

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tiorfix Baby 10 mg granulaat voor orale suspensie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk zakje bevat 10 mg racecadotril.

Hulpstof met bekend effect:

Elke zakje bevat 966,5 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat voor orale suspensie.

Wit poeder met een kenmerkende abrikozengeur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Aanvullende symptomatische behandeling van acute diarree bij zuigelingen (ouder dan 3 maanden) en kinderen samen met orale rehydratie en de gebruikelijke ondersteunende maatregelen, als die op zichzelf niet volstaan om de klinische aandoening onder controle te krijgen en wanneer een oorzakelijke behandeling niet mogelijk is.

Als een oorzakelijke behandeling mogelijk is, kan racecadotril toegediend worden als een aanvullende behandeling.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Tiorfix Baby 10 mg wordt oraal toegediend samen met orale rehydratie (zie rubriek 4.4).

Tiorfix Baby is bedoeld voor kinderen < 13 kg.

De aanbevolen dosis hangt af van het lichaamsgewicht: 1,5 mg/kg per dosis (overeenkomend met 1 tot 2 zakjes), driemaal daags op regelmatige tijdstippen.

Bij kinderen minder dan 9 kg: één zakje van 10 mg 3 maal per dag.

Bij kinderen van 9 kg tot 13 kg: twee zakjes van 10 mg 3 maal per dag.

In de klinische studies bij kinderen bedroeg de behandelingsduur 5 dagen. De behandeling moet worden voortgezet tot er twee normale ontlastingen worden waargenomen. De behandeling mag niet langer duren dan 7 dagen.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen klinische proeven die behandeling bij zuigelingen jonger dan 3 maanden ondersteunen.

Er zijn geen studies uitgevoerd bij zuigelingen of kinderen met nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Het granulaat kan worden toegevoegd aan voedsel, gedispergeerd in een glas water of in de zuigfles. Het moet goed worden gemengd en onmiddellijk worden toegediend.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrose-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Rehydratie (inclusief braken en diarree)

De toediening van Tiorfix Baby wijzigt de gebruikelijke rehydratieschema's niet.

Rehydratie is zeer belangrijk bij de behandeling van acute diarree bij jonge kinderen.

De vereiste voor en de wijze van rehydratie dienen te worden aangepast aan de leeftijd en het gewicht van de patiënt en aan de fase en de ernst van de aandoening, vooral in geval van ernstige of langdurige diarree met significant braken of gebrek aan eetlust.

In geval van ernstige of langdurige diarree met veel braken of slechte eetlust moet intraveneuze rehydratie worden overwogen.

De aanwezigheid van bloed of etter in de ontlasting en koorts kan wijzen op invasieve bacteriën als oorzaak van de diarree of op aanwezigheid van een andere ernstige ziekte. Racecadotril werd ook niet getest bij diarree geassocieerd met antibiotica. Daarom mag racecadotril in die omstandigheden niet worden toegediend.

Chronische diarree werd niet voldoende onderzocht met dit product.

Overgevoeligheid

Huidreacties werden gemeld bij gebruik van het product. Deze zijn in de meeste gevallen licht en vereisen geen behandeling; in sommige gevallen kunnen ze echter ernstig en zelfs levensbedreigend zijn. Associatie met racecadotril kan niet volledig worden uitgesloten. Bij ernstige huidreacties moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet.

Angio-oedeem

Angio-oedeem van het gezicht, de ledematen, de lippen en de slijmvliezen kan optreden tijdens de behandeling met racecadotril.

Angio-oedeem kan allergisch (door mestcelmediatoren veroorzaakt angio-oedeem) of niet-allergisch (bradykinine-gemedieerd angio-oedeem) zijn. De combinatie van racecadotril met geneesmiddelen die de concentratie van bradykinine verhogen, in het bijzonder angiotensine-converterende enzymremmers (AEC-remmers), verhoogt het risico op het veroorzaken van bradykinine-gemedieerd angio-oedeem (zie rubriek 4.5). Daarom is een zorgvuldige afweging van risico's en voordelen vereist voordat de behandeling met racecadotril wordt gestart bij patiënten die ACE-remmers gebruiken (zie rubriek 4.5).

In geval van obstructie van de bovenste luchtwegen moet onmiddellijk een noodbehandeling worden toegediend, ongeacht de etiologie van angio-oedeem, aangezien de afloop van deze aandoening fataal kan zijn.

Als angio-oedeem optreedt, dient racecadotril te worden gestaakt en dient de patiënt onder nauwgezet medisch toezicht te staan tot de symptomen volledig en blijvend zijn verdwenen. Racecadotril mag niet opnieuw worden geïntroduceerd.

Ernstige huidreacties (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's)

Ernstige huidreacties (SCAR's), waaronder geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden in verband met de

behandeling met racecadotril gemeld. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en moeten nauwlettend op huidreacties worden gecontroleerd. Als tekenen en symptomen optreden die duiden op DRESS, moet racecadotril onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen. Als de patiënt DRESS heeft ontwikkeld tijdens het gebruik van racecadotril, mag de behandeling met racecadotril bij deze patiënten niet worden hervat.

Nier- en leverinsufficiëntie

Het product mag niet worden toegediend aan kinderen met nier- of leverinsufficiëntie, ongeacht de ernst ervan, bij gebrek aan informatie over deze patiëntengroepen.

Hulpstoffen

Bij diabetespatiënten moet er rekening mee worden gehouden dat elk zakje 0,966 g sucrose bevat. Als de hoeveelheid sucrose (bron van glucose en fructose) aanwezig in de dagelijkse dosis van Tiorfix Baby 10 mg hoger is dan 5 g per dag, moet daar rekening mee worden gehouden bij de berekening van de dagelijkse hoeveelheid suiker.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bradykinine-gemedieerd angio-oedeem

Bepaalde geneesmiddelen of klassen van geneesmiddelen kunnen een vasculaire reactie zoals angio-oedeem van het gezicht en de hals veroorzaken, als gevolg van remming van de bradykinine-afbraak. De meest frequent betrokken geneesmiddelen zijn ACE-remmers, en in mindere mate: angiotensine II-antagonisten, *mammalian target of rapamycin inhibitors* (mTORi) immunosuppressiva, antidiabetica van de gliptineklasse, racecadotril, estramustine, sacubitril en recombinant alteplase. Gelijktijdig gebruik van racecadotril en andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze bradykinine-gemedieerd angio-oedeem kunnen veroorzaken, kan het risico op angio-oedeem verhogen en wordt afgeraden (zie rubriek 4.4).

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Vruchtbaarheidsonderzoek uitgevoerd met racecadotril bij ratten toonden geen impact op de vruchtbaarheid.

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van racecadotril bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, vruchtbaarheid, embryo-foetale ontwikkeling, geboorte/bevalling of postnatale ontwikkeling. Aangezien er echter geen specifieke klinische studies bestaan, mag racecadotril niet worden toegediend aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Bij gebrek aan informatie over de excretie van racecadotril in moedermelk mag dit geneesmiddel niet worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

Racecadotril heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Er zijn gegevens van klinische studies beschikbaar over 860 pediatrische patiënten met acute diarree die werden behandeld met racecadotril en over 411 kinderen behandeld met placebo.

De volgende bijwerkingen zijn vaker opgetreden met racecadotril dan met de placebo of werden gerapporteerd tijdens de postmarketingbewaking. De frequentie van bijwerkingen wordt volgens de volgende conventie gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Ernstige huidreacties (SCAR's), waaronder geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), werden in verband met de behandeling met racecadotril gemeld (zie rubriek 4.4).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	tonsillitis
Huid- en onderhuidaandoeningen (zie rubriek 4.4)	Soms	uitslag, erytheem
	Niet bekend	erythema multiforme, oedeem van de tong, het gezicht, de lippen of het ooglid, angio-oedeem, urticaria, erythema nodosum, papuleuze uitslag, prurigo, pruritus, geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	anafylactische shock

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Overdosering

Er werden geen gevallen van overdosering gerapporteerd. Bij volwassenen werden enkelvoudige dosissen van meer dan 2 g toegediend (equivalent aan 20-maal de therapeutische dosis), zonder schadelijke effecten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere middelen tegen diarree, ATC-code: A07XA04.

Racecadotril is een prodrug die moet worden gehydrolyseerd tot de werkzame metaboliet thiorfan, een remmer van enkefalinase, een celmembraanpeptidase-enzym, dat zich in verschillende weefsels bevindt, vooral het epitheel van de dunne darm. Dit enzym draagt bij tot zowel de hydrolyse van exogene peptiden als de afbraak van endogene peptiden zoals enkefalines.

Racecadotril beschermt enkefalines tegen enzymatische degradatie waardoor hun actie ter hoogte van de enkefalinergische synapsen in de dunne darm wordt verlengd en de hypersecretie vermindert.

Racecadotril is een actieve stof die enkel de darmsecretie remt. Het vermindert de intestinale hypersecretie van water en elektrolyten veroorzaakt door het choleratoxine of ontsteking en heeft geen effecten op de basale secretieactiviteit. Racecadotril heeft een snel effect op de diarree zonder de duur van de darmtransit te wijzigen.

In twee klinische studies bij kinderen verminderde racecadotril het gewicht van de ontlasting gedurende de eerste 48 uur met respectievelijk 40% en 46%. Er werd ook een significante vermindering van de duur van de diarree en van de behoefte aan rehydratie waargenomen.

Een meta-analyse van individuele patiëntengegevens (9 gerandomiseerde klinische studies racecadotril *versus* placebo, naast orale rehydratie-oplossing) verzamelde individuele patiëntengegevens van 1384 jongens en meisjes lijdend aan acute diarree van verscheidene ernst die zowel ambulante als gehospitaliseerd waren. De mediane leeftijd was 12 maanden (interquartiele range: 6 tot 39 maanden). Een totaal van 714 patiënten waren < 1 jaar en 670 patiënten waren ≥ 1 jaar oud. Het gemiddelde gewicht varieerde van 7,4 kg tot 12,2 kg over de studies heen. De globale mediane duur van de diarree na inclusie was 2,81 dagen voor placebo en 1,75 dagen voor racecadotril.

Het percentage herstelde patiënten was hoger in de racecadotrilgroepen in vergelijking met placebo [Hazard Ratio (HR): 2,04; 95% CI: 1,85 tot 2,32; $p < 0,001$; Cox Proportional Hazards Regression]. De resultaten waren zeer vergelijkbaar voor zuigelingen (< 1 jaar) (HR: 2,01; 95% CI: 1,71 tot 2,36; $p < 0,001$) en peuters (> 1 jaar) (HR: 2,16; 95% CI: 1,83 tot 2,57; $p < 0,001$). Voor studies met gehospitaliseerde patiënten ($n = 637$) was de verhouding gemiddelde ontlastings output racecadotril/placebo 0,59 (95% CI: 0,51 tot 0,74); $p < 0,001$). Voor studies met ambulante patiënten ($n = 695$) was de verhouding gemiddeld aantal ontlastingen met diarree racecadotril/placebo 0,63 (95% CI: 0,47 tot 0,85; $p < 0,001$).

Racecadotril veroorzaakt geen uitzetting van het abdomen. Tijdens zijn klinische ontwikkeling veroorzaakte racecadotril secundaire constipatie met dezelfde frequentie als de placebo. Bij toediening via de mond is zijn activiteit louter perifeer, zonder effecten op het centrale zenuwstelsel.

Een gerandomiseerde crossover studie toonde aan dat een 100 mg racecadotril capsule aan therapeutische dosis (1 capsule) of aan suprathérapeutische doses (4 capsules) geen QT/QTc-verlenging induceerde bij 56 gezonde vrijwilligers (in tegenstelling tot moxifloxacin, gebruikt als positieve controle).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt racecadotril snel geabsorbeerd.

De blootstelling bij steady-state is vergelijkbaar met de blootstelling na een enkelvoudige dosis.

Distributie

Na een orale dosis van ^{14}C -gemerkt racecadotril was de gemeten blootstelling in het plasma van veel grotere orde dan in bloedcellen en 3 maal hoger dan in volledig bloed. Bijgevolg bond het geneesmiddel niet in grote mate aan de bloedcellen. De distributie van radioactieve koolstof in andere lichaamsweefsels was matig, zoals aangegeven door het gemiddelde schijnbare distributievolume in plasma van 66,4 kg. Negentig procent van de werkzame metaboliet van racecadotril, thiorfan= (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptomethyl)-3-fenylpropyl)glycine, bindt aan plasmaproteïnen, hoofdzakelijk aan albumine. De duur en de mate van het effect van racecadotril zijn dosisafhankelijk. De tijd tot maximale remming van het plasma-enkefalinase is ongeveer 2 uur en stemt overeen met een remming van 90% met een dosis van 1,5 mg/kg. De duur van de plasma-enkefalinaseremming is ongeveer 8 uur.

Biotransformatie

De halfwaardetijd van racecadotril, gemeten als de plasma-enkefalinaseremming, is ongeveer 3 uur. Racecadotril wordt snel gehydrolyseerd tot thiorfan ((RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptomethyl)-3-fenylpropyl)glycine), de werkzame metaboliet, die zelf wordt omgezet in onwerkzame metabolieten geïdentificeerd als sulfoxide van S-methylthiorfan, S-methylthiorfan, 2-methaansulfinylmethyl-

propionzuur en 2-methaansulfanylmethylpropionzuur. Deze worden allen gevormd aan meer dan 10% van de systemische blootstelling aan het moedergeneesmiddel.

Bijkomende mineure metabolieten worden ook gedetecteerd en gekwantificeerd in de urine en de faeces.

In-vitro-gegevens geven aan dat racecadotril/thiorfan en de vier belangrijkste inactieve metabolieten de belangrijkste isovormen van de CYP-enzymen 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 en 2C19 niet in die mate inhiberen dat het klinisch relevant zou zijn.

In-vitro-gegevens geven aan dat racecadotril/thiorfan en de vier belangrijkste inactieve metabolieten de isovormen van de CYP-enzymen (3A familie, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, 1A familie, 2E1) en de UGT conjugerende enzymen niet in die mate induceren dat het klinisch relevant zou zijn.

In de pediatrie populatie waren de farmacokinetische resultaten vergelijkbaar met deze van de volwassen populatie met het bereiken van de C_{max} 2,5 uur na toediening. Er is geen accumulatie na multiple dosissen toegediend iedere 8 uur gedurende 7 dagen.

Eliminatie

Racecadotril wordt geëlimineerd als werkzame en onwerkzame metabolieten. De eliminatie gebeurt vooral door de nieren (81,4%) en in veel mindere mate met de faeces (ongeveer 8%). De pulmonale route is niet significant (minder dan 1% van de dosis).

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische 4-weken-durende toxiciteitstudies bij apen en honden, relevant voor de behandelingsduur bij de mens, toonden geen effect bij dosissen tot 1250 mg/kg/dag en 200 mg/kg, wat respectievelijk overeenstemt met veiligheidsmarges van 625 en 62 (vs. de mens). Racecadotril was niet immunotoxisch bij muizen die tot een maand racecadotril toegediend kregen.

Apen die langer (1 jaar) werden blootgesteld aan een dosis van 500 mg/kg/dag, vertoonden veralgemeende infecties en een verminderde antistofrespons op vaccinatie en geen infectie/immunodepressie bij 120 mg/kg/dag. Bij de honden die 200 mg/kg/dag kregen gedurende 26 weken waren eveneens een aantal infectie/immuunparameters beïnvloed. De klinische relevantie is niet gekend (zie rubriek 4.8).

Er werden geen mutagene of clastogene effecten gezien in de standaard in-vitro- en in-vivo-testen. Carcinogeniciteitstesten werden niet uitgevoerd met racecadotril aangezien het geneesmiddel bedoeld is voor korte-termijnbehandeling.

Reproductieve en ontwikkelingstoxiciteit (vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling, pre- en postnatale ontwikkeling inclusief maternale functies, embryo-foetale ontwikkelingsstudies) hebben geen speciale effecten van racecadotril blootgelegd.

Een toxiciteitsstudie in jonge ratten heeft geen significante effecten van racecadotril aan het licht gebracht in doses tot 160 mg/kg/dag, wat 35 maal hoger is dan het gebruikelijke pediatrie regime (i.e. 4,5 mg/kg/dag).

Ondanks de immature nierfunctie bij kinderen onder de 1 jaar worden er geen hogere blootstellingswaarden bij deze personen verwacht.

Andere preklinische effecten (bv. ernstige, meest waarschijnlijk aplastische anemie, verhoogde diurese, ketonurie, diarree) werden enkel waargenomen bij een blootstelling die ruim hoger was dan de maximale blootstelling bij de mens. De klinische relevantie is niet gekend.

Andere farmacologische veiligheidsstudies brachten geen schadelijke effecten van racecadotril op het centraal zenuwstelsel, de cardiovasculaire en respiratoire functies aan het licht.

Bij dieren versterkte racecadotril de effecten van butylhyoscine op de darmtransit en op de anti-epileptische effecten van fenytoïne.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Sucrose, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, ethylacrylaat-methylmethacrylaat copolymeer en abrikozenaroma.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Zakjes van gelast papier/aluminium/polyethyleen.

Verpakkingsgrootten met 10, 16, 20, 30, 50 en 100 zakjes (100 zakjes enkel voor hospitaal gebruik).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bioprojet Europe Ltd., 101 Furry Park road, Killester, Dublin-5, Ierland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE400723

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/10/2011

Datum van laatste hernieuwing: 08/04/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 12/2024