

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
HIDRASEC CÁPSULAS 100 mg.  
Racecadotril**

**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, que contienen un polvo blanco con olor a azufre.

**4. DATOS CLÍNICOS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

HIDRASEC está indicado para el tratamiento de la diarrea aguda

**4.2 Posología y forma de administración**

Sólo para adultos:  
Una cápsula inicialmente, cualquiera que sea la hora del día. Posteriormente, una cápsula tres veces al día preferiblemente antes de las comidas principales.  
El tratamiento debe continuar hasta que se produzcan 2 deposiciones normales.  
La dosis diaria no debe exceder de 300 mg.  
El tratamiento no debe prolongarse más de 7 días.

Poblaciones especiales:

Niños: Existen formulaciones específicas para lactantes, niños y adolescentes.  
Ancianos: No es necesario el ajuste de dosis en los ancianos (ver sección 5.2).  
Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

**4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver 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.

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.

Racecadotril tampoco se ha estudiado en la diarrea causada por antibióticos. Por lo tanto, racecadotril no debería administrarse en estos casos.

Este medicamento no ha sido suficientemente estudiado en la diarrea crónica.

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.

#### Advertencias:

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.

Se han comunicado reacciones en la piel con el uso de este producto. En la mayoría de los casos son moderadas y no requieren tratamiento pero en algunos casos pueden ser graves, incluso potencialmente mortales. No se puede excluir totalmente la asociación con racecadotril. En caso de experimentar reacciones graves en la piel, el tratamiento tiene que ser interrumpido de inmediato.

Se han comunicado casos de hipersensibilidad/edema angioneurótico en pacientes en tratamiento con racecadotril. Estos pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento.

El angioedema puede aparecer en cara, extremidades, labios y membranas mucosas.

Si el angioedema se asocia con obstrucción de la vía aérea superior, como lengua, glotis y/o laringe, deberá administrarse rápidamente un tratamiento de urgencia.

Racecadotril deberá discontinuarse y el paciente deberá ser sometido a una continua y estrecha monitorización hasta la completa y sostenida resolución de los síntomas.

Los pacientes con antecedentes previos de angioedema no relacionados con el tratamiento con racecadotril pueden tener un mayor riesgo de angioedema.

El uso concomitante de racecadotril e inhibidores de la ECA puede incrementar el riesgo de angioedema (ver sección 4.5). Por tanto, es necesario realizar una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio antes de iniciar un tratamiento con racecadotril en pacientes tratados con inhibidores de la ECA.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

Interacción de racecadotril con inhibidores de la ECA.

El uso concomitante de racecadotril con inhibidores de la ECA (por ejemplo, captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril) puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Fertilidad:

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

##### 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 la excreción de racecadotril a la leche materna, este medicamento no debe administrarse a mujeres durante el periodo de lactancia.

### **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 (ver sección 4.4)

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 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.

### **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 FARMACOLOGICAS**

### **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, 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 exposición en situación de equilibrio es comparable con la exposición después de una sola dosis.

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 HIDRASEC, S-metil HIDRASEC, 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/HIDRASEC 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/HIDRASEC 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 butilioscina 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 Período de validez**

La fecha de vencimiento se indica en el envase

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Almacenar a temperatura no mayor de 25° C..

### **6.5 Naturaleza del envase**

PVC-PVDC/blister de aluminio.

### **6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

Ninguna especial

**HIDRASEC**  
**GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL 30 mg**  
**Reg. ISP N° F-14334**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

HIDRASEC GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL 30 mg

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada sobre contiene 30 mg de racecadotriilo.

Cada sobre contiene 2,9 g de sacarosa.

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

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Granulado para suspensión oral.

Polvo blanco con un olor característico a albaricoque.

**4. DATOS CLÍNICOS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento sintomático complementario de la diarrea aguda en lactantes (mayores de 3 meses) y en niños cuando la rehidratación oral y las medidas de soporte habituales, sean insuficientes para controlar el cuadro clínico y cuando no es posible el tratamiento causal.

Si es posible el tratamiento causal, racecadotriilo puede administrarse como tratamiento complementario

,

**4.2 Posología y forma de administración**

HIDRASEC NIÑOS 30 mg se administra por vía oral, junto con el tratamiento de rehidratación oral (ver sección 4.4).

La dosis recomendada se determina en función del peso corporal: 1,5 mg/kg por toma (correspondiente a 1 o 2 sobres), 3 veces al día a intervalos regulares.

Número de sobres aproximados para las tomas en función del peso corporal del niño

Edad	Sobres por toma
De 31 meses a 9 años (de 13 a 27 kg. aprox.)	1 sobre de 30 mg/toma
Más de 9 años (más de 27 kg aprox.)	2 sobres de 30 mg/toma

La duración del tratamiento en los ensayos clínicos en niños fue de 5 días. El tratamiento debe mantenerse hasta que se produzcan 2 deposiciones normales. El tratamiento no debe prolongarse más de 7 días.

No existen ensayos clínicos en lactantes de menos de 3 meses de edad.

#### Poblaciones especiales:

No se han realizado estudios en lactantes o niños con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.4).

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

El granulado puede añadirse a los alimentos, dispersarse en un vaso de agua o en el biberón, mezclándolo bien y tomándolo inmediatamente.

### **4.3 Contraindicaciones**

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

Este medicamento contiene sacarosa, Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, síndrome de malabsorción de la glucosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Precauciones especiales de empleo:

La administración de HIDRASEC NIÑOS no modifica las pautas habituales de rehidratación. La rehidratación es muy importante en el tratamiento de la diarrea aguda en niños.

Las necesidades de rehidratación y la vía deben adaptarse a la edad y peso del paciente y a la fase y gravedad de la enfermedad, específicamente en caso de diarrea grave o prolongada con vómitos importantes o falta de apetito.

En caso de diarrea grave o prolongada con vómitos importantes o falta de apetito, deberá considerarse una rehidratación por vía intravenosa.

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 otra parte, no se han realizado estudios con racecadotril en la diarrea causada por antibióticos. Por lo tanto, racecadotril no debería administrarse en estos casos.

Advertencias:

Este producto no ha sido suficientemente estudiado en la diarrea crónica.

En pacientes con diabetes, hay que tener en cuenta que cada sobre contiene 2,899 g de sacarosa.

Si la cantidad de sacarosa (fuente de glucosa y de fructosa) presente en la dosis diaria de HIDRASEC NIÑOS 30 mg supera los 5 g al día, debe tenerse en cuenta en la ración diaria de azúcar.

El producto no debe administrarse a lactantes menores de 3 meses, ya que no se han realizado ensayos clínicos en esta población.

El producto no debe administrarse a niños con insuficiencia renal o hepática, cualquiera que sea la gravedad, debido a la falta de información en este grupo de pacientes.

A causa de una posible reducción en la biodisponibilidad, el producto no debe administrarse en caso de vómitos prolongados o incontrolados.

Se han comunicado reacciones en la piel con el uso de este producto. En la mayoría de los casos son moderadas y no requieren tratamiento pero en algunos casos pueden ser graves, incluso potencialmente mortales. No se puede excluir totalmente la asociación con racecadotril. En caso de experimentar reacciones graves en la piel, el tratamiento tiene que ser interrumpido de inmediato.

Se han comunicado casos de hipersensibilidad/edema angioneurótico en pacientes en tratamiento con racecadotril. Estos pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento.

El angioedema puede aparecer en cara, extremidades, labios y membranas mucosas.

Si el angioedema se asocia con obstrucción de la vía aérea superior, como lengua, glotis y/o laringe, deberá administrarse rápidamente un tratamiento de urgencia.

Racecadotril deberá discontinuarse y el paciente deberá ser sometido a una continua y estrecha monitorización hasta la completa y sostenida resolución de los síntomas.

Los pacientes con antecedentes previos de angioedema no relacionados con el tratamiento con racecadotril pueden tener un mayor riesgo de angioedema.

El uso concomitante de racecadotril e inhibidores de la ECA puede incrementar el riesgo de angioedema (ver sección 4.5). Por tanto, es necesario realizar una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio antes de iniciar un tratamiento con racecadotril en pacientes tratados con inhibidores de la ECA.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

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

Interacción de racecadotril con inhibidores de la ECA.

El uso concomitante de racecadotril con inhibidores de la ECA (por ejemplo, captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril) puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4)

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Fertilidad:

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

##### Embarazo:

No hay datos suficientes sobre la utilización de racecadotril en mujeres embarazadas. Los estudios realizados 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 la excreción de racecadotril a la leche materna, este producto no debe administrarse a mujeres durante el periodo de lactancia.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No relevante.

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 860 pacientes pediátricos con diarrea aguda y tratados con racecadotril, y 411 tratados con placebo.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación han ocurrido con mayor frecuencia con racecadotril que con placebo o bien se han notificado 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).

### Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: tonsilitis.

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (ver sección 4.4)

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.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.

## 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, 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 digestión 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.

En dos estudios clínicos en niños, el racecadotril redujo un 40% y un 46%, respectivamente, el peso de las deposiciones durante las primeras 48 horas. También se observó una reducción significativa en la duración de la diarrea y en la necesidad de rehidratación.

Un meta-análisis de los datos de pacientes individuales (9 ensayos clínicos aleatorios con racecadotril frente a placebo, además de solución oral de rehidratación) recogió datos de pacientes individuales a partir de 1384 niños y niñas que sufrían de diarrea aguda de diversa gravedad y tratados como pacientes hospitalizados o como ambulatorios. La media de edad de los pacientes fue de 12 meses (rango intercuartílico: 6 a 39 meses). Un total de 714 pacientes tenían <1 año y 670 pacientes eran  $\geq$  1 año de edad. La media de peso osciló entre 7,4 kg a 12,2 kg en los estudios. La duración total media de la diarrea después de la inclusión fue de 2,81 días para el placebo y 1,75 días para el racecadotril. La proporción de pacientes recuperados fue mayor en los grupos de racecadotril en comparación con el placebo [Hazard Ratio (HR): 2,04; IC 95%: 1,85 a 2,32;  $p < 0,001$ ; Regresión de riesgos proporcionales de Cox]. Los resultados fueron muy similares para los lactantes (<1 año) (HR: 2,01; IC 95%: 1,71 a 2,36;  $p < 0,001$ ) y niños (> 1 año) (HR: 2,16; IC 95%: 1,83 a 2,57;  $p < 0,001$ ). En los estudios en pacientes hospitalizados (n=637 pacientes), el cociente de la media de deposiciones racecadotril/placebo fue de 0,59 (IC 95%: 0,51 a 0,74;  $p < 0,001$ ). En los estudios en pacientes ambulatorios (n = 695 pacientes), el cociente de la media de heces diarreicas racecadotril/placebo fue de 0,63 (IC 95%: 0,47 a 0,85,  $p < 0,001$ ).

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 exposición en situación de equilibrio es comparable con la exposición después de una sola dosis.

### 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 de 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.

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 90% con la dosis de 1,5 mg/Kg.

La duración de la actividad inhibitora sobre la encefalinasa plasmática es de aproximadamente 8 horas.

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

Los datos in vitro indican que racecadotril/HIDRASEC 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/HIDRASEC 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.

En la población pediátrica, los resultados farmacocinéticos son similares a los de la población adulta, alcanzando la C<sub>max</sub> 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.

Un estudio de toxicidad en ratas jóvenes no ha revelado efectos significativos de racecadotril con dosis de hasta 160 mg/kg/día, que es 35 veces superior al régimen pediátrico usual (es decir 4,5 mg/kg/día).

A pesar de la inmadurez de la función renal en niños menores de 1 año de edad, no se esperan niveles de exposición mayores en estos individuos.

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 racecadotriló causó una potenciación de los efectos de la butilioscina sobre el tránsito digestivo y de los efectos anticonvulsionantes de la fenitoína.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Sacarosa,  
Sílice coloidal anhidra,  
dispersión de poliacrilato al 30 por ciento  
Aroma de albaricoque.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

La fecha de vencimiento se indica en el envase-

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Almacenar a temperatura no superior a 30 ° C

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Sobres termosellados constituidos por un complejo de papel/aluminio/polietileno.

Envases con 10, 16, 20, 30, 50 y 100 sobres (100 sobres sólo como envase clínico).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

Ninguna especial

**HIDRASEC**  
**GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL 10 mg**  
**Reg. ISP N° F-14333**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

HIDRASEC GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL 10 mg

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada sobre contiene 10 mg de racecadotril.

Cada sobre contiene 966,5 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Granulado para suspensión oral.

Polvo blanco con un olor característico a albaricoque.

**4. DATOS CLÍNICOS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento sintomático complementario de la diarrea aguda en lactantes (mayores de 3 meses) y en niños cuando la rehidratación oral y las medidas de soporte habituales, sean insuficientes para controlar el cuadro clínico y cuando no es posible el tratamiento causal. Si es posible el tratamiento causal, racecadotril puede administrarse como tratamiento complementario

**4.2 Posología y forma de administración**

HIDRASEC LACTANTES 10 mg se administra por vía oral, junto con el tratamiento de rehidratación oral (ver sección 4.4).

La dosis recomendada se determina en función del peso corporal: 1,5 mg/kg por toma (correspondiente a 1 o 2 sobres), 3 veces al día a intervalos regulares.

Número de sobres aproximados para las tomas en función del peso corporal del niño

Edad	Sobres por toma
De 3 a 9 meses (menos de 9 kg. aprox.)	1 sobre de 10 mg/toma
De 10-30 meses (de 9 a 13 kg aprox.)	2 sobres de 10 mg/toma

La duración del tratamiento en los ensayos clínicos en niños fue de 5 días. El tratamiento debe mantenerse hasta que se produzcan 2 deposiciones normales. El tratamiento no debe prolongarse más de 7 días.

No existen ensayos clínicos en lactantes de menos de 3 meses de edad.

#### Poblaciones especiales:

No se han realizado estudios en lactantes o niños con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.4).

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

El granulado puede añadirse a los alimentos, dispersarse en un vaso de agua o en el biberón, mezclándolo bien y tomándolo inmediatamente.

### **4.3 Contraindicaciones**

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

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, síndrome de malabsorción de la glucosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Precauciones especiales de empleo:

La administración de HIDRASEC LACTANTES no modifica las pautas habituales de rehidratación. La rehidratación es muy importante en el tratamiento de la diarrea aguda en niños.

Las necesidades de rehidratación y la vía deben adaptarse a la edad y peso del paciente y a la fase y gravedad de la enfermedad, específicamente en caso de diarrea grave o prolongada con vómitos importantes o falta de apetito.

En caso de diarrea grave o prolongada con vómitos importantes o falta de apetito, deberá considerarse una rehidratación por vía intravenosa.

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 otra parte, no se han realizado estudios con racecadotril en la diarrea causada por antibióticos. Por lo tanto, racecadotril no debería administrarse en estos casos.

Advertencias:

Este producto no ha sido suficientemente estudiado en la diarrea crónica.

En pacientes con diabetes, hay que tener en cuenta que cada sobre contiene 0,966 g de sacarosa.

Si la cantidad de sacarosa (fuente de glucosa y de fructosa) presente en la dosis diaria de HIDRASEC LACTANTES 10 mg supera los 5 g al día, debe tenerse en cuenta en la ración diaria de azúcar.

El producto no debe administrarse a lactantes menores de 3 meses, ya que no se han realizado ensayos clínicos en esta población.

El producto no debe administrarse a niños con insuficiencia renal o hepática, cualquiera que sea la gravedad, debido a la falta de información en este grupo de pacientes.

A causa de una posible reducción en la biodisponibilidad, el producto no debe administrarse en caso de vómitos prolongados o incontrolados.

Se han comunicado reacciones en la piel con el uso de este producto. En la mayoría de los casos son moderadas y no requieren tratamiento pero en algunos casos pueden ser graves, incluso potencialmente mortales. No se puede excluir totalmente la asociación con racecadotril. En caso de experimentar reacciones graves en la piel, el tratamiento tiene que ser interrumpido de inmediato.

Se han comunicado casos de hipersensibilidad/edema angioneurótico en pacientes con racecadotril. Estos pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento.

El angioedema puede aparecer en cara, extremidades, labios y membranas mucosas.

Si el angioedema se asocia con obstrucción de la vía aérea superior, como lengua, glotis y/o laringe, deberá administrarse rápidamente un tratamiento de urgencia.

Racecadotril deberá discontinuarse y el paciente deberá ser sometido a una continua y estrecha monitorización hasta la completa y sostenida resolución de los síntomas.

Los pacientes con antecedentes previos de angioedema no relacionados con el tratamiento con racecadotril pueden tener un mayor riesgo de angioedema.

El uso concomitante de uso de racecadotril e inhibidores de la ECA puede incrementar el riesgo de angioedema (ver sección 4.5) Por tanto, es necesario realizar una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio antes de iniciar un tratamiento con racecadotril en pacientes tratados con inhibidores de la ECA.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

Eliminar esta frase: Hasta el momento, no se han descrito interacciones con otros medicamentos en humanos.

Interacción de racecadotril con inhibidores de la ECA

El uso concomitante de racecadotril con inhibidores de la ECA (por ejemplo, captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril) puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4)

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Fertilidad:

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

##### Embarazo:

No hay datos suficientes sobre la utilización de racecadotril en mujeres embarazadas. Los estudios realizados 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 la excreción de racecadotril a la leche materna, este producto no debe administrarse a mujeres durante el periodo de lactancia.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No relevante.

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 860 pacientes pediátricos con diarrea aguda y tratados con racecadotril, y 411 tratados con placebo

Las reacciones adversas enumeradas a continuación han ocurrido con mayor frecuencia con racecadotril que con placebo o bien se han notificado 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).

##### Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: tonsilitis.

##### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (ver sección 4.4)

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.

##### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 ([www.notificaram.es](http://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 FARMACOLOGICAS**

#### **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, el cual es un inhibidor de la encefalinas, peptidasa de la membrana celular situada en varios tejidos, de forma notable en el epitelio del intestino delgado. Esta enzima contribuye tanto a la digestión 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.

En dos estudios clínicos en niños, el racecadotril redujo un 40% y un 46%, respectivamente, el peso de las deposiciones durante las primeras 48 horas. También se observó una reducción significativa en la duración de la diarrea y en la necesidad de rehidratación.

Un meta-análisis de los datos de pacientes individuales (9 ensayos clínicos aleatorios con racecadotril frente a placebo, además de solución oral de rehidratación) recogió datos de pacientes individuales a partir de 1384 niños y niñas que sufrían de diarrea aguda de diversa gravedad y tratados como pacientes hospitalizados o como ambulatorios. La media de edad de los pacientes fue de 12 meses (rango intercuartílico: 6 a 39 meses). Un total de 714 pacientes tenían <1 año y 670 pacientes eran  $\geq$  1 año de edad. La media de peso osciló entre 7,4 kg a 12,2 kg en los estudios. La duración total media de la diarrea después de la inclusión fue de 2,81 días para el placebo y 1,75 días para el racecadotril. La proporción de pacientes recuperados fue mayor en los grupos de racecadotril en comparación con el placebo [Hazard Ratio (HR): 2,04; IC 95%: 1,85 a 2,32;  $p < 0,001$ ; Regresión de riesgos proporcionales de Cox]. Los resultados fueron muy similares para los lactantes (<1 año) (HR: 2,01; IC 95%: 1,71 a 2,36;  $p < 0,001$ ) y niños (> 1 año) (HR: 2,16; IC 95%: 1,83 a 2,57;  $p < 0,001$ ). En los estudios en pacientes hospitalizados (n=637 pacientes), el cociente de la media de deposiciones racecadotril/placebo fue de 0,59 (IC 95%: 0,51 a 0,74;  $p < 0,001$ ). En los estudios en pacientes ambulatorios (n = 695 pacientes), el cociente de la media de heces diarreicas racecadotril/placebo fue de 0,63 (IC 95%: 0,47 a 0,85,  $p < 0,001$ ).

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 supratrapéutica (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 exposición en situación de equilibrio es comparable con la exposición después de una sola dosis.

### 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 de 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.

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 90% con la dosis de 1,5 mg/Kg. La duración de la actividad inhibitora sobre la encefalinasa plasmática es de aproximadamente 8 horas.

### 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 HIDRASEC, S-metil HIDRASEC, 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.

Los datos in vitro indican que racecadotril/HIDRASEC 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/HIDRASEC 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.

En la población pediátrica, los resultados farmacocinéticos son similares a los de la población adulta, alcanzando la C<sub>max</sub> 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.

Un estudio de toxicidad en ratas jóvenes no ha revelado efectos significativos de racecadotril con dosis de hasta 160 mg/kg/día, que es 35 veces superior al régimen pediátrico usual (es decir 4,5 mg/kg/día).

A pesar de la inmadurez de la función renal en niños menores de 1 año de edad, no se esperan niveles de exposición mayores en estos individuos.

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 butilioscina sobre el tránsito digestivo y de los efectos anticonvulsionantes de la fenitoína.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Sacarosa,  
Sílice coloidal anhidra,  
Dispersión de poliacrilato al 30 por ciento  
Aroma de albaricoque.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

La fecha de vencimiento se indica en el envase

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Almacenar a temperatura no mayor a 30°C

### **6.5 Naturaleza**

Sobres termosellados constituidos por un complejo de papel/aluminio/polietileno.

.

### **6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

Ninguna especial