

Antrag auf Aufhebung der Verschreibungspflicht für
Racecadotril 100 mg Kapseln gemäß § 48 und § 53 AMG

Sitzung des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht
27. Februar 2012

Externer Sachverständiger: Prof. Dr. Martin Michel

- **Aufhebung der Verschreibungspflicht für Racecadotril 100 mg Hartkapseln**
- **Indikation:** Symptomatische Behandlung der **akuten Diarrhoe** bei **Erwachsenen** (+ 18 Jahre) → Selbstdiagnose leicht möglich, typische OTC-Indikation
- **Anwendungsdauer:** max. 3 Tage → keine Verschleierung schwerer Erkrankungen
- **Dosierungsschema:** 1x 100 mg Kapsel initial + max. 3 Kapseln pro Tag (1+3, 3, 3)
- **Packungsgröße:** max. 10 Kapseln

- verfügbar in F seit 1992 (Rx) → OTC seit 2008
- verfügbar in D seit 2008 (Rx)
- Behandlung von etwa 35,8 Mio. erwachsenen Patienten seit 1992
- in F 1,4 Mio. OTC-Packungen (2008 - Juli 2011) verkauft

- Potenter und spezifischer Enkephalinase-Inhibitor
- Signifikante Reduktion der Durchfalldauer
- Reduktion der Hypersekretion, kein Einfluss auf die basale Sekretion
- keine Motilitätshemmung
- keine zentralen Effekte
- keine Wechselwirkungen (keine CYP-Interaktion, kein P-gp-Substrat)

Vergleich Wirksamkeit und Verträglichkeit Racecadotril - Placebo

- 23 klinische Studien
- 2193 erwachsene Diarrhoepatienten mit Racecadotril, 282 mit Placebo, 721 mit Loperamid behandelt

3 placebokontrollierte, randomisierte Studien mit 100 mg t.i.d. Racecadotril für 3 Tage

Wirksamkeit: Signifikante Reduktion von

- Stuhlgewicht und Stuhlanzahl/Tag
- Dauer der Diarrhoe
- Behandlungsdauer

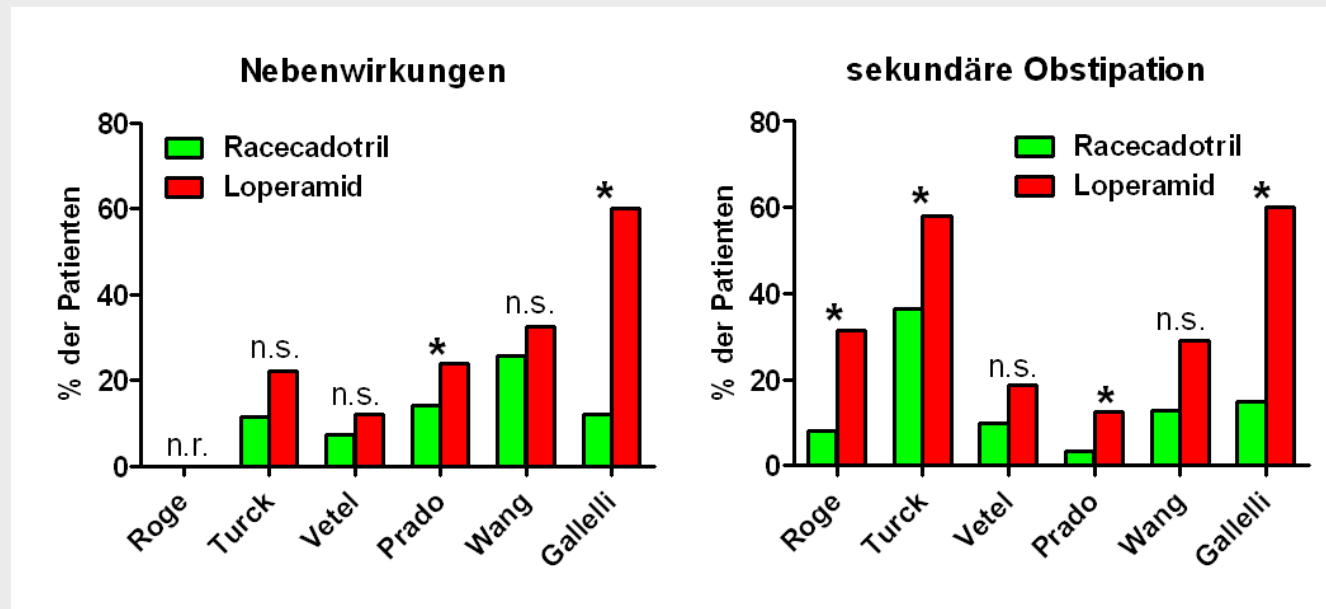
Sicherheit (AE-Inzidenz):

- Placebo 19,4%
- Racecadotril 12,5%

Vergleich Wirksamkeit und Verträglichkeit Racecadotril - Loperamid

6 direkte Vergleichsstudien (61-945 Patienten)

- Wirksamkeit ähnlich oder besser
- Verträglichkeit konsistent besser
- P-gp- oder CYP-Interaktionen existieren bei Loperamid, aber sind bei Racecadotril nicht bekannt.

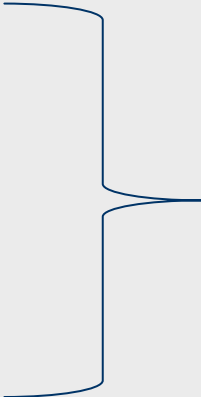


– Meta-Analyse der Studien an Erwachsenen:

Wirksamkeit äquivalent (RR 0,98, CI 0,95-1,02), Auftreten der AEs Obstipation, Bauchschmerzen und Blähungen mit Racecadotril signifikant geringer (RR 0,59, 0,51 bzw. 0,31).

Entlassung aus der Verschreibungspflicht als Beitrag zur Arzneimittelsicherheit für die OTC Indikation akute Diarrhoe

- gleichwertige Wirksamkeit
- bessere Verträglichkeit
- besseres Sicherheitsprofil



Im Vergleich zu Loperamid
(Standard-Therapie in D)

Back-Up

Aufhebung der Verschreibungspflicht für Racecadotril 100 mg Kapseln

Racecadotril 100 mg Hartkapseln zeigen ein vorteilhaftes Risiko-Nutzen-Profil und sind eine sicherere und verträglichere Alternative zu Loperamid bei gleicher Wirksamkeit

„Die meisten Patienten können Antidiarrhoika zur Verbesserung der Symptome sicher einnehmen, doch es ist darauf zu achten, dass Patienten, bei denen ein toxinproduzierendes oder invasives Bakterium vermutet wird, nicht mit motilitätshemmenden Substanzen behandelt werden.“

Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Acute and Chronic Diarrhea: 'a primer an diagnosis and treatment'. <http://www.gimed.info/diarrhea/diarrhea%20workup.htm>

Sicherheitsrelevante Aspekte geg. Loperamid (Standardtherapie in D)

- löst weniger Verstopfung aus
- keine Zurückhaltung durchfallauslösender Krankheitserreger
- weniger Bauchschmerzen und -spannung
- keine Wechselwirkungen (keine CYP-Interaktion, kein P-gp-Substrat)

Racecadotril vs. Loperamid

Racecadotril	Loperamid
Enkephalinase-Inhibitor	Opioid-Rezeptor Agonist
antisekretorisch → Einfluss auf die Hypersekretion, kein Einfluss auf die basale Sekretion	motilitätshemmend
keine Reduktion der intestinalen Motilität keine Verlängerung der intestinalen Transitzeit	Reduktion der intestinalen Motilität Verlängerung der intestinalen Transitzeit
Sekundäre Obstipation = Placebo-Level	CAVE: 1.) Pathogene (Bakterien, Viren) können sich ausbreiten → verstärkte Toxinproduktion + verzögerte Toxinausscheidung → Gefahr einer verlängerten Infektion + toxischem Megakolon 2.) sekundäre Obstipation, Ileus
keine zentralen Effekte	CAVE: Kinder mit unterentwickelter Blut-Hirn-Schranke → Atemdepression
Keine Interaktionen bekannt	P-gp-Substrat , CYP-Interaktionen

Vergleich Wirksamkeit und Verträglichkeit Racecadotril - Loperamid

	Racecadotril	Loperamid
Anzahl an Stühlen bis Recovery (Vetel et al., 1999)	3,5 +/- 0,5	2,9 +/- 0,4
Stuhlgewicht	120 +/-27 g/kg	150+/-39 g/kg
Dauer der Diarrhoe (Vetel et al., 1999)	14,9 +/- 2 h	13,7 +/- 2,2 h
Reduktion abdomineller Schmerzen + Spannung (Prado et al., 2002)	5,4 h	24,4 h
Sekundäre Obstipation (Rogé et al., 1993)	8 %	31%
Nebenwirkungsrate (Vetel et al., 1999)	7,4%	12%
Wechselwirkungen (Fachinformationen Tiorfan® + Imodium®)	Keine bekannt	P-gp-Substrat CYP-Interaktionen

Befürwortung des OTC -Einsatzes von Racecadotril 100 mg Hartkapseln durch:

- Prof. Layer, Dr. Andresen, Israelitisches Krankenhaus Hamburg
- Prof. Tytgat, University of Amsterdam
- Dr. Baumer, Hôpital Saint-Antoine Paris

Weitere Therapien zur Behandlung der akuten Diarrhoe neben Racecadotril

Motilitätshemmer → Loperamid z.B. in Imodium[®]

Tanninhaltige Zubereitungen → Tannacomp[®]

Mikroorganismen, Hefen → Perenterol[®]

Rehydratationstherapie → Oralpaedon[®]

Absorptionsmittel → Medizinische Kohle z.B. in Kohle-Compretten[®]

- Prado D. A Multinational Comparison of Racecadotril and Loperamide in the Treatment of Acute Watery Diarrhoea in Adults. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37 (6): 656-61.
- Vetel JM, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of Racecadotril and Loperamide in Adults with Acute Diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (Suppl 6): 21-26.
- Rogé J, Baumer P, Berard H, Schwartz JC, Lecomte JM. The Enkephalinase Inhibitor, Acetorphan, in Acute Diarrhoea: a Double-Blind Controlled Trial Versus Loperamide. *Scand J Gastroenterol* 1993 ;28 :352-4.
- Wang HH, Shieh MJ, Liao KF. A Blind, Randomized Comparison of Racecadotril and Loperamide for Stopping Acute diarrhoea in Adults. *World J Gastroenterol* 2005;11:1540-3.
- Gallelli L, Colosimo M, Tolotta GA, Falcone D, Luberto L, Curto LS, Rende P, Mazzei F, Marigliano NM, De Sarro G, Cucchiara S. Prospective randomized double-blind trial of racecadotril compared with loperamide in elderly people with gastroenteritis living in nursing homes. *Eur J Clin Pharmacol* (2010) 66:137-144
- Turck D, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in children with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.*, 1999;13 Suppl 6:27-32.