

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tiorfan 175 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Racecadotriilo.....175 mg
Por cada comprimido recubierto con película.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 139,6 mg (0,4 mmol) de lactosa anhidra equivalente a 144,1 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película blanco sin marcar.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tiorfan está indicado para el tratamiento sintomático de la diarrea aguda en el adulto cuando no es posible el tratamiento causal.

Si es posible el tratamiento causal, racecadotriilo puede administrarse como tratamiento complementario.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Sólo para adultos.

Un comprimido inicialmente, cualquiera que sea la hora del día. Posteriormente, un comprimido por la mañana y por la noche, esto es 2 comprimidos al día, preferiblemente antes de las comidas.

El tratamiento debe continuar hasta que se produzcan 2 deposiciones normales.

El tratamiento no debe prolongarse más de 7 días.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tiorfan 175 mg comprimidos recubiertos con película en niños y adolescentes. No se dispone de datos. En pacientes pediátricos deben utilizarse formulaciones de racecadotriilo más apropiadas, como los gránulos en sobres.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Forma de administración

Vía oral. Tragar con un vaso de agua.

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

La administración de Tiorfan 175 mg comprimidos recubiertos con película no modifica las pautas de rehidratación ni las medidas dietéticas habituales.

La presencia de deposiciones con sangre o pus y fiebre puede indicar la presencia de bacterias invasivas causantes de la diarrea, o la existencia de otra enfermedad grave.

Racecadotril tampoco se ha estudiado en la diarrea causada por antibióticos, por lo tanto, racecadotril no debería administrarse en estos casos.

Este medicamento no ha sido suficientemente estudiado en la diarrea crónica.

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 biodisponibilidad se reduzca en pacientes con vómitos prolongados.

Este medicamento contiene 139,6 mg (0,4 mmol) de lactosa anhidra. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Se han comunicado reacciones en la piel con el uso de este producto. En la mayoría de los casos son moderadas y no requieren tratamiento pero en algunos casos pueden ser graves, incluso potencialmente mortales. No se puede excluir totalmente la asociación con racecadotril. En caso de experimentar reacciones graves en la piel, el tratamiento tiene que ser interrumpido de inmediato.

Se han comunicado casos de hipersensibilidad/edema angioneurótico en pacientes en tratamiento con racecadotril. Estos pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento.

El angioedema puede aparecer en cara, extremidades, labios y membranas mucosas.

Si el angioedema se asocia con obstrucción de la vía aérea superior, como lengua, glotis y/o laringe, deberá administrarse rápidamente un tratamiento de urgencia.

Racecadotril deberá discontinuarse y el paciente deberá ser sometido a una continua y estrecha monitorización hasta la completa y sostenida resolución de los síntomas.

Los pacientes con antecedentes previos de angioedema no relacionados con el tratamiento con racecadotril pueden tener un mayor riesgo de angioedema.

El uso concomitante de racecadotril e inhibidores de la ECA puede incrementar el riesgo de angioedema (ver sección 4.5). Por tanto, es necesario realizar una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio antes de iniciar un tratamiento con racecadotril en pacientes tratados con inhibidores de la ECA.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción de racecadotril con inhibidores de la ECA.

El uso concomitante de racecadotril con inhibidores de la ECA (por ejemplo, captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril) puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de racecadotril en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la gestación, fertilidad, desarrollo embrio-fetal, parto o desarrollo postnatal. Sin embargo, en ausencia de estudios clínicos específicos, racecadotril no debe administrarse a mujeres embarazadas.

Lactancia

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

Fertilidad

Los estudios con racecadotril en ratas demostraron que no hay impacto 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 2.193 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.

Listado tabular de las reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas se presentan en la tabla siguiente. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema primario de MedDRA. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. La frecuencia de las reacciones adversas se definió utilizando la convención: muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$); poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	poco frecuente	Erupción cutánea, eritema
	No conocida	Eritema multiforme, edema lingual, edema facial, edema labial, edema palpebral, angioedema, urticaria, eritema nudoso, erupción papular, prurigo, prurito, erupción tóxica de la piel

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante notificar 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).

4.9. 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 A.T.C.: A07XA04

Racecadotril es un pro-fármaco que necesita hidrolizarse a su metabolito activo tiorfan, el cual es un inhibidor de la encefalinasa, peptidasa de la membrana celular situada 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 rotura de los péptidos endógenos tales como las encefalinas.

El racecadotril protege las encefalinas de la degradación enzimática prolongando su acción en las sinapsis encefalinérgicas del intestino delgado y reduciendo la hipersecreción.

El 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. El racecadotril ejerce una actividad antidiarreica rápida, sin modificar el tiempo del tránsito intestinal.

El racecadotril no provoca distensión abdominal. Durante su desarrollo clínico, el 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 aleatorio mostró que la cápsula de 100 mg de racecadotril a dosis terapéuticas (1 cápsula) o en dosis supratrapéutica (4 cápsulas) no indujo la prolongación del intervalo QT / QTc en 56 voluntarios sanos (al contrario que moxifloxacino, utilizado como control positivo).

Eficacia clínica:

Se comparó en 2 estudios aleatorizados racecadotril 175 mg comprimido recubierto con película administrado 2 veces al día (T=175, n_{total}=227), y racecadotril 100 mg cápsulas administradas 3 veces al día (C100, n_{total}=229) en el tratamiento sintomático de la diarrea aguda en adultos (P05-12 y P04-02).

En el estudio P05-12, el número medio de deposiciones en las últimas 24 horas antes de la inclusión fue de 5 en el grupo de tratamiento T175 (n = 117) y de 5,5 en el grupo C100 (n = 118). La duración media de la diarrea hasta la inclusión fue de 29,5 y 29,3 horas en los respectivos grupos de tratamiento.

En el estudio P04-02, el número promedio de deposiciones en las últimas 24 horas previas a la inclusión fue de 5,2 en el grupo de tratamiento T175 (n = 110) y 5,3 en el grupo C100 (n = 111). La duración media de la diarrea hasta la inclusión fue de 32,6 y 31,3 horas en los respectivos grupos de tratamiento.

En la tabla siguiente se detallan el número de deposiciones diarreicas (NDD, variable principal) y la duración media del episodio diarreico (DD) desde la inclusión hasta la recuperación para cada estudio y cada brazo de tratamiento:

	Estudio P05-12		Estudio P04-02	
	Media NDD	Media DD (horas)	Media NDD	Media DD (horas)
C100	6	33	6,2	17,5
T175	4	24	4	13,7

Se realizó un metanálisis de los 2 estudios: a partir de un valor basal medio observado de número de deposiciones diarreicas (NDD) en las últimas 24 horas previas a la inclusión de 5,96, la media observada de NDD desde la inclusión hasta la recuperación fue 4 en pacientes tratados con T175 (n_{total} = 227) y 6 en pacientes tratados con C100 (n_{total} = 229) (diferencia = -2.0 [p25-p75: -3.21, - 0.78] (P <0.001)

La media de DD desde la inclusión hasta la recuperación fue respectivamente de 20 h (T175) y 26 h (C100 con una razón de riesgo de T175 / C100 de 0,73 [IC del 95%: 0,60-0,88], p = 0,001). Por lo tanto, la diarrea se resolvió más rápidamente en pacientes tratados con T175 en comparación con pacientes tratados con C100.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Por vía oral, el racecadotril se absorbe rápidamente. La exposición en situación de equilibrio es comparable con la exposición después de una sola dosis. La biodisponibilidad del 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 C14 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 L/kg.

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

Las propiedades farmacocinéticas del racecadotril no se modifican con la administración repetida o con la administración a personas de edad avanzada.

La duración y la magnitud del efecto del racecadotril es dosis-dependiente. El pico de actividad inhibidora sobre la encefalinasa plasmática se observa aproximadamente 2 horas después de la administración y corresponde a una inhibición del 75% con la dosis de 100 mg.

La duración de la actividad inhibidora sobre la encefalinasa plasmática es de aproximadamente 8 horas con una dosis de 100 mg.

Biotransformación

La vida media del racecadotril, valorada como inhibición de la encefalinasa plasmática, es de aproximadamente 3 horas. El racecadotril se hidroliza rápidamente a tiorfano (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-metanosulfonilometil propiónico y ácido 2-metilsulfonilometil 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 UGTs conjugadas en una medida que pudiera ser clínicamente relevante.

El 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-Plugh), el perfil cinético del metabolito activo del racecadotril presentaba una T_{max} y una $T_{1/2}$ similares y una C_{max} (-65%) y una 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 del racecadotril presentaba una C_{max} inferior (-49%) y una 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_{max} 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

El racecadotril se elimina en forma de metabolitos activos e inactivos. La principal vía de eliminación es la renal (81,4%) y, en mucho menor grado, la 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, respectivamente correspondiente a un margen de seguridad de 625 y 62 (relativo a humanos).

El 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 el perro recibiendo 200 mg/kg/día durante 26 semanas. Se desconoce la relevancia clínica ver sección 4.8.

No se encontró 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.

La toxicidad reproductiva y de desarrollo (fertilidad y desarrollo embrionario temprano, desarrollo prenatal y postnatal incluyendo la función materna, estudios de desarrollo embriofetal) no han revelado efectos especiales de racecadotril.

Se observaron otros efectos preclínicos (p. ej., anemia aplásica graves, aumento de la diuresis, cetonuria, diarrea) sólo a dosis consideradas suficientemente superiores a la máxima dosis administrada 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, el 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

Polvo

Lactosa monohidrato

Carmelosa de calcio

Hidroxipropilcelulosa

Celulosa microcristalina

Almidón pregelatinizado (maíz)

Estearato de magnesio

Recubrimiento

OPADRY blanco (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

12 comprimidos recubiertos con película (blister PVC-PVDC / Aluminio)

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BIOPROJET PHARMA

9, rue rameau

75002 París

FRANCIA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2021