabolite, hauptsächlich renal (81,4 %), zu einem wesentlich geringeren Ausmaß über den Stuhl (ca. 8 %). Die Ausscheidung über die Lunge ist nicht signifikant (weniger als 1 % der Dosis).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizitätsstudien über 4 Wochen an Affen und Hunden, die aussagekräftig für die Behandlungsdauer beim Menschen waren, zeigten keinen Effekt in Dosierungen bis zu 1.250 mg/kg/Tag und 200 mg/kg, was einem Sicherheitsspielraum von 625 und 62 im Vergleich zu humantherapeutischen Dosen darstellt. Racecadotril war bei Mäusen, die Racecadotril bis zu 1 Monat lang erhielten, nicht immunotoxisch.

Eine längere Exposition (1 Jahr) bei Affen, zeigten generalisierte Infektionen und reduzierte Antikörperreaktionen nach Impfung mit einer Dosis von 500 mg/kg/Tag und keine Infektion/Immunschwäche bei 120 mg/kg/Tag. In ähnlicher Weise waren bei Hunden, die 200 mg/kg/Tag über 26 Wochen erhielten, einige Infektions-/Immunparameter beeinträchtigt. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen). In Standard *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen wurden keine mutagenen oder klastogenen Effekte von Racecadotril gefunden.

Karzinogenitätstests wurden mit Racecadotril nicht durchgeführt, da dieses Arzneimittel nur zur Kurzzeit-Behandlung verschrieben wird.

Reproduktionstoxikologische Studien (Fertilität und frühe Embryonalentwicklung, prenatale und postnatale Entwicklung einschließlich mütterlicher Funktionen, embryofetale Entwicklungsstudien) zeigten keine speziellen Auswirkungen von Racecadotril.

Eine Toxizitätsstudie an jungen Ratten hat bei Dosierung bis zu 160 mg/kg/Tag, was dem 35-fachen der üblichen Kinderdosierung (4,5 mg/kg/Tag) entspricht, keine signifikanten Auswirkungen von Racecadotril gezeigt.

Trotz der bei Kindern unter 1 Jahr noch nicht ausgereiften Nierenfunktion, sind in dieser Altersgruppe keine höheren Belastungen zu erwarten.

Andere präklinische Effekte (z. B. schwere, höchstwahrscheinlich aplastische Anämie, verstärkte Diurese, Ketonurie, Diarrhoe) wurden nur nach Expositionen beobachtet, die

ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt.

Andere pharmakologische Studien zur Sicherheit ließen keine Anzeichen für schädliche Wirkungen von Racecadotril auf das zentrale Nervensystem, kardiovaskuläre und respiratorische Funktionen erkennen.

Bei Tieren bewirkte Racecadotril eine Verstärkung des Effektes von Butylhyoscin auf die Darmpassage und eine Verstärkung des antikonvulsiven Effektes von Phenytoin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid, Polyacrylat-Dispersion 30 %, Aprikosenaroma.

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

Thermoversiegelter Beutel aus Papier-Aluminium-Polyethylen-Verbundmaterial. Packungen mit 10, 16, 20, 30, 50 und 100 Beutel (Klinikpackung).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-30819

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Oktober 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. Jänner 2016

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

Rezeptpflicht / Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.