



TIORFAN®
(racecadotril)

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.
Cápsula
100 mg

TIORFAN[®]

racecadotrila

APRESENTAÇÕES

TIORFAN[®] Cápsula de 100 mg: Embalagens com 4, 6 e 9 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de TIORFAN[®] contém:

racecadotrila..... 100 mg

excipiente q.s.p..... 1 cápsula

Excipientes: lactose, amido de milho, estearato de magnésio e sílica coloidal.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TIORFAN[®] é indicado no tratamento da diarreia aguda.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Em um primeiro estudo controlado por placebo na diarreia aguda grave, foi demonstrado que nos casos graves, a racecadotrila é rapidamente eficaz no alívio da diarreia e seus sintomas associados. Pacientes: 198 adultos (18 a 89 anos), com diarreia aguda grave (> 5 evacuações/dia na inclusão, 49% de ardência anal, 89% de odor abdominal, 36% de febre). Esquema: duplo-cego, randomizado, controlado por placebo. A racecadotrila foi superior ao placebo em: tempo para recuperação, percentagem de pacientes recuperados (93% x 76%), duração do tratamento ($p < 0,001$), ordem de sinais e sintomas associados. (Ref.: Baumer Ph, Danquechin-Dorval E, Bertrand J, Vetel JM, Shwartz JC, Lecomte JM. Effects of acetorphan, an enkephalinase inhibitor, on experimental and acute diarrhea. Gut 1992; 33:753-758).

Em um segundo estudo controlado por placebo na diarreia aguda, foram confirmados os resultados positivos do primeiro estudo, em pacientes com diarreia por infecção viral ou intoxicação alimentar.

Pacientes: 227 adultos com diarreia aguda. Esquema: duplo-cego, randomizado, controlado por placebo. A racecadotrila foi significativamente superior ao placebo no número de evacuações nas primeiras 60 horas. (Ref.: Vetel JM. Etude comparative em double aveugle pour évaluer l'efficacité et

la tolérance de trois dosis d'acétorphan et d'un placebo dans le traitement des diarrhées aiguës. Dossier AMM Tiorfan, vol 26 A).

Na diarreia aguda, a racecadotril é tão eficaz quanto alguns agentes atuais em termos de eficácia global e velocidade de ação. Entretanto, em estudo realizado em 69 pacientes com diarreia aguda com menos de 5 dias de duração, a racecadotril foi efetivamente mais eficaz na redução da distensão abdominal, além de observar-se significativa redução da constipação secundária com o uso do medicamento. (Ref.: Rogé J, Baumer Ph, Berard H, Swartz JC, Lecomte JM. The enkephalinase inhibitor, acetorphan, in acute diarrhoea: a double-blind controlled trial versus loperamide Scandinavian Journal of Gastroenterology 1993, 28: 352-354).

A tolerabilidade e segurança da racecadotril foi avaliada em mais de 1.350 indivíduos, incluindo indivíduos saudáveis e pacientes com diarreia aguda e distúrbios intestinais funcionais. Destes, 495 pacientes foram tratados durante 15 dias ou mais, 430 durante 1 mês ou mais e 194 durante dois meses ou mais, e 100 durante 3 meses. Os efeitos adversos da racecadotril foram semelhantes na frequência e na natureza, aos observados nos pacientes tratados com placebo nos experimentos controlados. (Ref.: Tolérance clinique. Analyse et Synthèse des résultats des essais cliniques. Dossier AMM Tiorfan, vol 27). Mesmo após a administração de racecadotril durante períodos de 7 dias ou mais, não foram encontradas anormalidades significativas ou padrões de alterações. (Ref.: Tolérance biologique. Analyse et Synthèse des résultats des essais cliniques. Dossier AMM Tiorfan, vol 27).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção:

Por via oral a racecadotril é rapidamente absorvida.

A exposição no estado de equilíbrio é comparável à exposição após uma dose única.

A biodisponibilidade de racecadotril não é afetada pelos alimentos, porém a atividade máxima é retardada em uma hora e meia.

Distribuição:

Depois da administração oral de racecadotril marcado com C14 em voluntários saudáveis, a concentração de racecadotril 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 racecadotril, a (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptometil)-3-fenilpropil)-glicina, se une nas proteínas plasmáticas, principalmente na albumina. As propriedades farmacocinéticas da racecadotril não se alteram com a administração repetida ou a administração em pessoas idosas.

A duração e a magnitude do efeito de racecadotril 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 75% com a dose de 100 mg.

A duração da atividade inibitória sobre a encefalinase plasmática é de aproximadamente 8 horas.

Metabolismo:

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

A racecadotril 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.

A administração repetida de racecadotril não causa acumulação no organismo.

Os dados *in vitro* indicam que a racecadotril/tiorfan e os quatro metabólitos inativos principais não induzem as isoformas das enzimas CYP (família 3A, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, família 1A, 2E1) e enzimas UGTs conjugadas em um ponto que poderia ser clinicamente relevante.

Racecadotril não modifica a ligação a proteínas dos fármacos fortemente ligados a eles, tal como a tolbutamida, a warfarina, ácido niflúmico, fenitoína ou digoxina proteína.

Em pacientes com insuficiência hepática (cirrose, grau B da classificação Child-Plugh), o perfil cinético do metabólito ativo da racecadotril mostrou um Tmax e T½ similares e Cmax (-65%) e AUC (-29%) menores, em comparação com indivíduos saudáveis.

Em pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina 11-39 ml/min), o perfil cinético do metabólito ativo de racecadotril mostrou uma Cmax inferior (-49%) e AUC (+ 16%) e uma T½ superiores, em comparação com voluntários saudáveis (depuração da creatinina > 70 ml/min).

Na população pediátrica, os resultados farmacocinéticos são semelhantes aos da população adulta, atingindo Cmax 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 racecadotril 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 localizada 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 da cólera ou inflamação e não tem efeitos na secreção basal. A racecadotrila exerce atividade antidiarreica rápida, sem alterar o tempo de trânsito intestinal.

A racecadotrila não causa distensão abdominal. Durante o desenvolvimento clínico, a racecadotrila 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 racecadotrila em doses terapêuticas (1 cápsula) ou em doses supra terapêutica (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. Gravidez e lactação. Diarreia enterro-invasiva caracterizada por febre e sangue.

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 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 racecadotrila em diarreia causada por antibióticos. Portanto, racecadotrila não deve ser administrada nestes casos.

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

A experiência em pacientes com insuficiência renal ou hepática é limitada, portanto, estes pacientes devem ser tratados com precauções.

É possível que a biodisponibilidade reduza em pacientes com vômitos prolongados.

Advertências:

Este medicamento contém lactose. Os pacientes com intolerância hereditária a galactose, com insuficiência de lactase de Lapp ou problemas na absorção de glucose ou galactose não devem tomar este medicamento.

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.

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: Não há dados de segurança e eficácia de TIORFAN[®] 100 mg cápsula em crianças, portanto não é recomendado para crianças.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento - medicamento

Nenhum estudo específico em seres humanos foi realizado. Racecadotrila não inibe nem induz o citocromo P450 em modelos animais. O tratamento conjunto com loperamida ou nifuroxazida não modifica a cinética da racecadotrila. 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 deve ser armazenado em temperatura ambiente (15°C a 30°C), ao abrigo do calor. O prazo de validade do produto é de 36 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[®] 100 mg é uma cápsula de gelatina, cor marfim, que contém um pó branco fino e grânulos de odor forte.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Deve ser administrado juntamente com o tratamento de reidratação oral ou parenteral, em pacientes nos quais a desidratação tenha ocorrido ou seja suspeita.

O tratamento deve ser iniciado com uma única cápsula de 100 mg, administrada por via oral independentemente do horário. A continuação do tratamento é com administração oral do produto em períodos aproximados de 8 em 8 horas até que a diarreia cesse. A dose diária não deve exceder 400 mg.

Somente para Adultos:

Uma cápsula inicialmente, em qualquer altura do dia. Posteriormente, uma cápsula três vezes ao dia, preferencialmente antes das refeições.

O tratamento deve ser continuado até que a diarreia cesse, porém, o tratamento não deve ultrapassar mais do que 7 dias.

População especial:

Crianças: Existem formulações específicas para lactantes, crianças e adolescente.

Idosos: Não é necessário ajuste da dosagem em pacientes idosos.

Se recomenda precaução em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

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.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dispõe-se de dados de estudos clínicos em 2.193 pacientes adultos com diarreia aguda tratados com racecadotril e 282 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

Transtorno do Sistema Nervoso

Reação comum: Cefaleia.

Transtorno da Pele e do Tecido Subcutâneo

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): erupção, 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), prurido (coceira) e erupção tóxica na pele.

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

10. SUPERDOSE

Doses individuais de 2 g, isto é, 20 vezes a dose terapêutica para o tratamento de diarreia aguda, 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.

