



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

GRANULADO

VIA 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 quatros 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 ambulatoriais ($n = 695$ pacientes), a relação entre a média fezes diarreicas racecadotril/plaçofo 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 o 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.

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

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

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

TIORFAN® 10 mg - ATENÇÃO: contém 966,5 mg de sacarose (tipo de açúcar) /sachê. Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

TIORFAN® 30 mg - ATENÇÃO: contém 2899,5 mg de sacarose (tipo de açúcar) /sachê. Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Precações:

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.

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

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

Advertências:

TIORFAN® não foi suficientemente estudado em diarreia crônica.

Excipientes:

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.

TIORFAN® 10 mg - ATENÇÃO: contém 966,5 mg de sacarose (tipo de açúcar) /sachê. Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

TIORFAN® 30 mg - ATENÇÃO: contém 2899,5 mg de sacarose (tipo de açúcar) /sachê. Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Insuficiência renal:

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.

Hipersensibilidade:

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. Racecadotril não deve ser reintroduzido.

Angioedema por bradicinina:

Racecadotril ou algumas classes terapêuticas podem causar uma reação vascular, como angioedema de face e pescoço, decorrente da inibição da degradação da bradicinina.

As consequências do angioedema podem ser, às vezes, fatais, devido à obstrução das vias aéreas. O angioedema pode ocorrer independentemente da associação simultânea entre esses medicamentos, caso o paciente tenha sido previamente exposto a um dos dois agentes envolvidos. Será necessário investigar o histórico da ocorrência desse efeito e determinar a necessidade desse tipo de associação.

A combinação de racecadotril com alguns medicamentos que aumentam a concentração de bradicinina, em particular os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) (ex.: perindopril e ramipril), aumenta o risco de causar angioedema por bradicinina (ver seção 6.0).

Portanto, é necessária uma avaliação cuidadosa de risco/benefício antes de iniciar o tratamento com racecadotril em pacientes que fazem uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) (ver seção 6.0).

Reações cutâneas adversas graves (SCARs):

Foram relatadas reações cutâneas adversas graves (SCARs), incluindo reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), que podem ser potencialmente fatais, em associação ao tratamento com racecadotril. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas e monitorados de perto para reações na pele. Caso apareçam sinais e sintomas sugestivos de DRESS, o racecadotril deve ser imediatamente suspenso e um tratamento alternativo deve ser considerado. Se o paciente desenvolver DRESS com o uso de racecadotril, o tratamento com racecadotril não deve ser reiniciado em hipótese alguma.

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.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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.

Interação medicamento, bradicinina e angioedema

Certos medicamentos ou classes de medicamentos podem causar uma reação vascular, como angioedema de face e pescoço, resultante da inibição da degradação da bradicinina. Os medicamentos mais frequentemente implicados são os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) (ex.: perindopril, ramipril) e, em menor grau: antagonistas da angiotensina II (ex.: candesartana, irbesartana), imunossuppressores mTORi, antidiabéticos da classe dos gliptinas, racecadotril, estramustina, sacubitril e alteplase recombinante. As consequências do angioedema podem ser, às vezes, fatais, devido à obstrução das vias aéreas. O angioedema pode ocorrer independentemente da combinação simultânea desses medicamentos, caso o paciente tenha sido previamente exposto a qualquer um deles. Deve-se investigar o histórico desse efeito e avaliar a necessidade dessa combinação.

Combinações não recomendadas (ver também seção 5): Outros medicamentos com risco de angioedema por bradicinina.

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 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

Foram relatadas reações cutâneas adversas graves (SCARs), incluindo reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), em associação ao tratamento com racecadotril (ver seção 5.0).

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), prurido (lesões com prurido na pele), prurido (coceira) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS).

Transtorno do sistema imunológico:

Reação desconhecida: Choque anafilático.

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

Registro 1.5626.0002

Produzido 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.



Anexo B

Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Data	Número de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/12/2010	967885/10-9	10270 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – adequação à RDC 47/2009	N/A	N/A	N/A	N/A	ADEQUAÇÃO A RDC 47/2009	VPS	10 MG PÓ X 2 SCH 10 MG PÓ X 10 SCH 10 MG PÓ X 18 SCH 30 MG PÓ X 2 SCH 30 MG PÓ X 10 SCH 30 MG PÓ X 18 SCH 100 MG CAP X 6 100 MG CAP X 9
02/12/2013	1015603/13-8	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- DIZERES LEGAIS	VPS	10 MG PÓ X 2 SCH 10 MG PÓ X 10 SCH 10 MG PÓ X 18 SCH 30 MG PÓ X 2 SCH 30 MG PÓ X 10 SCH 30 MG PÓ X 18 SCH 100 MG CAP X 6 100 MG CAP X 9
01/12/2016	2548871/16-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/12/13	1026092/13-7	03/11/15	RE 2.985 de 29/10/15	- APRESENTAÇÕES - 3. QUANDO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? - 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO	VPS	10 MG PÓ X 2 SCH 10 MG PÓ X 10 SCH 10 MG PÓ X 18 SCH 30 MG PÓ X 2 SCH 30 MG PÓ X 10 SCH 30 MG PÓ X 18 SCH 100 MG CAP X 6 100 MG CAP X 9

							EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? - 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - 9. REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS		
06/12/2016	2566563/16-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	CORREÇÃO DE ARQUIVO REFERENTE À ALTERAÇÃO ANTERIOR.	VPS	10 MG PÓ X 2 SCH 10 MG PÓ X 10 SCH 10 MG PÓ X 18 SCH 30 MG PÓ X 2 SCH 30 MG PÓ X 10 SCH 30 MG PÓ X 18 SCH 100 MG CAP X 6 100 MG CAP X 9
27/11/2018	1117506/18-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DIZERES LEGAIS	VPS	10 MG PÓ X 2 SCH 10 MG PÓ X 10 SCH 10 MG PÓ X 18 SCH 30 MG PÓ X 2 SCH 30 MG PÓ X 10 SCH 30 MG PÓ X 18 SCH 100 MG CAP X 6 100 MG CAP X 9

19/03/2019	0247139/19-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- DIZERES LEGAIS - FORMA FARMACÊUTICA 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	10 MG GRAN X 2 SCH 10 MG GRAN X 10 SCH 10 MG GRAN X 18 SCH 30 MG GRAN X 2 SCH 30 MG GRAN X 10 SCH 30 MG GRAN X 18 SCH
25/11/2020	4164242/20-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- 9. REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VPS	10 MG GRAN X 2 SCH 10 MG GRAN X 10 SCH 10 MG GRAN X 18 SCH 30 MG GRAN X 2 SCH 30 MG GRAN X 10 SCH 30 MG GRAN X 18 SCH
07/03/2024	0281288/24-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG GRAN X 2 SCH 10 MG GRAN X 10 SCH 10 MG GRAN X 18 SCH 30 MG GRAN X 2 SCH 30 MG GRAN X 10 SCH 30 MG GRAN X 18 SCH
27/12/2025	1651143/25-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	10 MG GRAN X 2 SCH 10 MG GRAN X 10 SCH 10 MG GRAN X 18 SCH 30 MG GRAN X 2 SCH 30 MG GRAN X 10 SCH 30 MG GRAN X 18 SCH
-	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	10 MG GRAN X 2 SCH 10 MG GRAN X 10 SCH 10 MG GRAN X 18 SCH 30 MG GRAN X 2 SCH 30 MG GRAN X 10 SCH 30 MG GRAN X 18 SCH



TIORFAN®
(racecadotril)

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.
Cápsula
100 mg

TIORFAN®

racecadotril

APRESENTAÇÕES

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

CÁPSULAS

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de TIORFAN® contém:

racecadotril..... 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 racecadotril 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 racecadotril 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 racecadotril 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 doses 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-Pugh), o perfil cinético do metabólito ativo da racecadotril mostrou um T_{max} e T_{1/2} similares e C_{max} (-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_{max} inferior (-49%) e AUC (+ 16%) e uma T_{1/2} 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_{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 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.

Racecadotril 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 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 do 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

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.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/cápsula. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

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

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

Advertências:

TIORFAN® não foi suficientemente estudado em diarreia crônica.

Excipientes:

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.

Insuficiência renal ou hepática:

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

Hipersensibilidade:

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.

O racecadotril não deve ser reintroduzido.

Angioedema por bradicinina:

O racecadotril ou algumas classes terapêuticas podem causar uma reação vascular, como angioedema da face e pescoço, resultante da inibição da degradação da bradicinina.

Os desfechos do angioedema podem, por vezes, ser fatais, devido à obstrução das vias aéreas. O angioedema pode ocorrer independentemente da associação simultânea entre esses medicamentos, caso o paciente tenha sido previamente exposto a um dos dois protagonistas. Será necessário investigar o histórico da ocorrência desse efeito e determinar a necessidade desse tipo de associação.

A combinação de racecadotril com alguns medicamentos que aumentam a concentração de bradicinina, em particular os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) (por exemplo, perindopril e ramipril), aumenta o risco de causar angioedema por bradicinina (ver seção 6.0).

Portanto, é necessária uma avaliação cuidadosa do risco/benefício antes de iniciar o tratamento com racecadotril em pacientes que tomam inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) (ver seção 6.0).

Reações adversas cutâneas graves (RCAs):

Reações adversas cutâneas graves (RCAs), incluindo reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), que podem ser fatais ou fatais, foram relatadas em associação com o tratamento com racecadotril. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas e monitorados de perto quanto a reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos de DRESS, o racecadotril deve ser descontinuado imediatamente e um tratamento alternativo considerado. Se o paciente tiver desenvolvido DRESS com o uso de racecadotril, o tratamento com racecadotril não deve ser reiniciado nesses pacientes em nenhum momento.

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.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/cápsula. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

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.

MEDICAMENTOS, BRADICININA E ANGIOEDEMA

Certos medicamentos ou classes de medicamentos podem causar uma reação vascular, como angioedema de face e pescoço, resultante da inibição da degradação da bradicinina. Os medicamentos mais frequentemente implicados são os inibidores da ECA (por exemplo, perindopril, ramipril) e, em menor grau: antagonistas da angiotensina II (por exemplo, candesartana, irbesartana), imunossupressores mTORi, antidiabéticos da classe das gliptinas, racecadotril, estramustina, sacubitril e alteplase recombinante.

As consequências do angioedema podem, por vezes, ser fatais, devido à obstrução das vias aéreas. O angioedema pode ocorrer independentemente da combinação simultânea desses medicamentos, caso o paciente tenha sido previamente exposto a qualquer um deles. Deve-se investigar o histórico desse efeito e avaliar a necessidade de tal combinação.

Combinações não recomendadas (ver também a seção 5.0):

+ Outros medicamentos com risco de angioedema por bradicinina.

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

Foram relatadas reações cutâneas adversas graves (SCARs), incluindo reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), em associação ao tratamento com racecadotril (ver seção 5.0).

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), prurido (lesões com prurido na pele), prurido (coceira) e erupção tóxica na pele, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS).

Transtorno do sistema imunológico

Reação desconhecida: Choque anafilático

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

Registro: 1.5626.0002

Produzido 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.



Anexo B

Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Data	Número de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/12/2010	967885/10-9	10270 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – adequação à RDC 47/2009	N/A	N/A	N/A	N/A	ADEQUAÇÃO A RDC 47/2009	VPS	10 MG PÓ X 2 SCH 10 MG PÓ X 10 SCH 10 MG PÓ X 18 SCH 30 MG PÓ X 2 SCH 30 MG PÓ X 10 SCH 30 MG PÓ X 18 SCH 100 MG CAP X 6 100 MG CAP X 9
02/12/2013	1015603/13-8	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- DIZERES LEGAIS	VPS	10 MG PÓ X 2 SCH 10 MG PÓ X 10 SCH 10 MG PÓ X 18 SCH 30 MG PÓ X 2 SCH 30 MG PÓ X 10 SCH 30 MG PÓ X 18 SCH 100 MG CAP X 6 100 MG CAP X 9
01/12/2016	2548871/16-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/12/13	1026092/13-7	03/11/15	RE 2.985 de 29/10/15	- APRESENTAÇÕES - 3. QUANDO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? - 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO	VPS	10 MG PÓ X 2 SCH 10 MG PÓ X 10 SCH 10 MG PÓ X 18 SCH 30 MG PÓ X 2 SCH 30 MG PÓ X 10 SCH 30 MG PÓ X 18 SCH 100 MG CAP X 6 100 MG CAP X 9

							EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? - 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - 9. REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS		
06/12/2016	2566563/16-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	CORREÇÃO DE ARQUIVO REFERENTE À ALTERAÇÃO ANTERIOR.	VPS	10 MG PÓ X 2 SCH 10 MG PÓ X 10 SCH 10 MG PÓ X 18 SCH 30 MG PÓ X 2 SCH 30 MG PÓ X 10 SCH 30 MG PÓ X 18 SCH 100 MG CAP X 6 100 MG CAP X 9
27/11/2018	1117506/18-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DIZERES LEGAIS	VPS	10 MG PÓ X 2 SCH 10 MG PÓ X 10 SCH 10 MG PÓ X 18 SCH 30 MG PÓ X 2 SCH 30 MG PÓ X 10 SCH 30 MG PÓ X 18 SCH 100 MG CAP X 6 100 MG CAP X 9

19/03/2019	0247139/19-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- DIZERES LEGAIS - APRESENTAÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	100 MG CAP X 4 100 MG CAP X 6 100 MG CAP X 9
25/11/2020	4164242/20-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- 9. REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VPS	100 MG CAP X 4 100 MG CAP X 6 100 MG CAP X 9
07/03/2024	0281288/24-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG CAP X 4 100 MG CAP X 6 100 MG CAP X 9
24/05/2024	0696505/24-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	100 MG CAP X 4 100 MG CAP X 6 100 MG CAP X 9

27/12/2025	1651143/25-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	100 MG CAP X 4 100 MG CAP X 6 100 MG CAP X 9
-	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	100 MG CAP X 4 100 MG CAP X 6 100 MG CAP X 9

