

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imolevia 100 mg cápsulas duras EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada capsula dura contiene 100 mg de racecadotril

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula contiene 100 mg de lactosa monohidrato.  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Cápsulas duras con bandas color melocotón, de tamaño 2 que contiene un granulado de color entre blanco y blanco hueso.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Imolevia está indicado para el tratamiento sintomático de la diarrea aguda en adultos cuando no es posible un tratamiento causal.

Si el tratamiento causal es posible, Imolevia se puede administrar como un tratamiento complementario.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Adultos*

Inicialmente, una cápsula sin importar la hora del día. Posteriormente, una cápsula tres veces al día preferentemente antes de las comidas principales. El tratamiento debe continuar hasta que se produzcan dos deposiciones normales.

Las cápsulas deben tragarse con un vaso de agua.

El tratamiento no debe prolongarse más de 7 días.

No se recomienda un tratamiento a largo plazo con Imolevia.

##### *Poblaciones especiales*

Personas de edad avanzada: No se precisan ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica: No debería utilizarse esta dosis del medicamento.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver sección 5.2.).

## Forma de administración

Vía oral.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### *Precauciones de uso:*

La administración de Imolevia no modifica las pautas habituales de rehidratación.

La presencia de deposiciones con sangre o pus y fiebre puede indicar la presencia de bacterias invasivas como causa de la diarrea, o la existencia de otra enfermedad grave. Por lo tanto, racecadotril no debería administrarse en estos casos.

Este medicamento no ha sido suficientemente estudiado en la diarrea crónica. Igualmente, racecadotril no ha sido estudiado en la diarrea causada por antibióticos.

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal o hepática es limitada. Estos pacientes deben tratarse con precaución (ver sección 5.2).

Es posible que la disponibilidad se reduzca en pacientes con vómitos prolongados.

#### *Advertencias sobre excipientes:*

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Hasta el momento, no se han descrito interacciones con otros medicamentos en humanos.

En humanos, el tratamiento concomitante con racecadotril y loperamida o nifuroxazida no modifica la cinética de racecadotril.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay datos relativos al uso de racecadotril en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto a la gestación, la fertilidad, el desarrollo embrionario, el parto o el desarrollo postnatal. Sin embargo, en ausencia de estudios clínicos específicos, Imolevia no debe administrarse a mujeres embarazadas.

#### Lactancia

Debido a la falta de datos sobre el paso de racecadotril a la leche materna, este medicamento no debe administrarse a mujeres durante el periodo de lactancia.

#### Fertilidad

Los estudios de fertilidad realizados en ratas con racecadotril no mostraron efectos en la fertilidad.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de racecadotril sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### 4.8 Reacciones adversas

Se dispone de datos de estudios clínicos en 2193 pacientes adultos con diarrea aguda tratados con racecadotril y 282 tratados con placebo.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación han ocurrido con mayor frecuencia con racecadotril que con placebo o bien han sido notificadas durante la vigilancia post-comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas se define usando la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10.000$ ), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

##### Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefaleas.

##### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción, eritema.

Frecuencia desconocida: eritema multiforme, edema de lengua, edema de cara, edema de labios, edema de párpados, angioedema, urticaria, eritema nodoso, erupción papular, prurigo, prurito, erupción tóxica de la piel.

##### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### 4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Se han administrado en adultos dosis superiores a 2 g en una sola toma, el equivalente a 20 veces la dosis terapéutica, sin que se hayan observado efectos nocivos.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidiarreicos. Código ATC: A07XA04.

racecadotril es un pro-fármaco que necesita hidrolizarse a su metabolito activo tiorfano, el cual es un inhibidor de la encefalinasa, peptidasa de la membrana celular presente en varios tejidos, de forma notable en el epitelio del intestino delgado. Esta enzima contribuye tanto a la hidrólisis de los péptidos exógenos como a la degradación de los péptidos endógenos tales como las encefalinas. Racecadotril protege a las encefalinas de la degradación enzimática prolongando su acción en las sinapsis encefalinérgicas del intestino delgado y reduciendo la hipersecreción.

racecadotril es un antisecretor intestinal puro. Disminuye la hipersecreción intestinal de agua y electrolitos inducida por la toxina del cólera o la inflamación y no tiene efectos sobre la secreción basal. Racecadotril ejerce una actividad antidiarreica rápida, sin modificar el tiempo del tránsito intestinal.

Racecadotril no provoca distensión abdominal. Durante su desarrollo clínico, racecadotril produjo estreñimiento secundario en grado semejante al que produjo el placebo.

Cuando se administra por vía oral, su actividad es exclusivamente periférica, sin efectos sobre el sistema nervioso central.

Un estudio cruzado aleatorizado mostró que la cápsula de 100 mg de racecadotril a dosis terapéuticas (1 cápsula) o en dosis supraterapéutica (4 cápsulas) no indujo la prolongación del intervalo QT / QTc en 56 voluntarios sanos (al contrario que moxifloxacino, utilizado como control positivo).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Tras la administración por vía oral, racecadotril se absorbe rápidamente.

La biodisponibilidad de racecadotril no se modifica por la alimentación pero el pico de la actividad se retrasa aproximadamente una hora y media.

### Distribución

Tras la administración oral de racecadotril marcado con  $^{14}\text{C}$  en voluntarios sanos, la concentración de racecadotril fue 200 veces más alta en plasma que en las células de la sangre y 3 veces superior en plasma que en sangre total. Así, el fármaco no se unió a células de la sangre en una medida significativa.

La distribución de radiocarbono en otros tejidos del cuerpo fue moderada, tal como se indica por el volumen aparente medio de distribución en el plasma de 66,4 kg.

El 90 % del metabolito activo de racecadotril, tiorfano = (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptometil)-3-fenilpropil)glicina, se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

La duración y la magnitud del efecto de racecadotril es dosis-dependiente. El pico de actividad inhibidora sobre la encefalinasa plasmática se observa aproximadamente dos horas después de la administración y corresponde a una inhibición del 75 % con una dosis de 100 mg; la duración de la actividad inhibidora sobre la encefalinasa plasmática es de aproximadamente 8 horas.

### Metabolismo o Biotransformación

La semivida biológica de racecadotril, valorada como inhibición de la encefalinasa plasmática, es de aproximadamente 3 horas. racecadotril se hidroliza rápidamente a (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptometil)-3-fenilpropil)glicina, el metabolito activo, que a su vez se transforma en metabolitos inactivos identificados como sulfóxido de S-metil tiorfano, S-metil tiorfano, ácido 2-metanosulfinilmetil propiónico y ácido 2-metilsulfanilmetil propiónico, todos formados a más del 10 % de exposición sistémica del fármaco precursor.

Otros metabolitos menores también fueron detectados y cuantificados en orina y heces.

La administración repetida de racecadotril no provoca acumulación en el cuerpo.

Los datos *in vitro* indican que racecadotril/tiorfano y los cuatro metabolitos inactivos principales no inhiben las isoformas de las enzimas CYP principales 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 y 2C19 en una medida que pudiera ser clínicamente relevante. Los datos *in vitro* indican que racecadotril/tiorfano y los cuatro metabolitos inactivos principales no inducen las isoformas de las enzimas CYP (familia 3A, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, familia 1A, 2E1) y enzimas UGT conjugadoras en una medida que pudiera ser clínicamente relevante.

Racecadotril no modifica la unión a proteínas de los fármacos fuertemente unidos a las mismas, tales como la tolbutamida, warfarina, ácido niflúmico, digoxina o fenitoína.

En pacientes con insuficiencia hepática (cirrosis, grado B de la clasificación Child-Pugh), el perfil cinético del metabolito activo de racecadotril presentaba una  $T_{máx}$  y una  $T_{1/2}$  similares y una  $C_{máx}$  (-65 %) y un AUC (-29 %) menores, comparado con sujetos sanos.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 11-39 ml/min), el perfil cinético del metabolito activo de racecadotril presentaba una  $C_{máx}$  (-49 %) inferior y un AUC (+16 %) y una  $T_{1/2}$  superiores, comparado con los voluntarios sanos (aclaramiento de creatinina > 70 ml/min).

En la población pediátrica, los resultados farmacocinéticos son similares a los de la población adulta, alcanzando la  $C_{máx}$  a las 2 horas 30 min después de la administración. No hay acumulación después de dosis múltiples administradas cada 8 horas, durante 7 días.

### Eliminación

Racecadotril se elimina en forma de metabolitos activos e inactivos. La principal vía de eliminación es renal (81,4 %) y, en mucho menor grado, fecal (alrededor de un 8 %). La eliminación por vía pulmonar no es significativa (inferior al 1 % de la dosis).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Estudios de toxicidad crónica de 4 semanas en monos y perros, relevantes para la duración del tratamiento en humanos, no muestran ningún efecto a dosis de hasta 1250 mg/kg/día y 200 mg/kg/día, respectivamente, correspondientes a los márgenes de seguridad de 625 y 62 (en comparación con humanos). Racecadotril no fue inmunotóxico en ratones que recibieron racecadotril durante un máximo de 1 mes. La exposición más prolongada (1 año) en monos tratados con una dosis de 500 mg/kg/día mostró infecciones generalizadas y reducción de las respuestas de anticuerpos a la vacunación y no mostró infección/depresión inmunológica a 120 mg/kg/día. Asimismo, algunos parámetros de infección/inmunidad se vieron afectados en perros tratados con 200 mg/kg/día durante 26 semanas. Se desconoce la relevancia clínica, ver sección 4.8.

No se observó ningún efecto mutagénico o clastogénico de racecadotril en los ensayos estándar *in vitro* e *in vivo*.

No se han realizado pruebas de carcinogenicidad con racecadotril dado que el fármaco se proporciona para tratamiento a corto plazo.

Los estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo (fertilidad y desarrollo embrionario temprano, desarrollo prenatal y postnatal incluyendo la función materna, estudios de desarrollo embrionario fetal) no han revelado efectos especiales de racecadotril.

Se observaron otros efectos preclínicos (p. ej., anemia intensa, más probablemente aplásica, aumento de la diuresis, cetonuria, diarrea) sólo a dosis consideradas suficientemente superiores a la máxima exposición en humanos. Se desconoce su importancia clínica.

Otros estudios de farmacología de seguridad no mostraron efectos nocivos de racecadotril en el sistema nervioso central, cardiovascular y las funciones respiratorias.

En animales, racecadotril causó una potenciación de los efectos de la butilioscina sobre el tránsito digestivo y de los efectos anticonvulsivantes de la fenitoína.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Granulado

Lactosa monohidrato  
Hidroxipropilcelulosa  
Celulosa microcristalina  
Crospovidona (tipo A)  
Estearato de magnesio

#### Cápsula

Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Dióxido de titanio (E171)  
Gelatina

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

3 años

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC/aluminio  
Envases con 10 y 20 cápsulas duras

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Johnson & Johnson S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
28042, Madrid

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2016

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2015