

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Racecadotril Johnons&Johnson 100 mg capsule rigide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 100 mg di racecadotril.

Eccipiente con effetti noti: ogni capsula contiene 100 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula, rigida (capsula).

Capsula rigida sigillata color pesca. dimensione 2, contenete un granulato da bianco a biancastro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Racecadotril Johnons&Johnson è indicato per il trattamento sintomatico della diarrea acuta negli adulti quando non è possibile il trattamento causale.

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *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 evacuazioni normali.

Le capsule devono essere deglutite con un bicchiere d'acqua.

Il trattamento non deve superare i 7 giorni.

Il trattamento a lungo termine con racecadotril non è raccomandato.

##### *Popolazioni speciali*

Anziani: non è richiesto un aggiustamento del dosaggio per gli anziani.

Popolazione pediatrica: questo dosaggio non deve essere somministrato nei bambini.

Si raccomanda cautela nei pazienti con compromissione epatica o danno renale (vedere paragrafo 5.2).

##### Modo di somministrazione

Per uso orale.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al 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 purulenti e di febbre può essere indicativa della presenza di batteri invasivi responsabili della diarrea o della presenza di altre patologie gravi. Pertanto, il racecadotril non deve essere somministrato in presenza di tali condizioni.

La diarrea cronica non è stata sufficientemente studiata con questo medicinale. Inoltre, il racecadotril non è stato sperimentato su pazienti con diarrea associata agli antibiotici.

Ci sono dati limitati in pazienti con danno renale o compromissione 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 malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 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, 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 sulla 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.

### 4.8 Effetti indesiderati

Sono disponibili dati relativi a studi clinici condotti su 2.193 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto rara ( $< 1/10.000$ ), 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

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 "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'encefalinasia, 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 ha indotto 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.

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

#### Distribuzione

In volontari sani, dopo una dose orale di racecadotril marcato C<sup>14</sup>, la concentrazione di racecadotril era più di 200 volte 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 (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 biologica 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 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<sub>max</sub> e T<sub>1/2</sub> analoghi e valori di C<sub>max</sub> (-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<sub>max</sub> (-49%) inferiori e valori di AUC (+16%) e T<sub>1/2</sub> 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<sub>max</sub> 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.

#### Eliminazione

Racecadotril viene eliminato sotto forma 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 1.250 mg/kg/die e 200 mg/kg/die, 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 degli anticorpi alla vaccinazione ad una dose di 500 mg/kg/die e assenza di infezione/immunodepressione alla dose di 120 mg/kg/die. Parimenti, nel cane trattato con 200 mg/kg/die 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**

Granulato  
Lattosio monoidrato  
Idrossipropilcellulosa  
Cellulosa microcristallina  
Crospovidone (tipo A)  
Magnesio stearato

Capsula  
Ferro ossido giallo (E172)  
Ferro ossido rosso (E172)  
Titanio diossido (E171)  
Gelatina

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare il blister all'interno della scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di PVC-PVDC/Alluminio.  
Le confezioni contengono 10 o 20 capsule rigide

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**

Johnson & Johnson S.p.A., Via Ardeatina km 23,500 - 00071 Santa Palomba - Pomezia (Roma)

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

AIC n. 043582016 - "100 mg capsule rigide", 10 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 043582028 - "100 mg capsule rigide", 20 capsule in blister PVC/PVDC/AL

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: MM/AAAA

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

MM/AAAA