

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TIORFIX 10 mg, granulato per sospensione orale PRIMA INFANZIA.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 10 mg di racecadotril.

Eccipiente con effetti noti: ogni bustina contiene 966,5 mg di saccarosio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per sospensione orale.
Polvere bianca con odore caratteristico di albicocca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento complementare sintomatico della diarrea acuta nei neonati (al di sopra dei 3 mesi) e nei bambini, in associazione a forme di reidratazione orale e alle consuete misure di supporto, quando tali misure da sole sono insufficienti al controllo della condizione clinica, e quando il trattamento causale non è possibile.

Se il trattamento causale è possibile, racecadotril può essere somministrato come trattamento complementare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

TIORFIX 10 mg PRIMA INFANZIA è somministrato per via orale, unitamente a soluzioni di reidratazione orale (vedere paragrafo 4.4).

TIORFIX 10 mg PRIMA INFANZIA è destinato a bambini di peso < 13 kg.

La dose raccomandata è determinata in base al peso corporeo: 1,5 mg/kg per dose (pari a 1 o 2 bustine), tre volte al giorno a intervalli regolari.

Nei neonati di peso inferiore a 9 kg: una bustina da 10 mg 3 volte al giorno.

Nei neonati dai 9 kg ai 13 kg: 2 bustine da 10 mg 3 volte al giorno.

La durata del trattamento negli studi clinici sui bambini è stata di 5 giorni. Il trattamento deve essere continuato fino alla produzione di due scariche fecali normali. Il trattamento non deve superare i 7 giorni.

Non sono disponibili studi clinici su neonati di età inferiore a 3 mesi.

Popolazioni speciali:

Non sono disponibili studi su neonati o bambini affetti da compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda cautela nei pazienti affetti da compromissione epatica o renale.

Il granulato può essere aggiunto al cibo, disciolto in un bicchiere d'acqua o nel biberon, miscelato bene e somministrato immediatamente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Questo medicinale contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La somministrazione di TIORFIX 10 mg PRIMA INFANZIA non modifica i consueti regimi di reidratazione.

La reidratazione è estremamente importante nella gestione della diarrea acuta nei bambini.

Il bisogno di reidratazione e la via devono essere adeguati all'età e al peso del paziente e allo stato e alla gravità della condizione, specialmente in caso di diarrea grave o prolungata con considerevoli episodi di vomito o perdita di appetito.

In caso di diarrea grave o prolungata con importanti episodi di vomito o perdita di appetito, deve essere considerata la reidratazione intravenosa.

La presenza di feci ematiche o purulente e febbre può essere indicativa della presenza di batteri invasivi responsabili della diarrea o della presenza di altre patologie gravi. Inoltre, racecadotril non è stato sperimentato su pazienti con diarrea associata ad antibiotici. Quindi, racecadotril non deve essere somministrato in presenza di tali condizioni.

Avvertenze

Non sono disponibili studi sufficienti nel trattamento della diarrea cronica con questo prodotto.

Per i pazienti con diabete occorre considerare che ciascuna bustina contiene 0,966 g di saccarosio.

Se la quantità di saccarosio (fonte di glucosio e di fruttosio) presente nella dose giornaliera di TIORFIX 10 mg PRIMA INFANZIA supera i 5 g al giorno, occorre tenerne conto per il dosaggio di zucchero quotidiano.

Il prodotto non deve essere somministrato ai neonati al di sotto dei 3 mesi di età, data l'assenza di studi clinici su questa popolazione.

Il prodotto non deve essere somministrato a bambini affetti da compromissione renale o epatica, indipendentemente dal livello di gravità, a causa della mancanza di informazioni su questa popolazione di pazienti.

A causa della possibile minor biodisponibilità, il prodotto non deve essere somministrato in caso di vomito prolungato o non controllato.

E' stata riportata la comparsa di reazioni cutanee in seguito all'uso del prodotto. Nella maggior parte dei casi esse sono di entità lieve e non richiedono alcun trattamento ma in alcuni casi possono essere gravi, persino fatali. La relazione con racecadotril non può essere completamente esclusa. Quando si verificano reazioni cutanee gravi, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state descritte ad oggi interazioni con altri principi attivi nell'uomo.

Nell'uomo, il trattamento congiunto con racecadotril e loperamide o nifuroxazide non modifica la cinetica di racecadotril.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità:

Gli studi sulla fertilità condotti con racecadotril sui ratti Sprague-Dawley dimostrano l'assenza di conseguenze sulla fertilità.

Gravidanza:

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di racecadotril nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, fertilità, sviluppo embrionale fetale, nascita del bambino/parto o sviluppo postnatale. Tuttavia, data l'assenza di studi clinici specifici disponibili, racecadotril non deve essere somministrato a donne in gravidanza.

Allattamento:

Data la mancanza di informazioni sull'escrezione di racecadotril nel latte umano, questo medicinale non deve essere somministrato a donne in allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

Racecadotril non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sono disponibili dati relativi a studi clinici condotti su 860 pazienti pediatrici affetti da diarrea acuta trattati con racecadotril e 441 trattati con placebo.

Gli effetti indesiderati di seguito elencati si sono manifestati più frequentemente con racecadotril rispetto al placebo o sono stati segnalati durante la vigilanza di post-marketing. La frequenza degli effetti indesiderati è definita con la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni:

- Non comune: tonsillite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (vedere paragrafo 4.4):

-Non comune: eruzione cutanea, eritema.

-Non nota: eritema multiforme, edema linguale, edema facciale, edema labiale, edema oculare, angioedema, orticaria, eritema nodoso, eruzione cutanea papulare, prurigine, prurito.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio. Negli adulti sono state somministrate singole dosi superiori a 2 g, pari a 20 volte la dose terapeutica, e non sono stati descritti effetti dannosi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antidiarroici.

Codice ATC: A07XA04.

Racecadotril è un profarmaco che deve essere idrolizzato nel suo metabolita attivo tiorfan, che è un inibitore dell'encefalasi, un enzima peptidasi della membrana cellulare situato in vari tessuti, in particolare nell'epitelio dell'intestino tenue. Questo enzima contribuisce alla digestione dei peptidi esogeni e alla degradazione dei peptidi endogeni, quali le encefaline. Racecadotril protegge le encefaline dalla degradazione enzimatica, prolungando la loro azione a livello delle sinapsi encefalinergiche nell'intestino tenue e riducendo l'ipersecrezione.

Racecadotril è un principio attivo antisecretorio intestinale puro. Esso determina una riduzione dell'ipersecrezione intestinale dell'acqua e degli elettroliti indotta dalla tossina colerica o dallo stato infiammatorio, e non ha effetti sull'attività secretoria basale. Racecadotril svolge una rapida attività antidiarroica, senza alterare il tempo di transito intestinale.

In due studi clinici condotti sui bambini, racecadotril ha ridotto del 40% e del 46%, rispettivamente, il peso fecale nelle prime 48 ore. È stata inoltre osservata una riduzione significativa della durata della diarrea e della necessità di reidratazione.

Una meta-analisi (9 studi clinici randomizzati su racecadotril verso placebo, in aggiunta alla soluzione reidratante orale) ha raccolto i dati su singoli pazienti da 1384 ragazzi e ragazze affetti da diarrea acuta di diversa gravità e trattati come pazienti interni o esterni. L'età media era di 12 mesi (range interquartile: da 6 a 39 mesi). Un totale di 714 pazienti aveva un'età inferiore a 1 anno e 670 pazienti avevano un'età superiore o uguale a 1 anno. Il peso medio dei pazienti tra gli studi andava da 7,4 kg a 12,2 kg. La durata media della diarrea dopo l'inclusione era di 2,81 giorni per il gruppo placebo e di 1,75 giorni per il gruppo trattato con racecadotril. La proporzione di pazienti ricoverati era maggiore nei gruppi di racecadotril rispetto al placebo [HR (Hazard Ratio): 2,04; CI 95%: da 1,85 a 2,32; $p < 0,001$; Regressione dei modelli di Cox]. I risultati erano simili per i neonati (<1 anno) (HR: 2,01; CI 95%: da 1,71 a 2,36; $p < 0,001$) e per i bambini (>1 anno) (HR: 2,16; CI 95%: da 1,83 a 2,57; $p < 0,001$). Negli studi sui pazienti ospedalizzati (n=637 pazienti), il rapporto di produzione media di feci racecadotril/placebo era di 0,59 (CI 95%: da 0,51 a 0,74); $p < 0,001$). Negli studi sui pazienti non ospedalizzati (n = 695 pazienti), il rapporto di numero medio di scariche diarroiche racecadotril/placebo era di 0,63 (CI 95%: da 0,47 a 0,85; $p < 0,001$).

Racecadotril non determina una distensione addominale. Nel corso del suo sviluppo clinico, racecadotril ha causato l'insorgenza di stipsi secondaria in una percentuale di pazienti paragonabile a quella riscontrata con la somministrazione di placebo. In caso di somministrazione orale, l'attività si esplica esclusivamente a livello periferico, senza effetti sul sistema nervoso centrale.

Uno studio cross-over randomizzato ha dimostrato che racecadotril 100 mg in capsule alla dose terapeutica (1 capsula) o a una dose sovraterapeutica (4 capsule) non induce il prolungamento dell'intervallo QT/QTc in 56 volontari sani (al contrario della moxifloxacina, usata come controllo).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: racecadotril è rapidamente assorbito in seguito a somministrazione orale.

L'esposizione allo stato stazionario è paragonabile all'esposizione in seguito alla somministrazione di una singola dose

Distribuzione: Nel plasma, dopo una dose orale di racecadotril marcato C-14, l'esposizione misurata di radiocarbonio era di molti gradi di magnitudine superiore rispetto alle cellule ematiche e 3 volte superiore rispetto all'intero sangue. Il farmaco non si è quindi legato alle cellule ematiche a livelli significativi. La distribuzione di radiocarbonio in altri tessuti corporei era moderata, come indicato dal volume medio apparente di distribuzione nel plasma di 66,4 kg.

Il novanta per cento del metabolita attivo di racecadotril (tiorfan=(RS)-N-(1-osso-2-(mercaptometil)-3-fenilpropil) glicina) è legato alle proteine plasmatiche, soprattutto all'albumina.

La durata e l'entità dell'effetto di racecadotril sono dose-dipendenti. Il picco d'inibizione dell'encefalinasasi plasmatica viene raggiunto in circa 2 ore e corrisponde a un'inibizione del 90% con una dose di 1,5 mg/kg. La durata dell'inibizione dell'encefalinasasi plasmatica è di circa 8 ore.

Metabolismo: L'emivita di racecadotril, calcolata come inibizione dell'encefalinasasi plasmatica, è di circa 3 ore.

Racecadotril viene rapidamente idrolizzato in tiorfan (RS)-N-(1-osso-2-(mercaptometil)-3-fenilpropil) glicina, il metabolita attivo, a sua volta trasformato in metaboliti inattivi identificati come sulfossido di S-metiltiorfan, tiorfan S-metile, acido propionico 2-metanosulfanilmetile e acido propionico 2-metilsulfanilmetile, tutti formati con un'esposizione sistemica al farmaco progenitore superiore al 10%.

Sono stati rilevati e quantificati anche altri metaboliti minori nelle urine e nelle feci.

I dati *in vitro* indicano che racecadotril/tiorfan e i quattro principali metaboliti inattivi non inibiscono le principali isoforme enzimatiche CYP 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 e 2C19 a livelli clinicamente rilevanti.

I dati *in vitro* indicano che racecadotril/tiorfan e i quattro principali metaboliti inattivi non inducono le isoforme enzimatiche CYP (famiglia 3A, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, famiglia 1A, 2E1) e gli enzimi coniugati UGT a livelli clinicamente rilevanti.

Nella popolazione pediatrica, i risultati farmacocinetici sono simili a quelli della popolazione adulta, con il C_{max} raggiunto 2 ore e 30 minuti dopo la somministrazione. Non si rilevano accumuli in seguito a dosi multiple somministrate ogni 8 ore, per 7 giorni.

Escrezione: Racecadotril viene eliminato sottoforma di metaboliti attivi e inattivi. L'escrezione avviene principalmente per via renale (81,4%) e, in misura di molto inferiore, per via fecale (8% circa). La via polmonare non risulta significativa (meno dell'1% della dose).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità cronica di 4 settimane su scimmie e cani, adeguati alla durata dei trattamenti nell'uomo, non indicano effetti a dosi fino a 1250 mg/kg/giorno e 200 mg/kg, corrispondenti rispettivamente a margini di sicurezza di 625 e 62 (rispetto all'uomo). Racecadotril non era immunotossico nei topi trattati con racecadotril fino a 1 mese. Esposizioni più prolungate (1 anno) nelle scimmie hanno mostrato infezioni generalizzate e ridotte risposte agli anticorpi con vaccinazione a una dose di 500 mg/kg/giorno e assenza di infezione/immunodepressione alla dose di 120 mg/kg/giorno. Parimenti, nel cane trattato con 200 mg/kg/giorno per 26 settimane sono variati alcuni parametri di infezione/immunitari. La rilevanza clinica non è nota, vedere paragrafo 4.8.

Non sono stati riscontrati effetti mutageni o clastogeni di racecadotril nei test standard *in vitro* e *in vivo*. Non sono stati effettuati test sulla cancerogenicità con racecadotril poiché il farmaco è previsto per trattamenti a breve termine.

La tossicità riproduttiva e dello sviluppo (studi su fertilità e sviluppo embrionale precoce, sviluppo prenatale e postnatale compresa funzione materna, sviluppo embrionale-fetale) non ha rivelato effetti specifici per racecadotril.

Uno studio di tossicità su ratti giovani non ha fatto riscontrare effetti significativi di racecadotril fino alla dose di 160mg/kg/giorno, che è 35 volte più alta del regime pediatrico abituale (cioè 4,5mg/kg/giorno).

Nonostante l'imaturità della funzione renale nei bambini di età inferiore a 1 anno, non sono previsti livelli di esposizione più alti in questi soggetti.

Altri effetti preclinici (per esempio, anemia grave, verosimilmente aplastica, aumento della diuresi, chetonuria, diarrea) sono stati osservati esclusivamente in caso di esposizione considerata sufficientemente superiore all'esposizione massima prevista per l'uomo. La rilevanza clinica non è nota.

Altri studi sulla sicurezza farmacologica non hanno evidenziato effetti nocivi di racecadotril sul sistema nervoso centrale e sulle funzioni cardiovascolare e respiratoria.

Negli animali, racecadotril ha determinato un aumento degli effetti della butilscolamina sul transito intestinale e sugli effetti anticonvulsivi della fenitoina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio,
Silice colloidale anidra,
poliacrilato dispersione 30%,
Aroma di albicocca.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustine termosaldate di carta/alluminio/polietilene.

Confezioni da 10, 16, 20, 30, 50 e 100 bustine (**100 bustine solo per uso ospedaliero**).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BIOPROJET EUROPE LTD

29 Earlsfort Terrace,

2, Dublino

Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.037518115

AIC n.037518127

AIC n.037518139

AIC n.037518141

AIC n.037518154

AIC n.037518166

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04/06/2004

Data del rinnovo più recente: 04/06/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TIORFIX 30 mg, granulato per sospensione orale BAMBINI.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 30 mg di racecadotril.

Eccipiente con effetti noti: ogni bustina contiene 2,9 g di saccarosio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per sospensione orale.
Polvere bianca con odore caratteristico di albicocca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento complementare sintomatico della diarrea acuta nei neonati (al di sopra dei 3 mesi) e nei bambini, in associazione a forme di reidratazione orale e alle consuete misure di supporto, quando tali misure da sole sono insufficienti al controllo della condizione clinica, e quando il trattamento causale non è possibile.

Se il trattamento causale è possibile, racecadotril può essere somministrato come trattamento complementare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

TIORFIX 30 mg BAMBINI è somministrato per via orale, unitamente a soluzioni di reidratazione orale (vedere paragrafo 4.4).

TIORFIX 30 mg BAMBINI è destinato a bambini di peso ≥ 13 kg.

La dose raccomandata è determinata in base al peso corporeo: 1,5 mg/kg per dose (pari a 1 o 2 bustine), tre volte al giorno a intervalli regolari.

Nei bambini da 13 kg a 27 kg: una bustina da 30 mg 3 volte al giorno.

Nei bambini di più di 27 kg: due bustine da 30 mg 3 volte al giorno.

La durata del trattamento negli studi clinici sui bambini è stata di 5 giorni. Il trattamento deve essere continuato fino alla produzione di due scariche fecali normali. Il trattamento non deve superare i 7 giorni.

Non sono disponibili studi clinici su neonati di età inferiore a 3 mesi.

Popolazioni speciali:

Non sono disponibili studi su neonati o bambini affetti da compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda cautela nei pazienti affetti da compromissione epatica o renale.

Il granulato può essere aggiunto al cibo, disciolto in un bicchiere d'acqua o nel biberon, miscelato bene e somministrato immediatamente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Questo medicinale contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Precauzioni per l'uso:

La somministrazione di TIORFIX 30 mg BAMBINI non modifica i consueti regimi di reidratazione. La reidratazione è estremamente importante nella gestione della diarrea acuta nei bambini.

Il bisogno di reidratazione e la via devono essere adeguati all'età e al peso del paziente e allo stato e alla gravità della condizione, specialmente in caso di diarrea grave o prolungata con considerevoli episodi di vomito o perdita di appetito.

In caso di diarrea grave o prolungata con importanti episodi di vomito o perdita di appetito, deve essere considerata la reidratazione intravenosa.

La presenza di feci ematiche o purulente e febbre può essere indicativa della presenza di batteri invasivi responsabili della diarrea o della presenza di altre patologie gravi. Inoltre, racecadotril non è stato sperimentato su pazienti con diarrea associata ad antibiotici. Quindi, racecadotril non deve essere somministrato in presenza di tali condizioni.

Non sono disponibili studi sufficienti nel trattamento della diarrea cronica con questo prodotto.

Avvertenze:

Per i pazienti con diabete occorre considerare che ciascuna bustina contiene 2,899 g di saccarosio.

Se la quantità di saccarosio (fonte di glucosio e di fruttosio) presente nella dose giornaliera di TIORFIX 30 mg BAMBINI supera i 5 g al giorno, occorre tenerne conto per il dosaggio di zucchero quotidiano.

Il prodotto non deve essere somministrato ai neonati al di sotto dei 3 mesi di età, data l'assenza di studi clinici su questa popolazione.

Il prodotto non deve essere somministrato a bambini affetti da compromissione renale o epatica, indipendentemente dal livello di gravità, a causa della mancanza di informazioni su questa popolazione di pazienti.

A causa della possibile minor biodisponibilità, il prodotto non deve essere somministrato in caso di vomito prolungato o non controllato.

E' stata riportata la comparsa di reazioni cutanee in seguito all'uso del prodotto. Nella maggior parte dei casi esse sono di entità lieve e non richiedono alcun trattamento ma in alcuni casi possono essere gravi, persino fatali. La relazione con racecadotril non può essere completamente esclusa. Quando si verificano reazioni cutanee gravi, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state descritte ad oggi interazioni con altri medicinali nell'uomo.

Nell'uomo, il trattamento congiunto con racecadotril e loperamide o nifuroxazide non modifica la cinetica di racecadotril.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità:

Gli studi sulla fertilità condotti con racecadotril sui ratti dimostrano l'assenza di conseguenze sulla fertilità.

Gravidanza:

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di racecadotril nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, fertilità, sviluppo embrionale fetale, nascita del bambino/parto o sviluppo postnatale. Tuttavia, data l'assenza di studi clinici specifici disponibili, TIORFIX 30 mg BAMBINI non deve essere somministrato a donne in gravidanza.

Allattamento:

Data la mancanza di informazioni sull'escrezione di racecadotril nel latte umano, questo medicinale non deve essere somministrato a donne in allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

Racecadotril non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sono disponibili dati relativi a studi clinici condotti su 860 pazienti pediatrici affetti da diarrea acuta trattati con racecadotril e 441 trattati con placebo.

Gli effetti indesiderati di seguito elencati si sono manifestati più frequentemente con racecadotril rispetto al placebo o sono stati segnalati durante la vigilanza di post-marketing. La frequenza degli effetti indesiderati è definita con la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni:

- Non comune: tonsillite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (vedere paragrafo 4.4):

-Non comune: eruzione cutanea, eritema.

-Non nota: eritema multiforme, edema linguale, edema facciale, edema labiale, edema oculare, angioedema, orticaria, eritema nodoso, eruzione cutanea papulare, prurigine, prurito.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio. Negli adulti sono state somministrate singole dosi superiori a 2 g, pari a 20 volte la dose terapeutica, e non sono stati descritti effetti dannosi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antidiarroici.

Codice ATC: A07XA04.

Racecadotril è un profarmaco che deve essere idrolizzato nel suo metabolita attivo tiorfan, che è un inibitore dell'encefalinasasi, un enzima peptidasi della membrana cellulare situato in vari tessuti, in particolare nell'epitelio dell'intestino tenue. Questo enzima contribuisce alla digestione dei peptidi esogeni e alla degradazione dei peptidi endogeni, quali le encefaline.

Racecadotril protegge le encefaline dalla degradazione enzimatica, prolungando la loro azione a livello delle sinapsi encefalinergiche nell'intestino tenue e riducendo l'ipersecrezione.

Racecadotril è un principio attivo antisecretorio intestinale puro. Esso determina una riduzione dell'ipersecrezione intestinale dell'acqua e degli elettroliti indotta dalla tossina colerica o dallo stato infiammatorio, e non ha effetti sull'attività secretoria basale. Racecadotril svolge una rapida attività antidiarroica, senza alterare il tempo di transito intestinale.

In due studi clinici condotti sui bambini, racecadotril ha ridotto del 40% e del 46%, rispettivamente, il peso fecale nelle prime 48 ore. È stata inoltre osservata una riduzione significativa della durata della diarrea e della necessità di reidratazione.

Una meta-analisi (9 studi clinici randomizzati su racecadotril verso placebo, in aggiunta alla soluzione reidratante orale) ha raccolto i dati su singoli pazienti da 1384 ragazzi e ragazze affetti da diarrea acuta di diversa gravità e trattati come pazienti interni o esterni. L'età media era di 12 mesi (range interquartile: da 6 a 39 mesi). Un totale di 714 pazienti aveva un'età inferiore a 1 anno e 670 pazienti avevano un'età superiore o uguale a 1 anno. Il peso medio dei pazienti tra gli studi andava da 7,4 kg a 12,2 kg. La durata media della diarrea dopo l'inclusione era di 2,81 giorni per il gruppo placebo e di 1,75 giorni per il gruppo trattato con racecadotril. La proporzione di pazienti ricoverati era maggiore nei gruppi di racecadotril rispetto al placebo [HR (Hazard Ratio): 2,04; CI 95%: da 1,85 a 2,32; $p < 0,001$; Regressione dei modelli di Cox]. I risultati erano simili per i neonati (<1 anno) (HR: 2,01; CI 95%: da 1,71 a 2,36; $p < 0,001$) e per i bambini (>1 anno) (HR: 2,16; CI 95%: da 1,83 a 2,57; $p < 0,001$). Negli studi sui pazienti ospedalizzati (n=637 pazienti), il rapporto di produzione media di feci racecadotril/placebo era di 0,59 (CI 95%: da 0,51 a 0,74); $p < 0,001$). Negli studi sui pazienti non ospedalizzati (n = 695 pazienti), il rapporto di numero medio di scariche diarroiche racecadotril/placebo era di 0,63 (CI 95%: da 0,47 a 0,85; $p < 0,001$).

Racecadotril non determina una distensione addominale. Nel corso del suo sviluppo clinico, racecadotril ha causato l'insorgenza di stipsi secondaria in una percentuale di pazienti paragonabile a quella riscontrata con la somministrazione di placebo. In caso di somministrazione orale, l'attività si esplica esclusivamente a livello periferico, senza effetti sul sistema nervoso centrale.

Uno studio cross-over randomizzato ha dimostrato che racecadotril 100 mg in capsule alla dose terapeutica (1 capsula) o a una dose sovratrapuntica (4 capsule) non induce il prolungamento dell'intervallo QT/QTc in 56 volontari sani (al contrario della moxifloxacina, usata come controllo).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: racecadotril è rapidamente assorbito in seguito a somministrazione orale.

L'esposizione allo stato stazionario è paragonabile all'esposizione in seguito alla somministrazione di una singola dose

Distribuzione: Dopo una dose orale di racecadotril marcato C-14, la concentrazione di racecadotril era più di 200 superiore nel plasma rispetto alle cellule ematiche e 3 volte superiore rispetto all'intero sangue. Il farmaco non si è quindi legato alle cellule ematiche a livelli significativi.

La distribuzione di radiocarbonio in altri tessuti corporei era moderata, come indicato dal volume medio apparente di distribuzione nel plasma di 66,4 kg.

Il novanta per cento del metabolita attivo di racecadotril (tiolfan=(RS)-N-(1-ossido-2-(mercaptometil)-3-fenilpropil) glicina) è legato alle proteine plasmatiche, soprattutto all'albumina.

La durata e l'entità dell'effetto di racecadotril sono dose-dipendenti. Il picco d'inibizione dell'encefalina plasmatica viene raggiunto in circa 2 ore e corrisponde a un'inibizione del 90% con una dose di 1,5 mg/kg. La durata dell'inibizione dell'encefalina plasmatica è di circa 8 ore.

Metabolismo: L'emivita di racecadotril, calcolata come inibizione dell'encefalina plasmatica, è di circa 3 ore. Racecadotril viene rapidamente idrolizzato in tiolfan (RS)-N-(1-ossido-2-(mercaptometil)-3-fenilpropil) glicina, il metabolita attivo, a sua volta trasformato in metaboliti inattivi identificati come sulfossido di S-metiltiolfan, tiolfan S-metile, acido propionico 2-metanosulfonilmetile e acido propionico 2-metilsulfonilmetile, tutti formati con un'esposizione sistemica al farmaco progenitore superiore al 10%. Sono stati rilevati e quantificati anche altri metaboliti minori nelle urine e nelle feci.

I dati *in vitro* indicano che racecadotril/tiolfan e i quattro principali metaboliti inattivi non inibiscono le principali isoforme enzimatiche CYP 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 e 2C19 a livelli clinicamente rilevanti.

I dati *in vitro* indicano che racecadotril/tiolfan e i quattro principali metaboliti inattivi non inducono le isoforme enzimatiche CYP (famiglia 3A, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, famiglia 1A, 2E1) e gli enzimi coniugati UGT a livelli clinicamente rilevanti.

Nella popolazione pediatrica, i risultati farmacocinetici sono simili a quelli della popolazione adulta, con il C_{max} raggiunto 2 ore e 30 minuti dopo la somministrazione. Non si rilevano accumuli in seguito a dosi multiple somministrate ogni 8 ore, per 7 giorni.

Escrezione: Racecadotril viene eliminato sottoforma di metaboliti attivi e inattivi. L'escrezione avviene principalmente per via renale (81,4%) e, in misura di molto inferiore, per via fecale (8% circa). La via polmonare non risulta significativa (meno dell'1% della dose).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità cronica di 4 settimane su scimmie e cani, adeguati alla durata dei trattamenti nell'uomo, non indicano effetti a dosi fino a 1250 mg/kg/giorno e 200 mg/kg, corrispondenti rispettivamente a margini di sicurezza di 625 e 62 (rispetto all'uomo). Racecadotril non era immunotossico nei topi trattati con racecadotril fino a 1 mese. Esposizioni più prolungate (1 anno) nelle scimmie hanno mostrato infezioni generalizzate e ridotte risposte agli anticorpi con vaccinazione a una dose di 500 mg/kg/giorno e assenza di infezione/immunodepressione alla dose di 120 mg/kg/giorno. Parimenti, nel cane trattato con 200 mg/kg/giorno per 26 settimane sono variati alcuni parametri di infezione/immunitari. La rilevanza clinica non è nota, vedere paragrafo 4.8.

Non sono stati riscontrati effetti mutageni o clastogeni di racecadotril nei test standard *in vitro* e *in vivo*. Non sono stati effettuati test sulla cancerogenicità con racecadotril poiché il farmaco è previsto per trattamenti a breve termine.

La tossicità riproduttiva e dello sviluppo (studi su fertilità e sviluppo embrionale precoce, sviluppo prenatale e postnatale compresa funzione materna, sviluppo embrionale-fetale) non ha rivelato effetti specifici per racecadotril.

Uno studio di tossicità su ratti giovani non ha fatto riscontrare effetti significativi di racecadotril fino alla dose di 160mg/kg/giorno, che è 35 volte più alta del regime pediatrico abituale (cioè 4,5mg/kg/giorno). Nonostante l'imaturità della funzione renale nei bambini di età inferiore a 1 anno, non sono previsti livelli di esposizione più alti in questi soggetti.

Altri effetti preclinici (per esempio, anemia grave, verosimilmente aplastica, aumento della diuresi, chetonuria, diarrea) sono stati osservati esclusivamente in caso di esposizione considerata sufficientemente superiore all'esposizione massima prevista per l'uomo. La rilevanza clinica non è nota.

Altri studi sulla sicurezza farmacologica non hanno evidenziato effetti nocivi di racecadotril sul sistema nervoso centrale e sulle funzioni cardiovascolari e respiratoria. Negli animali, racecadotril ha determinato un aumento degli effetti della butilscopolamina sul transito intestinale e sugli effetti anticonvulsivi della fenitoina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio,
Silice colloidale anidra,
Poliacrilato dispersione 30%,
Aroma di albicocca.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustine termosaldate di carta/alluminio/polietilene

Confezioni da 10, 16, 20, 30, 50 e 100 bustine (**100 bustine solo per uso ospedaliero**)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BIOPROJET EUROPE LTD

29 Earlsfort Terrace,

2, Dublino

Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 037518053

AIC n. 037518065

AIC n. 037518077

AIC n. 037518089

AIC n. 037518091

AIC n. 037518103

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04/06/2004

Data del rinnovo più recente: 04/06/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TIORFIX 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 100 mg di racecadotril.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Eccipiente con effetti noti: ogni capsula contiene 41 mg di lattosio monoidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula, rigida.

Capsule color avorio. Dimensione 2, contenenti una polvere bianca con odore di zolfo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TIORFIX 100 mg è indicato per il trattamento sintomatico della diarrea acuta negli adulti quando il trattamento causale non è possibile.

Se il trattamento causale è possibile, racecadotril può essere somministrato come trattamento complementare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Solo per adulti:

Inizialmente una capsula in qualsiasi momento del giorno. Successivamente, una capsula tre volte al giorno, preferibilmente prima dei pasti principali. Il trattamento deve essere continuato fino alla produzione di due scariche fecali normali.

Il trattamento non deve superare i 7 giorni.

Popolazioni speciali:

Anziani: Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio per gli anziani (vedere paragrafo 5.2).

Si raccomanda cautela nei pazienti affetti da compromissione epatica o renale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Precauzioni per l'uso:

La somministrazione di racecadotril non modifica i consueti regimi di reidratazione.

La presenza di feci ematiche o purulente e di febbre può essere indicativa della presenza di batteri invasivi responsabili della diarrea o della presenza di altre patologie gravi.

Inoltre, il racecadotril non è stato sperimentato su pazienti con diarrea associata agli antibiotici, pertanto, il racecadotril non deve essere somministrato in presenza di tali condizioni.

La diarrea cronica non è stata sufficientemente studiata con questo medicinale.

Ci sono dati limitati in pazienti con compromissione renale o epatica. Questi pazienti devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con prolungati episodi di vomito si può riscontrare una ridotta disponibilità.

Avvertenza:

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

E' stata riportata la comparsa di reazioni cutanee in seguito all'uso del prodotto. Nella maggior parte dei casi esse sono di entità lieve e non richiedono alcun trattamento ma in alcuni casi possono essere gravi, persino fatali. La relazione con racecadotril non può essere completamente esclusa. Quando si verificano reazioni cutanee gravi, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state descritte ad oggi interazioni con altri medicinali nell'uomo.

Nell'uomo, il trattamento congiunto con racecadotril e loperamide o nifuroxazide non modifica la cinetica di racecadotril.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità:

Gli studi sulla fertilità condotti con racecadotril sui ratti dimostrano l'assenza di conseguenze sulla fertilità.

Gravidanza:

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di racecadotril nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, fertilità, sviluppo embrionale fetale, nascita del bambino/parto o sviluppo postnatale. Tuttavia, data l'assenza di studi clinici specifici disponibili, racecadotril non deve essere somministrato a donne in gravidanza

Allattamento:

Data la mancanza di informazioni sull'escrezione di racecadotril nel latte umano, questo medicinale non deve essere somministrato a donne in allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Racecadotril non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.9 Effetti indesiderati

Sono disponibili dati relativi a studi clinici condotti su 2193 pazienti adulti affetti da diarrea acuta trattati con racecadotril e 282 trattati con placebo.

Gli effetti indesiderati di seguito elencati si sono manifestati più frequentemente con racecadotril rispetto al placebo o sono stati segnalati durante la vigilanza di post-marketing. La frequenza degli effetti indesiderati è definita con la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non

comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (vedere paragrafo 4.4)

Non comune: eruzione cutanea, eritema.

Non nota: eritema multiforme, edema linguale, edema facciale, edema labiale, edema oculare, angioedema, orticaria, eritema nodoso, eruzione cutanea papulare, prurigine, prurito, eruzione tossica cutanea.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio. Negli adulti sono state somministrate singole dosi superiori a 2 g, pari a 20 volte la dose terapeutica, e non sono stati descritti effetti dannosi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antidiarroici.

Codice ATC: A07XA04

Racecadotril è un profarmaco che deve essere idrolizzato nel suo metabolita attivo tiorfan, che è un inibitore dell'encefalasi, un enzima peptidasi della membrana cellulare situato in vari tessuti, in particolare nell'epitelio dell'intestino tenue.

Questo enzima contribuisce alla digestione dei peptidi esogeni e alla degradazione dei peptidi endogeni, quali le encefaline.

Racecadotril protegge le encefaline dalla degradazione enzimatica, prolungando la loro azione a livello delle sinapsi encefalinergiche nell'intestino tenue e riducendo l'ipersecrezione.

Racecadotril è un principio attivo antisecretorio intestinale puro. Esso determina una riduzione dell'ipersecrezione intestinale dell'acqua e degli elettroliti indotta dalla tossina colerica o dallo stato infiammatorio, e non ha effetti sull'attività secretoria basale. Racecadotril svolge una rapida attività antidiarroica, senza alterare il tempo di transito intestinale.

Racecadotril non determina una distensione addominale. Nel corso del suo sviluppo clinico, racecadotril ha causato l'insorgenza di stipsi secondaria in una percentuale di pazienti paragonabile a quella riscontrata con la somministrazione di placebo.

In caso di somministrazione orale, l'attività si esplica esclusivamente a livello periferico, senza effetti sul sistema nervoso centrale.

Uno studio cross-over randomizzato ha dimostrato che racecadotril 100 mg in capsule alla dose terapeutica (1 capsula) o a una dose sovraterapeutica (4 capsule) non induce il prolungamento dell'intervallo QT/QTc in 56 volontari sani (al contrario della moxifloxacina, usata come controllo).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: racecadotril è rapidamente assorbito in seguito a somministrazione orale.-

L'esposizione allo stato stazionario è paragonabile all'esposizione in seguito alla somministrazione di una singola dose.

Benché la biodisponibilità del racecadotril non venga alterata dal cibo, il picco di attività viene ritardato di circa un'ora e mezza.

Distribuzione: Nel plasma, dopo una dose orale di racecadotril marcato C-14, l'esposizione misurata di radiocarbonio era magnitudine più di 200 volte superiore rispetto alle cellule ematiche e 3 volte superiore rispetto all'intero sangue. Il farmaco non si è quindi legato alle cellule ematiche a livelli significativi. La distribuzione di radiocarbonio in altri tessuti corporei era moderata, come indicato dal volume medio apparente di distribuzione nel plasma di 66,4 kg.

Il novanta per cento del metabolita attivo di racecadotril (tiorfan=(RS)-N-(1-osso-2-(mercaptometil)-3-fenilpropil) glicina è legato alle proteine plasmatiche, soprattutto all'albumina.

La durata e l'entità dell'effetto di racecadotril sono dose-dipendenti. Il picco d'inibizione dell'encefalinasasi plasmatica viene raggiunto in circa 2 ore e corrisponde a un'inibizione del 75% con una dose di 100 mg; la durata dell'inibizione dell'encefalinasasi plasmatica è di circa 8 ore.

Metabolismo: L'emivita di racecadotril, calcolata come inibizione dell'encefalinasasi plasmatica, è di circa 3 ore. Racecadotril viene rapidamente idrolizzato in tiorfan (RS)-N-(1-osso-2-(mercaptometil)-3-fenilpropil) glicina, il metabolita attivo, a sua volta trasformato in metaboliti inattivi identificati come sulfossido di S-metiltiorfan, tiorfan S-metile, acido propionico 2-metanosulfinilmetile e acido propionico 2-metilsulfanilmetile, tutti formati con un'esposizione sistemica al farmaco progenitore superiore al 10%. Sono stati rilevati e quantificati altri metaboliti minori nelle urine e nelle feci.

La somministrazione ripetuta di racecadotril non causa accumuli nell'organismo.

I dati in vitro indicano che racecadotril/tiorfan e i quattro principali metaboliti inattivi non inibiscono le principali isoforme enzimatiche CYP 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 e 2C19 a livelli clinicamente rilevanti.

I dati in vitro indicano che racecadotril/tiorfan e i quattro principali metaboliti inattivi non inducono le isoforme enzimatiche CYP (famiglia 3A, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, famiglia 1A, 2E1) e gli enzimi coniugati UGT a livelli clinicamente rilevanti.

Racecadotril non altera i legami proteici dei principi attivi fortemente legati alle proteine, quali tolbutamide, warfarin, acido niflumico, digossina o fenitoina.

Nei pazienti con insufficienza epatica [cirrosi, classe B della classificazione di Child-Pugh], il profilo cinetico del metabolita attivo del racecadotril ha evidenziato valori di T_{max} e T_{1/2} analoghi e valori di C_{max} (-65%) e AUC (-29%) inferiori a quelli riscontrati nei soggetti sani.

Nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina 11-39 ml/min), il profilo cinetico del metabolita attivo del racecadotril ha evidenziato valori di C_{max} (-49%) inferiori e valori di AUC (+16%) e T_{1/2} superiori a quelli riscontrati nei volontari sani (clearance della creatinina >70 ml/min).

Nella popolazione pediatrica, i risultati farmacocinetici sono simili a quelli della popolazione adulta, con il C_{max} raggiunto 2 ore e 30 minuti dopo la somministrazione. Non si rilevano accumuli in seguito a dosi multiple somministrate ogni 8 ore, per 7 giorni.

Escrezione: Racecadotril viene eliminato sottoforma di metaboliti attivi e inattivi. L'escrezione avviene principalmente per via renale (81,4%) e, in misura di molto inferiore, per via fecale (8% circa). La via polmonare non risulta significativa (meno dell'1% della dose).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità cronica di 4 settimane su scimmie e cani, adeguati alla durata dei trattamenti nell'uomo, non indicano effetti a dosi fino a 1250 mg/kg/giorno e 200 mg/kg, corrispondenti rispettivamente a margini di sicurezza di 625 e 62 (rispetto all'uomo). Racecadotril non era immunotossico nei topi trattati con racecadotril fino a 1 mese. Esposizioni più prolungate (1 anno) nelle scimmie hanno mostrato infezioni generalizzate e ridotte risposte agli anticorpi con vaccinazione a una dose di 500 mg/kg/giorno e assenza di infezione/immunodepressione alla dose di 120 mg/kg/giorno. Parimenti, nel cane trattato con 200 mg/kg/giorno per 26 settimane sono variati alcuni parametri di infezione/immunitari. La rilevanza clinica non è nota, vedere paragrafo 4.8

Non sono stati riscontrati effetti mutageni o clastogeni di racecadotril nei test standard *in vitro* e *in vivo*. Non sono stati effettuati test sulla cancerogenicità con racecadotril poiché il farmaco è previsto per trattamenti a breve termine.

La tossicità riproduttiva e dello sviluppo (studi su fertilità e sviluppo embrionale precoce, sviluppo prenatale e postnatale compresa funzione materna, sviluppo embrionale-fetale) non ha rivelato effetti specifici per racecadotril.

Altri effetti preclinici (per esempio, anemia grave, verosimilmente aplastica, aumento della diuresi, chetonuria, diarrea) sono stati osservati esclusivamente in caso di esposizione considerata sufficientemente superiore all'esposizione massima prevista per l'uomo. La rilevanza clinica non è nota.

Altri studi sulla sicurezza farmacologica non hanno evidenziato effetti nocivi di racecadotril sul sistema nervoso centrale e sulle funzioni cardiovascolare e respiratoria.

Negli animali, racecadotril ha determinato un aumento degli effetti della butilscolamina sul transito intestinale e sugli effetti anticonvulsivi della fenitoina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Lattosio monoidrato

Amido (di mais) pregelatinizzato

Magnesio stearato

Silice colloidale anidra

Capsula

Ferro ossido giallo (E172)

Titanio diossido (E171)

Gelatina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

-3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Blisters di PVC-PVDC/ Alluminio.

Confezioni da 6, 10, 20 e 100 capsule (Uso ospedaliero) e 500 capsule (Uso ospedaliero).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BIOPROJET EUROPE LTD

29 Earlsfort Terrace,

2, Dublino
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 037518014
AIC n. 037518178
AIC n. 037518026
AIC n. 037518038
AIC n. 037518040

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04/06/2004
Data del rinnovo più recente: 04/06/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco