



TIORFAN®
(racecadotril)

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.
Granulado
10 mg / 30 mg

TIORFAN[®]

racecadotril

APRESENTAÇÕES

TIORFAN[®] Granulado de 10 mg - Embalagens com 2, 10 e 18 sachês de 1 g.

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES

TIORFAN[®] Granulado de 30 mg - Embalagens com 2, 10 e 18 sachês de 3 g.

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada sachê de TIORFAN[®] contém:

Racecadotril.....10 mg

Excipiente q.s.p.....1 g

Excipientes: sacarose, sílica coloidal, poliacrilato, aroma de damasco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TIORFAN[®] é indicado no tratamento da diarreia aguda, juntamente com terapia de reidratação oral ou parenteral.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

TIORFAN[®] foi avaliado em 102 crianças contra a loperamida no tratamento da diarreia aguda (média de 4,7 anos). Ambos os tratamentos foram rapidamente eficazes, mas o grupo do TIORFAN[®] necessitou de menos medicação suplementar (reidratação oral, antieméticos, analgésicos) com menos constipação.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

I. D. Turck, H. Berard, N. Fretault & J. M. Lecomte. Comparison of racecadotril and loperamide in children with acute diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13 (Suppl. 6) 27-32.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção:

Racecadotrila é rapidamente absorvida pela via oral.

Distribuição:

Depois da administração oral de racecadotrila marcado com C14 em voluntários sadios, a concentração de racecadotrila foi 200 vezes maior em plasma do que nas células do sangue e 3 vezes superior no plasma do que no sangue total.

A distribuição de radiocarbono em outros tecidos do corpo foi moderada, tal como indica pelo volume de distribuição aparentemente médio de 66,4 Kg em plasma.

90% do metabólito ativo da racecadotrila, a (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptometil)-3-fenilpropil) glicina, se une nas proteínas plasmáticas, principalmente na albumina.

A duração e a magnitude do efeito de racecadotrila é dose-dependente. O pico de atividade inibidora sobre a encefalinase plasmática se observa aproximadamente 2 horas depois da administração e corresponde a uma inibição de 90% com a dose de 1,5 mg/kg. A duração da atividade inibitória sobre a encefalinase plasmática é de aproximadamente 8 horas.

Metabolismo:

A meia-vida da racecadotrila, avaliada como inibição da encefalinase plasmática, é de aproximadamente 3 horas.

A racecadotrila se hidrolisa rapidamente ao (RS)-N-(1-oxo-2(mercaptometil)-3-fenilpropil) glicina, o metabólito ativo, que, por sua vez, se transforma em metabólitos inativos identificados como sulfóxido de S-metil tiorfano, ácido 2-metanosulfonilometil propiônico e ácido 2-metilsulfonilometil propiônico, formando mais de 10% de exposição sistêmica do fármaco precursor.

Outros metabólitos menores também foram detectados e quantificados em urina e fezes.

Os dados *in vitro* indicam que a racecadotrila/tiorfano e os quatro metabólitos inativos principais não induzem as isoformas das enzimas CYP (família 3^a, 2^a6, 2B6, 2C9/2C19, família 1A, 2E1) e enzimas UGTs conjugadas em um ponto que poderia ser clinicamente relevante.

Na população pediátrica, os resultados farmacocinéticos são semelhantes aos da população adulta, atingindo C_{max} em 2 horas e 30 minutos após a administração. Não há acumulação após múltiplas doses administradas a cada 8 horas durante 7 dias.

Excreção:

A racecadotrila é eliminada sob a forma de metabólitos ativos e inativos. A principal via de eliminação é renal (81,4%) e, a um grau muito menor, fecal (cerca de 8%). A eliminação por via pulmonar não é significativa (menos do que 1% da dose).

Propriedades Farmacodinâmicas

TIORFAN[®] é um inibidor de encefalinase, a enzima responsável pela decomposição das encefalinas. É um inibidor seletivo, porém reversível, e protege as encefalinas endógenas que são fisiologicamente ativas no trato digestivo.

TIORFAN[®] é um agente antissecretor intestinal puro, que demonstrou não ter qualquer efeito sobre a motilidade gastrointestinal. Reduz a hipersecreção intestinal de água e eletrólitos causada pela toxina do cólera ou inflamação sem afetar a secreção basal. Portanto, não há qualquer efeito sobre o intestino normal.

Quando administrado por via oral, a inibição da encefalinase é puramente periférica.

TIORFAN[®] não afeta a atividade da encefalinase no sistema nervoso central, e não demonstrou produzir dependência nem efeitos estimulantes ou sedativos no sistema nervoso central.

Racecadotrila é um pró-fármaco que precisa hidrolisar em seu metabolito ativo tiorfan, o qual é um inibidor da encefalinase, peptidase de membrana celular localizado em vários tecidos, de forma notável no epitélio do intestino delgado. Esta enzima contribui para a digestão de peptídeos exógenos como a quebra de peptídeos endógenos, tais como encefalinas.

A racecadotrila protege as encefalinas de degradação enzimática prolongando a sua ação nas sinapses encefalinérgicas do intestino delgado e reduzindo a hipersecreção.

A racecadotrila é um antissecretor intestinal puro. Diminui hipersecreção intestinal de água e eletrólitos induzida pela toxina do cólera ou inflamação e não tem efeitos na secreção basal. A racecadotrila exerce atividade antidiarreica rápida, sem alterar o tempo de trânsito intestinal.

Em dois ensaios clínicos em crianças, a racecadotrila reduziu em 40% a 46%, respectivamente, do peso de deposições durante as primeiras 48 horas. Uma redução significativa foi também observada em duração da diarreia e a necessidade de reidratação. Uma meta-análise de dados de pacientes individuais (9 ensaios clínicos randomizados com racecadotrila em função dos dados placebo mais uma solução de reidratação oral) coletadas de pacientes individuais 1384 crianças que sofrem de diarreia aguda de gravidade variável e tratados como pacientes hospital ou em ambulatório. A idade média dos pacientes foi de 12 meses (intervalo interquartil: 6-39 meses). Um total de 714 pacientes tinha menos 1 ano e 670 pacientes tinham 1 ano de idade. O peso médio estava compreendido entre 7,4 kg e 12,2 kg nos estudos. A duração média total de diarreia após a inclusão foi 2,81 dias para placebo e 1,75 dias para racecadotrila. A proporção de pacientes recuperados foi maior nos grupos racecadotrila comparação com o placebo [Hazard Ratio (HR): 2,04; 95% IC 1,85-2,32; P <0,001; Regressão de Cox]. Os resultados foram muito semelhantes para lactentes (<1 ano) (HR: 2,01; 95% CI 1,71-2,36; p <0,001) e crianças (> 1 ano) (HR: 2,16; IC de 95% 1,83-2,57, p <0,001). Em estudos em pacientes hospitalizados (N = 637 pacientes), a razão entre a média de racecadotrila/Depoimentos do placebo foi CI 0,59 (95%: 0,51 0,74; p <0,001). Em estudos em pacientes ambulatorios (n = 695

pacientes), a relação entre a média fezes diarreicas racecadotril/placebo foi de 0,63 (95% CI ,47-,85, $p < 0,001$).

A racecadotril não causa distensão abdominal. Durante o desenvolvimento clínico, a racecadotril produziu obstipação secundária em grau semelhante ao produzido em placebo. Quando se administra por via oral, sua atividade é exclusivamente periférica, sem efeitos sobre o sistema nervoso central.

Um estudo cruzado randomizado mostrou que a cápsula de 100 mg de racecadotril em doses terapêuticas (1 cápsula) ou em doses supra-terapêuticas (4 cápsulas) não induziu um prolongamento do intervalo QT/QTc em 56 voluntários saudáveis (ao contrário da moxifloxacina, utilizada como controle positivo).

4. CONTRAINDICAÇÕES

TIORFAN[®] é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Como a sacarose é a origem da glicose e frutose, TIORFAN[®] Granulado não deve ser usado em pacientes com intolerância à frutose, síndrome de má absorção de glicose/galactose ou deficiência a isomaltase sucrase. Gravidez e lactação. Diarreia enteroinvasiva caracterizada por febre e sangue. Diarreia provocada por tratamento com antibióticos de amplo espectro.

TIORFAN[®] 10 mg é contraindicado para menores de 3 meses de idade.

TIORFAN[®] 30 mg é contraindicado para menores de 3 anos de idade.

ATENÇÃO: este medicamento contém AÇÚCAR, portanto deve ser usado com cautela em portadores de DIABETES.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. TIORFAN[®] é um medicamento classificado na categoria de risco B na gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Precauções:

A administração de TIORFAN[®] em crianças não modifica as diretrizes usuais de reidratação. A reidratação é muito importante no tratamento da diarreia aguda em crianças.

As necessidades de reidratação e a via devem ser adaptadas para idade e peso do paciente e de acordo com a fase e gravidade da doença, especificamente no caso de diarreia grave ou prolongada com vômitos ou falta de apetite.

Em caso de diarreia grave ou prolongada com vômitos ou falta de apetite, deverá considerar uma reidratação por via intravenosa.

A presença de pus ou sangue nas fezes e febre pode indicar a presença de bactérias invasivas causantes de diarreia ou a existência de outra doença grave. Além disso, não houve estudos com racecadotril em diarreia causada por antibióticos. Portanto, racecadotril não deve administrada nestes casos.

Advertências:

TIORFAN[®] não foi suficientemente estudado em diarreia crônica.

Em pacientes diabéticos, a quantidade de açúcar no sachê, 966,5 mg (sachê 10 mg) e 2899 mg (sachê 30 mg) de sacarose, deve ser levada em consideração. Se a quantidade de sacarose (origem da glicose e frutose) fornecida por TIORFAN[®] 10 mg e 30 mg exceder 5 g/dia, deve-se considerar o suprimento diário, sendo necessário a reavaliação do suprimento diário de açúcar da alimentação do paciente.

ATENÇÃO: este medicamento contém AÇÚCAR, portanto deve ser usado com cautela em portadores de DIABETES.

TIORFAN[®] não deve ser administrado em lactantes menores de 3 meses, porque não há ensaios clínicos realizados nesta população.

Atenção deve ser dada a pacientes com insuficiência renal ou hepática devido à falta de experiência clínica nestes grupos, portanto não se recomenda a administração de TIORFAN[®] nestes grupos.

TIORFAN[®] não deve ser administrado em caso de vômitos prolongados ou incontrolados, devido a uma possível redução na biodisponibilidade.

Há relatos de reações na pele com o uso deste produto. Na maioria dos casos são moderadas e não requerem tratamento, porém em alguns casos podem ser graves, até mesmo potencialmente mortais. Não se pode excluir totalmente a associação com racecadotril. No caso de se experimentar reações graves na pele, o tratamento tem que ser interrompido imediatamente.

Casos de hipersensibilidade/edema angioneurótico foram relatados em pacientes tratados com racecadotril. Estes podem aparecer a qualquer momento durante o tratamento. O angioedema pode aparecer na face, extremidades, lábios e membranas mucosas. Se o angioedema estiver associado à obstrução da via aérea superior, como língua, glote e/ou laringe, o tratamento de emergência deve ser administrado rapidamente. O racecadotril deve ser descontinuado e o paciente deve ser submetido a um monitoramento contínuo e rigoroso até a resolução completa e sustentada dos sintomas. Pacientes com história prévia de angioedema não relacionado ao tratamento com racecadotril podem ter um risco aumentado de angioedema. O uso concomitante de racecadotril e inibidores da ECA pode aumentar o risco de angioedema (ver item 6). Portanto, é necessário fazer uma avaliação cuidadosa do risco-benefício antes de iniciar o tratamento com racecadotril em pacientes tratados com inibidores da ECA.

Em casos de uso do TIORFAN[®] Granulado em adultos, deve-se considerar que:

Gravidez: Não estão disponíveis dados adequados, em seres humanos, para o uso durante a gravidez. No entanto, estudos com animais não identificaram qualquer risco para a gravidez ou desenvolvimento embrio-fetal. TIORFAN[®] não deve ser usado na gravidez, a menos que os benefícios potenciais compensem os riscos. Categoria de risco na Gravidez: B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

TIORFAN[®] é um medicamento classificado na categoria de risco B na gravidez.

Lactação: Não estão disponíveis dados adequados, em seres humanos, para o uso de TIORFAN[®] durante a lactação. No entanto, estudos com animais não identificaram qualquer risco para a lactação ou prole sendo amamentada.

Fertilidade: Os estudos com racecadotril em animais demonstraram que não há impacto na fertilidade.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas: Nenhum efeito adverso sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas foi identificado.

Idosos: Não existem recomendações ou cuidados especiais sobre o uso de TIORFAN[®] em pacientes idosos. Não é necessário ajuste da dosagem em pacientes idosos.

Crianças: TIORFAN[®] 10 mg não é recomendado para crianças abaixo de 3 meses de idade. TIORFAN[®] 30 mg não é recomendado para crianças abaixo de 3 anos de idade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento - medicamento

Nenhum estudo específico em seres humanos foi realizado. Racecadotril não inibe nem induz o citocromo P450 em modelos animais.

O tratamento conjunto com loperamida ou nifuroxazida não modifica a cinética da racecadotril. Não modifica a união às proteínas de fármacos fortemente unidos a elas como a tolbutamida, varfarina, ácido niflúmico, digoxina ou a fenitoína.

A associação com Inibidores da ECA (captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril), utilizados para diminuir a pressão arterial ou facilitar o trabalho cardíaco, oferece risco de aumento dos efeitos indesejáveis de angioedema.

Interações medicamento - alimento

A presença de alimentos no tubo digestivo não influencia a absorção do medicamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento de ser conservado em temperatura ambiente (15°C e 30°C). O prazo de validade do produto é de 24 meses, contados a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características organolépticas: TIORFAN[®] 10 mg e 30 mg está na forma de pó branco finamente granulado, com odor característico de damasco.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

TIORFAN® Granulado deve ser ingerido por via oral com água, dissolvendo pela agitação o conteúdo do sachê, ou misturado a pequena quantidade de alimento em uma colher, ou colocado diretamente na boca do paciente.

Posologia

TIORFAN® Granulado deve ser administrado juntamente com o tratamento de reidratação oral ou parenteral a pacientes nos quais a desidratação tenha ocorrido ou seja suspeita.

A Posologia recomendada é de 1,5 mg/kg de peso corporal, três vezes ao dia.

A tabela abaixo define a dose usual de acordo com o peso e a idade do paciente. Use o peso do paciente para calcular a dose. Caso não seja possível, use a idade do paciente.

| | | |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| Idade | 3-9 meses | 10 – 35 meses |
| Peso (Kg) | Menos de 9 Kg | 9 a 13 Kg |
| Dose | 10 mg a cada 8 horas | 20 mg a cada 8 horas |
| Nº sachês/dose | 1 x 10 mg a cada 8 horas | 2 x 10 mg a cada 8 horas |
| Idade | 3-8 anos | 9-14 anos |
| Peso (Kg) | 14 a 27 Kg | Mais de 27 Kg |
| Dose | 30 mg a cada 8 horas | 60 mg a cada 8 horas |
| Nº sachês/dose | 1 x 30 mg a cada 8 horas | 2 x 30 mg a cada 8 horas |

Junto com a solução de reidratação oral, o tratamento deve ser iniciado com o número de sachês recomendado independentemente do tempo. A continuação do tratamento é com a administração oral do produto em períodos aproximados de 8 em 8 horas até que a diarreia cesse, porém não deve ultrapassar 7 dias de tratamento.

A dose diária não deve exceder a aproximadamente 6 mg/kg.

Não há estudo de TIORFAN® administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dispõe-se de dados de estudos clínicos em 860 pacientes pediátricos com diarreia aguda e tratados com racecadotril, e 411 tratados com placebo.

As reações adversas informadas têm ocorrido com maior frequência com racecadotril que com placebo ou foram relatados durante a vigilância pós-comercialização. A frequência das reações adversas se define utilizando a seguinte conversão:

| Frequência das Reações Adversas | |
|---|-----------------------|
| $\geq 1/10$ (>10%) | Muito comum |
| $\geq 1/100$ e $< 1/10$ (> 1% e < 10%) | Comum (frequente) |
| $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ (> 0,1% e < 1%) | Incomum (infrequente) |
| $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ (>0,01% e < 0,1%) | Raro |
| $< 1/10.000$ (< 0,01%) | Muito raro |

Infecções e Infestações

Reação incomum: amigdalite (inflamação das amígdalas).

Transtornos da Pele e do Tecido Subcutâneo

Reação incomum: erupção e eritema (vermelhidão da pele).

Reações adversas de frequência não conhecida foram relatadas, porém não pode se estimar a frequências a partir dos dados disponíveis: eritema multiforme (lesões avermelhadas nas extremidades e interior da boca), inchaço da língua, inchaço da face, inchaço dos lábios, inchaço das pálpebras, angioedema, urticária, eritema nodoso (processo inflamatório caracterizado pelo aparecimento de nódulos dolorosos sob a pele), erupção papular (erupção na pele caracterizada pelo aparecimento pequenas lesões avermelhada, endurecidas e irregulares), prurigo (lesões com prurido na pele) e prurido (coceira).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existem dados disponíveis sobre superdosagem em crianças. No entanto, em adultos, doses individuais de 2 g, isto é, 20 vezes a dose terapêutica para o tratamento de diarreia aguda em adultos, foram administradas nas pesquisas clínicas sem causar efeitos nocivos.

Nenhum incidente com superdosagem acidental foi relatado.

Tratamento: Em caso de emergência é imprescindível a assistência médica. Nenhum antídoto específico foi identificado e o tratamento deve ser sintomático e de apoio.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.5626.0002

Farmacêutica Responsável:

Juliana Vescovi de Freitas Aguiar – CRF/ES nº 5187

Fabricado por:

Ferrer Internacional S.A.

Calle Joan Buscallà 1-9
08173 Sant Cugat Del Vallès – Barcelona – Espanha.

Registrado e Importado por:

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.
Rodovia ES 357, KM 66, S/N, Baunilha, Colatina/ES
CNPJ nº 04.748.181/0009-47

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/11/2020.

