

racecadotril

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Cápsula dura

100 mg

## BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

### I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**racecadotrila**

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

#### APRESENTAÇÕES

Cápsula dura 100 mg: embalagens com 9 cápsulas.

#### USO ORAL

#### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de racecadotrila contém:

racecadotrila.....100 mg

Excipientes: amido, lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio e croscarmelose sódica.

### II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Racecadotrila 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 dor 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 racecadotrila 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 racecadotrila 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 racecadotrila 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 racecadotrila foram semelhantes na frequência e na natureza, aos observados nos pacientes tratados com placebo nos experimentos controlados. (Ref.: Tolérance clinique. Analyse et Synthèse des resultats des essais cliniques. Dossier AMM Tiorfan, vol 27). Mesmo após a administração de racecadotrila durante períodos de 7 dias ou mais, não foram encontradas anormalidades significativas ou padrões de alterações. (Ref.: Tolérance biologique. Analyse et Synthèse des resultats des essais cliniques. Dossier AMM Tiorfan, vol 27).

#### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### Propriedades Farmacocinéticas

##### Absorção

Por via oral a racecadotrila é rapidamente absorvida.

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

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

##### Distribuição

Depois da administração oral de racecadotrila marcado com C14 em voluntários saudáveis, 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. As propriedades farmacocinéticas da racecadotrila não se alteram com a administração repetida ou a administração em pessoas idosas.

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 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 racecadotrila, 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 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 T<sub>max</sub> e T<sub>1/2</sub> similares e C<sub>max</sub> (-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 C<sub>max</sub> inferior (-49%) e AUC (+ 16%) e uma T<sub>1/2</sub> 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 C<sub>max</sub> 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

Racecadotril 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.

Racecadotril 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 da 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.

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

Racecadotril é um pró-fármaco que precisa hidrolisar em seu metabólito ativo, 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 racecadotril protege as encefalinas de degradação enzimática prolongando a sua ação nas sinapses encefalinérgicas do intestino delgado e reduzindo a hipersecreção.

A racecadotril 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 racecadotril exerce atividade antidiarreica rápida, sem alterar o tempo de trânsito intestinal.

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 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

Racecadotril 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. Racecadotril é um medicamento classificado na categoria de risco B na gravidez.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### Precauções

A administração de racecadotril 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 racecadotril em diarreia causada por antibióticos. Portanto, racecadotril não deve ser administrada nestes casos.

Racecadotril 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 racecadotrilas podem ter um risco aumentado de angioedema. O uso concomitante de racecadotrilas 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 racecadotrilas 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. Racecadotrilas 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. Racecadotrilas é um medicamento classificado na categoria de risco B na gravidez.**

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

**Fertilidade:** os estudos com racecadotrilas em animais demonstraram que não há impacto na fertilidade.

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:** nenhum efeito adverso sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas foi identificado.

**Idosos:** não existem recomendações ou cuidados especiais sobre o uso de racecadotrilas em pacientes idosos. Não é necessário ajuste da dosagem em pacientes idosos.

**Crianças:** não há dados de segurança e eficácia de racecadotrilas 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. Racecadotrilas não inibe nem induz o citocromo P450 em modelos animais. O tratamento conjunto com loperamida ou nifuroxazida não modifica a cinética da racecadotrilas. Não modifica a união às proteínas de fármacos fortemente unidos a elas como a tolbutamida, varfarina, ácido niplúmico, 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

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

**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 físicas e organolépticas:** cápsula gelatinosa dura, com corpo e tampa branco, contendo pó branco.

**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 racecadotrilas 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

### 10.

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

As reações adversas informadas têm ocorrido com maior frequência com racecadotrilas 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	
>1/10 (>10%)	Muito comum
>1/100 e ≤ 1/10 (> 1% e ≤ 10%)	Comum (frequente)
>1/1.000 e ≤ 1/100 (> 0,1% e ≤ 1%)	Incomum (infrequente)
>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 ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### 11. SUPERDOSE

Doses individuais de 2g, 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.**

#### III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0612.

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**  
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar  
São Paulo – SP  
CNPJ 60.659.463/0029-92  
Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**  
Guarulhos – SP

Ou

Embalado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**  
Cabo de Santo Agostinho – PE

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/07/2020	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	24/06/2020	2007555/20-3	11016 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento		III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG CAP DURA X 9
22/05/2019	0456558/19-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/12/2018	1198942/18-4	1959 – GENÉRICO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	21/01/2019	<p><b>VP</b></p> <p>III – DIZERES LEGAIS</p> <p><b>VPS</b></p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p> <p>III – DIZERES LEGAIS</p>	VP/VPS	100 MG CAP DURA X 9
12/12/2018	0131447/19-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p><b>VP</b></p> <p>3.QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p><b>VPS</b></p> <p>4.CONTRAINDICAÇÕES</p> <p>5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p> <p>9.REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP/VPS	100 MG CAP DURA X 9
15/02/2017	0256108/17-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/02/2017	0256108/17-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/02/2017	<p><b>VP</b></p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p>	VP / VPS	100 MG CAP DURA X 9

							8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? <b>VPS</b> 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
23/08/2016	2208299/16-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/08/2016	2208299/16-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/08/2016	APRESENTAÇÕES	VP / VPS	100 MG CAP DURA X 9
05/08/2016	2154569/16-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/08/2016	2154569/16-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/08/2016	<b>VP</b> 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III. DIZERES LEGAIS <b>VPS</b> 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III. DIZERES LEGAIS	VP / VPS	100 MG CAP DURA X 6 100 MG CAP DURA X 9

17/03/2016	1368735/16-2	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	17/03/2016	1368735/16-2	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	17/03/2016	ATUALIZAÇÃO DE ACORDO COM A BULA DO MEDICAMENTO REFERÊNCIA EM ADEQUAÇÃO À RDC 47/09	VP / VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS ACLAR X 6  100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS PVDC X 9
------------	--------------	---	------------	--------------	--	------------	---	----------	---