

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HIDRASEC 100 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 100 mg de racecadotril.

Excipientes: cada cápsula contiene 41 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas de color marfil. Tamaño 2, que contienen un polvo blanco con olor a azufre.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la diarrea aguda inespecífica en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Vía oral.

Adultos:

La dosis inicial es de 100 mg (1 cápsula) , cualquiera que sea la hora del día. Posteriormente, 100 mg (1 cápsula) tres veces al día preferiblemente antes de las comidas principales.

El tratamiento debe continuar hasta que se produzcan 2 deposiciones normales.

El tratamiento no debe prolongarse más de 48 horas.

El tratamiento será complementario a las medidas dietéticas.

Población pediátrica

HIDRASEC no debe ser utilizado en niños y adolescentes.

Personas de edad avanzada:

No es necesario el ajuste de dosis en personas de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal y/o hepática:

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Precauciones de empleo:

La administración de racecadotril no modifica las pautas habituales de rehidratación.

Si no se observa mejoría clínica en 48 horas o si aparece fiebre, se interrumpirá el tratamiento con HIDRASEC. Los pacientes deben ser informados de que deben consultar a su médico en el caso de que esta situación ocurriera.

Puesto que el tratamiento de la diarrea con racecadotril es sólo sintomático, cuando sea posible, ésta se debe tratar a partir de su causa.

La presencia de deposiciones con sangre o pus y fiebre puede indicar la presencia de bacterias invasivas causantes de la diarrea, o la existencia de otra enfermedad grave. Por lo tanto, racecadotril no debería administrarse en estos casos.

Este medicamento no ha sido suficientemente estudiado en la diarrea crónica. Racecadotril no ha sido estudiado en la diarrea causada por antibióticos.

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal o hepática es limitada. Estos pacientes deben tratarse con precaución (ver sección 5.2).

Es posible que la disponibilidad se reduzca en pacientes con vómitos prolongados.

Advertencia:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas de intolerancia hereditaria a la galactosa, con insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hasta el momento, no se han descrito interacciones con otros medicamentos en humanos.

En humanos, el tratamiento concomitante con racecadotril y loperamida o nifuroxazida no modifica la cinética del racecadotril.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de racecadotril en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la gestación, fertilidad, desarrollo embrio-fetal, parto o desarrollo postnatal. Sin embargo, en ausencia de estudios clínicos específicos, racecadotril no debe administrarse a mujeres embarazadas.

Lactancia

Debido a la falta de datos sobre el paso de racecadotril a la leche materna, este medicamento no debe administrarse a mujeres durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

Los estudios con racecadotril en ratas demostraron que no hay impacto en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de racecadotril sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Se dispone de datos de estudios clínicos en 2.193 pacientes adultos con diarrea aguda tratados con racecadotril y 282 tratados con placebo.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación han ocurrido con mayor frecuencia con racecadotril que con placebo o bien han sido notificadas durante la vigilancia post-comercialización. La frecuencia de las reacciones adversas se define usando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefaleas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción, eritema.

Frecuencia desconocida: eritema multiforme, edema de lengua, edema de cara, edema de labios, edema de párpados, angioedema, urticaria, eritema nodoso, erupción papular, prurigo, prurito, erupción tóxica de la piel.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano Website: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis.

Se han administrado en adultos dosis superiores a 2 g en una sola toma, el equivalente a 20 veces la dosis terapéutica, sin que se hayan observado efectos nocivos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros antidiarreicos.

Código A.T.C.: A07XA04

Racecadotril es un pro-fármaco que necesita hidrolizarse a su metabolito activo tiorfan, el cual es un inhibidor de la encefalinasa, peptidasa de la membrana celular situada en varios tejidos, de forma notable

en el epitelio del intestino delgado. Esta enzima contribuye tanto a la hidrólisis de los péptidos exógenos como a la rotura de los péptidos endógenos tales como las encefalinas.

El racecadotril protege las encefalinas de la degradación enzimática prolongando su acción en las sinapsis encefalinérgicas del intestino delgado y reduciendo la hipersecreción.

El racecadotril es un antisecretor intestinal puro. Disminuye la hipersecreción intestinal de agua y electrolitos inducida por la toxina del cólera o la inflamación y no tiene efectos sobre la secreción basal. El racecadotril ejerce una actividad antidiarreica rápida, sin modificar el tiempo del tránsito intestinal.

El racecadotril no provoca distensión abdominal. Durante su desarrollo clínico, el racecadotril produjo estreñimiento secundario en grado semejante al que produjo el placebo. Cuando se administra por vía oral, su actividad es exclusivamente periférica, sin efectos sobre el sistema nervioso central.

Un estudio cruzado aleatorio mostró que la cápsula de 100 mg de racecadotril a dosis terapéuticas (1 cápsula) o en dosis supraterapéutica (4 cápsulas) no indujo la prolongación del intervalo QT / QTc en 56 voluntarios sanos (al contrario que moxifloxacino, utilizado como control positivo).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Por vía oral, el racecadotril se absorbe rápidamente.

La biodisponibilidad del racecadotril no se modifica por la alimentación pero el pico de la actividad se retrasa aproximadamente una hora y media.

Distribución:

Tras la administración oral de racecadotril marcado con C14 en voluntarios sanos, la concentración de racecadotril fue 200 veces más alta en plasma que en las células de la sangre y 3 veces superior en plasma que en sangre total. Así, el fármaco no se unió a células de la sangre en una medida significativa. La distribución de radiocarbono en otros tejidos del cuerpo fue moderada, tal como se indica por el volumen aparente medio de distribución en el plasma de 66,4 kg. El 90% del metabolito activo del racecadotril, la (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptometil)-3-fenilpropil)glicina, se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Las propiedades farmacocinéticas del racecadotril no se modifican con la administración repetida o con la administración a personas de edad avanzada.

La duración y la magnitud del efecto del racecadotril es dosis-dependiente. El pico de actividad inhibitora sobre la encefalinasa plasmática se observa aproximadamente 2 horas después de la administración y corresponde a una inhibición del 75% con la dosis de 100 mg.

La duración de la actividad inhibitora sobre la encefalinasa plasmática es de aproximadamente 8 horas con una dosis de 100 mg.

Metabolismo:

La vida media del racecadotril, valorada como inhibición de la encefalinasa plasmática, es de aproximadamente 3 horas.

El racecadotril se hidroliza rápidamente a (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptometil)-3-fenilpropil)glicina, el metabolito activo, que a su vez se transforma en metabolitos inactivos identificados como sulfóxido de S-

metil tiorfano, S-metil tiorfano, ácido 2-metanosulfonilometil propiónico y ácido 2-metilsulfonilometil propiónico, todos formados a más del 10 % de exposición sistémica del fármaco precursor.

Otros metabolitos menores también fueron detectados y cuantificados en orina y heces.

La administración repetida de racecadotril no provoca acumulación en el cuerpo.

Los datos in vitro indican que racecadotril/tiorfano y los cuatro metabolitos inactivos principales no inhiben las isoformas de las enzimas CYP principales 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 y 2C19 en una medida que pudiera ser clínicamente relevante.

Los datos in vitro indican que racecadotril/tiorfano y los cuatro metabolitos inactivos principales no inducen las isoformas de las enzimas CYP (familia 3A, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, familia 1A, 2E1) y enzimas UGTs conjugadas en una medida que pudiera ser clínicamente relevante.

El racecadotril no modifica la unión a proteínas de los fármacos fuertemente unidos a las mismas, tales como la tolbutamida, warfarina, ácido niflúmico, digoxina o fenitoína.

En pacientes con insuficiencia hepática (cirrosis, grado B de la clasificación Child-Plugh), el perfil cinético del metabolito activo del racecadotril presentaba una T_{max} y una $T_{1/2}$ similares y una C_{max} (-65%) y una AUC (-29%) menores, comparado con sujetos sanos.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 11-39 ml/min), el perfil cinético del metabolito activo del racecadotril presentaba una C_{max} inferior (-49%) y una AUC (+16%) y una $T_{1/2}$ superiores, comparado con los voluntarios sanos (aclaramiento de creatinina >70 ml/min).

En la población pediátrica, los resultados farmacocinéticos son similares a los de la población adulta, alcanzando la C_{max} a las 2 horas 30 min después de la administración. No hay acumulación después de dosis múltiples administradas cada 8 horas, durante 7 días.

Excreción:

El racecadotril se elimina en forma de metabolitos activos e inactivos. La principal vía de eliminación es la renal (81,4%) y, en mucho menor grado, la fecal (alrededor de un 8%). La eliminación por vía pulmonar no es significativa (inferior al 1% de la dosis).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad crónica de 4 semanas en monos y perros, relevantes para la duración del tratamiento en humanos, no muestran ningún efecto a dosis de hasta 1250 mg/kg/día y 200 mg/kg, respectivamente, correspondientes a los márgenes de seguridad de 625 y 62 (vs humanos). El racecadotril no fue inmunotóxico en ratones que recibieron racecadotril durante un máximo de 1 mes. La exposición más prolongada (1 año) en monos tratados con una dosis de 500 mg/kg/día mostró infecciones generalizadas y reducción de las respuestas de anticuerpos a la vacunación y no mostró infección/depresión inmunológica a 120 mg/kg/día. Asimismo, algunos parámetros de infección/inmunidad se vieron afectados en el perro recibiendo 200 mg/kg/día durante 26 semanas. Se desconoce la relevancia clínica ver sección 4.8.

No se encontró ningún efecto mutagénico o clastogénico de racecadotril en los ensayos estándar in vitro e in vivo. No se han realizado pruebas de carcinogenicidad con racecadotril dado que el fármaco se proporciona para tratamiento a corto plazo.

La toxicidad reproductiva y de desarrollo (fertilidad y desarrollo embrionario temprano, desarrollo prenatal y postnatal incluyendo la función materna, estudios de desarrollo embriofetal) no han revelado efectos especiales de racecadotril.

Se observaron otros efectos preclínicos (p. ej., graves, anemia aplásica, aumento de la diuresis, cetonuria, diarrea) sólo a dosis consideradas suficientemente superiores a la máxima dosis administrada en humanos. Se desconoce su importancia clínica.

Otros estudios de farmacología de seguridad no mostraron efectos nocivos de racecadotril en el sistema nervioso central, cardiovascular y las funciones respiratorias.

En animales, el racecadotril causó una potenciación de los efectos de la butilhioscina sobre el tránsito digestivo y de los efectos anticonvulsivantes de la fenitoína.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo:

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz pregelatinizado

Estearato de magnesio

Sílice coloidal anhidra

Cápsula:

Óxido de hierro amarillo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Gelatina

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

PVC-PVDC/blister de aluminio.

Envases conteniendo 6 y 10 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BIOPROJET-FERRER, S. L.
Gran Vía Carlos III, 94
08028 - BARCELONA (España)
Tel.: +(34) 93 600 37 00
Fax: +(34) 93 330 48 96

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77809

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2014

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <http://www.aemps.gob.es>