

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hidrasec 100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 100 mg Racecadotril.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Kapsel enthält 41 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Elfenbeinfarbene Kapseln (Kapselgröße 2), die ein weißes Pulver mit schwefeligem Geruch enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hidrasec ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung des akuten Durchfalls bei Erwachsenen, 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

Ausschließlich für Erwachsene:

Initial eine Hartkapsel ungeachtet der Tageszeit. Danach eine Hartkapsel 3mal 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).

Bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz wird zu besonderer Vorsicht geraten.

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 Durchfall)

Die Anwendung von Racecadotril ändert 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 Diarrhoe wurde Racecadotril nicht geprüft. Daher soll 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.

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 strenge ärztliche 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:

Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion vor. Bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 5.2).

Sonstige Bestandteile:

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

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, embryofetale Entwicklung, Entbindung oder frühkindliche Entwicklung. Da jedoch keine spezifischen klinischen Studien verfügbar sind, sollte Racecadotril bei schwangeren Frauen nicht angewendet werden.

Stillzeit:

Aufgrund fehlender Daten zum Übertritt von Racecadotril in die Muttermilch sollte das Arzneimittel nicht bei stillenden Frauen angewendet werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Aus klinischen Studien zur Behandlung von akuter Diarrhoe liegen Daten von 2.193 erwachsenen Patienten vor, die mit Racecadotril behandelt wurden und von 282 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 (≥1/10)
häufig (≥1/100, <1/10),
gelegentlich (≥1/1.000, <1/100),
selten (≥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).

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen

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, 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 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

Gewebe, 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 ihrer 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.

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.

Die Bioverfügbarkeit von Racecadotril wird nicht verändert durch Nahrung, aber die Spitzenaktivität ist um ungefähr 1,5 Stunden verzögert.

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 75 % bei einer Dosis von 100 mg. Die Dauer der Plasma-Enkephalinase-Hemmung beträgt ca. 8 Stunden bei einer Dosis von 100 mg.

Biotransformation

Die Halbwertszeit von Racecadotril, 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 hydrolysiert, der wiederum zu inaktiven Metaboliten, wie Sulfoxide von S-methylthiorphan, S-methylthiorphan, 2-methansulfinylmethyl Propansäure und 2-methylsulfinylmethyl 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.

Die wiederholte Anwendung von Racecadotril verursacht keine Akkumulation im Körper.

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.

Racecadotril verändert nicht die Proteinbindung von Wirkstoffen mit starker Proteinbindung wie Tolbutamid, Warfarin, Niflumet, Digoxin oder Phenytoin.

Bei Patienten mit Leberversagen (Zirrhose Grad B der Child-Pugh-Klassifikation) zeigte das kinetische Profil des aktiven Metaboliten von Racecadotril ähnliche T_{max} und $T_{1/2}$ und geringere C_{max} (-65 %) und AUC (-29 %) im Vergleich zu gesunden Probanden.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance 11-39 ml/min) zeigte das kinetische Profil des aktiven Metaboliten von Racecadotril kleinere C_{max} (-49 %) und größere AUC (+16 %) und $T_{1/2}$ im Vergleich zu gesunden Probanden (Creatinin-Clearance >70 ml/min).

Pharmakokinetischen Eigenschaften sind bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit jenen bei Erwachsenen. Nach Einnahme wird die C_{max} nach 2 Stunden 30 min erreicht. Wiederholte Einnahme alle 8 Stunden über 7 Tage lang bewirkt keine Akkumulation.

Elimination

Die Elimination von Racecadotril erfolgt in Form aktiver und inaktiver Metaboliten, 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, pränatale und postnatale Entwicklung einschließlich mütterliche Funktionen, embryofetale Entwicklungsstudien) zeigten keine speziellen Auswirkungen von Racecadotril.

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 Butylhyoscine auf die Darmpassage und eine Verstärkung des antikonvulsiven Effektes von Phenytoin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Lactose-Monohydrat

Vorverkleisterte Maisstärke

Magnesiumstearat

Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid

Kapselhülle:

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Gelbes Eisenoxid (E 172)

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 zu 6, 10, 20; Klinikpackungen zu 100 (5 x 20) Hartkapseln (Bündelpackung) und 500 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmazeutischer Unternehmer:

Bioprojet Europe Ltd.

101 Furry Park road

Killester

Dublin 5

Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER:

1-30820

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.