

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vaprino® Gegen akuten Durchfall
100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 100 mg Racecadotril.

Sonstige Bestandteile: 1 Kapsel enthält 41 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vaprino Gegen akuten Durchfall ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung des akuten Durchfalls bei Erwachsenen über 18 Jahren, sofern eine kausale Therapie nicht möglich ist.

Sollte eine kausale Therapie möglich sein, kann Racecadotril als ergänzende Therapie gegeben werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:

Am 1. Behandlungstag:

Zu Beginn **2 Kapseln** auf einmal **unabhängig** von der Tageszeit, vor den übrigen Hauptmahlzeiten jeweils 1 Kapsel (insgesamt maximal 4 Kapseln).

Ab dem 2. Behandlungstag:

1 Kapsel 3-mal täglich vor den Hauptmahlzeiten. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange der Stuhl ungeformt ist. Die Behandlungsdauer sollte jedoch 3 Tage nicht überschreiten.

Eine Langzeitbehandlung mit Racecadotril wird nicht empfohlen.

Kinder: Für Säuglinge, Kinder und Jugendliche stehen spezielle Formulierungen des Wirkstoffes Racecadotril zur Verfügung.

Vaprino Gegen akuten Durchfall 100 mg Hartkapseln sind für Säuglinge, Kinder und Jugendliche wegen des hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet. Für die jeweiligen Altersgruppen stehen geeignete andere Darreichungsformen des Wirkstoffes zur Verfügung.

Ältere Patienten: Eine Dosisänderung ist bei älteren Patienten nicht notwendig. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- und Nierenfunktion (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zur oralen Anwendung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Vaprino Gegen akuten Durchfall darf nicht angewendet werden bei Durchfällen, die

mit Fieber und/oder blutigem oder schleimigem (eitrigem) Stuhl einhergehen, da diese auf das Vorliegen invasiver Bakterien oder anderer schwerer Erkrankungen hinweisen. In diesen Fällen sollte ein Arzt aufgesucht werden.

- Vaprino Gegen akuten Durchfall darf nicht angewendet werden bei Durchfällen, die während oder nach der Einnahme von Antibiotika auftreten (pseudomembranöse Colitis).
- Chronische Durchfallerkrankungen dürfen nur nach ärztlicher Verordnung mit Vaprino Gegen akuten Durchfall behandelt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Die Anwendung von Vaprino Gegen akuten Durchfall verändert nicht die üblichen Rehydratationsmaßnahmen.

Bei einem akuten Schub einer Colitis ulcerosa sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Es gibt nur begrenzte Daten bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz. Diese Patienten sollten mit besonderer Vorsicht und nur nach ärztlicher Verordnung behandelt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit anhaltendem Erbrechen ist möglicherweise die Verfügbarkeit des Wirkstoffes reduziert.

Warnhinweis:

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

Unter Anwendung von Vaprino Gegen akuten Durchfall wurden 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 soll bei Auftreten von schweren Hautreaktionen die Behandlung mit Vaprino Gegen akuten Durchfall sofort beendet 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 strenger medizinischer Beobachtung mit geeigneter Überwachung gestellt werden, bis die aufgetretenen Symptome vollständig und anhaltend abgeklungen sind.

Patienten, bei denen in der Vergangenheit bereits Angioödeme ohne Zusammenhang mit einer Therapie mit Racecadotril aufgetreten sind, können ein erhöhtes Risiko haben, dass sich Angioödeme bilden.

treten sind, können ein erhöhtes Risiko haben, dass sich Angioödeme bilden.

Die gleichzeitige Einnahme von Racecadotril und ACE-Hemmern kann das Risiko zur Bildung von Angioödemem erhöhen. Deshalb ist es notwendig, dass eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung vorgenommen wird, bevor eine Behandlung mit Racecadotril in Patienten, die ACE-Hemmer einnehmen, begonnen wird (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

ACE-Hemmer (z.B. Captopril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril, Ramipril) sind dafür bekannt, Angioödeme zu verursachen. Dieses Risiko könnte erhöht sein bei gleichzeitiger Anwendung von Vaprino Gegen akuten Durchfall.

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 gibt keine adäquaten Daten über die Anwendung von Racecadotril bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen auf Schwangerschaft, Fertilität, embryo - fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Kapitel 5.3). Da jedoch keine spezifischen klinischen Studien verfügbar sind, sollte Vaprino Gegen akuten Durchfall bei Schwangeren nicht angewendet werden.

Stillzeit

Aufgrund fehlender Information bezüglich der Sekretion von Racecadotril in die Muttermilch sollte dieses Medikament in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Mit Racecadotril durchgeführte Fertilitätsstudien an Ratten zeigten keine Auswirkungen auf die Fertilität.

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

Vaprino Gegen akuten Durchfall hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Es liegen Daten aus klinischen Studien zur Behandlung von akuter Diarrhoe vor, in welchen 2.193 erwachsene Patienten mit Racecadotril und 282 Patienten mit Placebo behandelt wurden.

Die folgenden, unten aufgelisteten Nebenwirkungen sind nach Anwendung von Racecadotril öfter aufgetreten als nach Placebo oder sind nach dem Inverkehrbringen berichtet worden. Bei den Nebenwirkungshäufigkeiten werden folgende Häufigkeitskategorien zugrunde gelegt:

sehr häufig	≥ 1/10
häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
gelegentlich	≥ 1/1000 bis < 1/100
selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1000
sehr selten	< 1/10.000
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, Erythem
Häufigkeit

nicht bekannt: Erythema multiforme, Zungenödem, Gesichtsoedem, Lippenödem, Augenlidödem, Angioödem, Urtikaria, Erythema nodosum, papulöser Hautausschlag, Prurigo, Pruritus, toxisches Exanthem

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

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 dem aktiven Metaboliten Thiorphan 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. Racecadotril schützt die Enkephaline vor enzymatischem Abbau (der bei akutem Durchfall verstärkt ist), wodurch ihre Wirkung an den enkephalinen Synapsen im Dünndarm verlängert und damit die Hypersekretion verringert wird, ohne dass die basale Sekretion beeinflusst wird.

Racecadotril wirkt ausschließlich im Darm antisekretorisch. Es verringert die durch Cholera-toxine oder Entzündung induzierte intestinale Hypersekretion von Wasser und Elektrolyten und hat keinen Effekt auf die

basale Sekretion. Racecadotril übt eine schnelle antidiarrhoische Wirkung aus, ohne den intestinalen Transit zu verändern (Wirkung der Enkephaline auf Delta-Opioidrezeptoren).

Racecadotril bewirkt kein geblähtes Abdomen mit erhöhter Bauchdeckenspannung. Im Verlauf der klinischen Untersuchungen war das Auftreten einer sekundären Obstipation unter Racecadotril vergleichbar mit Placebo. Bei oraler Anwendung ist die Aktivität von Racecadotril ausschließlich peripher, ohne Auswirkungen auf das Zentralnervensystem.

In randomisierten doppelblinden Vergleichsstudien konnte gleiche Wirksamkeit hinsichtlich Wirkeintritt, Reduktion der Stuhlfrequenz und Durchfalldauer für die Behandlung des akuten Durchfalls mit dem Sekretionshemmer Racecadotril im Vergleich zu dem Motilitätshemmer Loperamid gezeigt werden.

Eine randomisierte Crossover-Studie zeigte, dass Racecadotril 100 mg Kapseln (Vapri[®] Gegen akuten Durchfall) in therapeutischen Dosen (1 Kapsel) oder supratherapeutischen Dosen (4 Kapseln) bei 56 gesunden Probanden keine QT/QTc-Verlängerung induzierten (im Gegensatz zu Moxifloxacin, das als positive Kontrolle eingesetzt wurde).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach oraler Gabe wird Racecadotril schnell resorbiert.

Die Bioverfügbarkeit von Racecadotril wird durch Nahrung nicht verändert, aber das Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ist um ungefähr 1½ Stunden verzögert.

Verteilung:

Nach oraler Gabe von C₁₄-markiertem Racecadotril bei gesunden Probanden, war die Racecadotril-Konzentration im Plasma mehr als 200-fach höher als in Blutzellen und im Plasma 3-fach höher als im gesamten Blut. Somit hat der Wirkstoff nicht in signifikantem Umfang an Blutzellen gebunden. Die Radiocarbonverteilung in anderen Körpergeweben war moderat, wie es das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen im Plasma von 66,4 kg andeutet.

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

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Racecadotril werden durch eine wiederholte Anwendung nicht verändert.

Biotransformation:

Die Halbwertszeit von Racecadotril, gemessen als Plasma-Enkephalinase-Hemmung, 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 transformiert wird, identifiziert als S-Methylthiorphan-Sulfoxid, S-Methylthiorphan, 2-Methansulfinylmethylpropionsäure und

2-Methylsulfinylmethylpropionsäure. Die Menge dieser gebildeten Metabolite übersteigt jeweils 10 % der systemischen Exposition des Ausgangsstoffes. Zusätzliche unbedeutendere Metabolite wurden im Urin und Faeces ebenfalls detektiert und quantifiziert.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge:

Dauer und Ausmaß der Racecadotril-Wirkung sind dosisabhängig. Die Plasma-Enkephalinase wird signifikant innerhalb der ersten 30 Minuten inhibiert. 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. Bei dieser Dosis beträgt die Dauer der Plasma-Enkephalinase-Hemmung ca. 8 Stunden.

Die wiederholte Anwendung von Racecadotril verursacht keine Akkumulation im Körper.

In-Vitro Daten zeigen, dass Racecadotril/Thiorphan und die vier inaktiven Hauptmetabolite die bedeutendsten CYP-Enzymisoformentypen 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 und 2C19 nicht in klinisch relevantem Ausmaß inhibieren. In-Vitro-Daten zeigen, dass Racecadotril/Thiorphan und die vier Hauptmetabolite die CYP-Enzymisoformentypen 3A-Familie, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, 1A-Familie, 2E1 und UGT-bindende Enzyme nicht in klinisch relevantem Ausmaß induzieren.

Racecadotril verändert nicht die Proteinbindung von Wirkstoffen mit starker Proteinbindung, wie Tolbutamid, Warfarin, Niflumat, 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 (Kreatinin-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 (Kreatinin-Clearance > 70 ml/min).

In der Kinderpopulation waren die pharmakokinetischen Ergebnisse ähnlich den Ergebnissen der Erwachsenenpopulation. C_{max} wurde nach 2 Stunden und 30 Minuten nach Einnahme erreicht. Nach Mehrfachdosierung alle 8 Stunden für 7 Tage kam es nicht zu einer Akkumulation.

Elimination:

Racecadotril wird in Form aktiver und inaktiver Metabolite eliminiert, hauptsächlich renal (81,4 %) und in einem wesentlich geringeren Ausmaß über den Stuhl (etwa 8 %). Eine signifikante Ausscheidung über die Lunge findet nicht statt (weniger als 1 % der Dosis).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizitätsstudien über 4 Wochen an Affen und Hunden, die für die Behandlungsdauer am Menschen relevant sind, zeigten keine Auswirkungen bei Dosen bis zu 1.250 mg/kg/Tag und 200 mg/

kg/Tag, jeweils entsprechend einer Sicherheitsspanne des 625-fachen und 62-fachen der Dosis beim Menschen. Racecadotril war nicht immunotoxisch bei Mäusen, welchen Racecadotril bis zu 1 Monat gegeben wurde. Die längere Exposition (1 Jahr) in Affen zeigte generalisierte Infektionen und reduzierte Antikörperantworten bei Impfung bei einer Dosis von 500 mg/kg/Tag und keine Infektion und/oder Immunsuppression bei 120 mg/kg/Tag. Gleichermaßen wurden im Hund, der über 26 Wochen 200 mg/kg/Tag erhielt, einige Infektions-/Immunparameter beeinflusst. Die klinische Relevanz ist unbekannt (s. Kapitel 4.8 Nebenwirkungen).

Es wurde kein mutagener oder clastogener Effekt von Racecadotril bei den Standard-in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen gefunden.

Karzinogenitätsuntersuchungen wurden mit Racecadotril nicht durchgeführt, da die Substanz zur Kurzzeitbehandlung eingesetzt wird.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizitätsstudien (Fertilität und frühe Embryonalentwicklungsstudien, pränatale und postnatale Entwicklungsstudien einschließlich mütterlicher Funktion, embryo-fetale Entwicklungsstudien) ergaben keine ungewöhnlichen Effekte 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. Deren klinische Relevanz ist nicht bekannt. Andere sicherheitspharmakologische Studien zeigten keine schädlichen Effekte von Racecadotril auf das zentrale Nervensystem, auf die kardiovaskuläre und respiratorische Funktion.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Magnesiumstearat, pflanzlich (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Hartkapsel

Eisen(III) hydroxid -oxid x H₂O
Titandioxid (E 171)
Gelatine (bovinen Ursprungs)

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

Transparente PVC-PVDC/Aluminium Blister Originalpackung mit 6 und 10 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 56 56 010
Telefax: 0800 56 56 011
E-Mail: medinfo-chc.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

85316.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 20.07.2012

Datum der Erteilung der Verlängerung:
25.05.2018

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt