

MEDICAMENTOS

INFORMACIÓN Y EVALUACIÓN DE NOVEDADES TERAPÉUTICAS

INFORME

Nº: 22

Principio activo: Racecadotrilol.

Especialidades: Tiorfan®

Fecha de la última revisión: Julio 2003

Revisores: Horga JF, Más P, Peiró AM, Zapater P.

CONTENIDO

Ficha informativa

Informe y Evaluación

Ficha Técnica remitida por el laboratorio:

- [Tiorfan®](#)

ELABORADO POR:

Unidad de Farmacología Clínica

Hospital General Universitario de Alicante

Dirección General para la Prestación Farmacéutica

FICHA INFORMATIVA

FICHA Nº: 22

RACECADROTILO (DCI); Tiorfan®



LEYENDA

	Nuevo agente terapéutico o nueva indicación		Avance Terapéutico
	Nuevo fármaco de un grupo		No Avance Terapéutico
	Nueva especialidad o genérico		Medicamento Especial
	Grupo farmacológico		

Última Actualización: julio 2003

EFICACIA

El racecadotril es un antidiarreico antisecretor intestinal que reduce de forma significativa comparado con placebo el peso de las deposiciones diarreas (426 ± 83 vs 672 ± 76 g, $p < 0.05$), el número de deposiciones por día ($1,8 \pm 0,2$ vs $3,7 \pm 0,3$, $p = 0.02$) y la duración de la diarrea (3.4 vs 4.4 días, $p = 0.001$), presentando un porcentaje de respuesta en torno al 50% en las primeras 24 horas y cerca del 75 % en las siguientes 48 horas. La eficacia en niños mayores de 2 años y adultos es similar a la de otras alternativas terapéuticas como la loperamida.

TOXICIDAD MÁS RELEVANTE

En diversos estudios el racecadotril presenta una incidencia de efectos adversos similar al del grupo placebo (3.1 vs 5.3% con placebo), pero significativamente menor que con loperamida (14.2 vs 23.9% , $p = 0.001$). Los efectos adversos más comunes son la aparición de vómitos (5% en niños) y estreñimiento (3.8%). Rara vez se han descrito casos de hipopotasemia, ileo paralítico, fiebre moderada y la aparición de eczema facial leve.

COSTE / EFICACIA

No existen estudios coste eficacia comparativos con otras especialidades de su grupo terapéutico.

INDICACIONES AUTORIZADAS

Tratamiento sintomático complementario de las diarreas agudas en lactantes mayores de 3 meses, en niños (a dosis de $1,5$ mg/Kg/ 8h) y en adultos (100 mg/8h), cuando la rehidratación oral y las medidas de apoyo habituales sean insuficientes para controlar el cuadro clínico.

APORTACIONES PRINCIPALES

Racecadotril es el primer medicamento de un nuevo grupo farmacológico, que ha demostrado ser un fármaco antidiarreico tan efectivo como sus alternativas terapéuticas, pero mejor tolerado tanto en niños como en adultos, puesto que su uso se asocia en menor medida con manifestaciones de colonización intestinal, distensión abdominal y estreñimiento, propias de otros antidiarreicos, como la loperamida, que actúan disminuyendo la velocidad del tránsito intestinal. Además es el único tratamiento farmacológico antidiarreico autorizado en niños menores de dos años.

Mecanismo de acción y Farmacocinética

El racecadotril es un antidiarreico antisecretor intestinal, profármaco del tiorfan, que actúa como inhibidor selectivo de la encefalinasa plasmática, regulando la secreción intestinal. Su acción parece que es exclusivamente periférica y no afecta de forma significativa la secreción basal, ni modifica el tiempo de tránsito intestinal. Tampoco se han apreciado efectos significativos sobre el SNC (Matheson y Noble. *Drugs* 2000; 59(4):829-835). Sus propiedades farmacocinéticas (Monografía del producto. Ferrer Int, 2002), que no se modifican con la administración repetida ni en personas de edad avanzada, son:

-Absorción: se absorbe rápidamente por vía oral, hidrolizándose a tiorfan (metabolito activo). La actividad sobre la encefalinasa plasmática se inicia a los 30 min y el pico de actividad es a las 2h, correspondiendo a una inhibición del 90% (dosis 1,5 mg/Kg). Duración 8 h, en función de la dosis. - Distribución: sólo un 1% de la dosis administrada se distribuye en los tejidos. El 90% del metabolito activo se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. - Metabolismo: Se hidroliza rápidamente y el metabolito activo, se transforma en inactivo que se elimina vía renal, fecal y pulmonar. La vida media del metabolito activo es de unas 3 horas.

Eficacia

-En adultos, el racecadotril (100-300mg /8-12h) presenta una mayor eficacia antidiarreica frente a placebo reduciendo significativamente el peso ($-37 \pm 9\%$ g/24h), el número de las deposiciones ($-49 \pm 6\%$ /24h) y la duración de la diarrea (3.4 vs 4.4 días, $p=0.001$). Además el 15.6% de los pacientes con racecadotril presentaron al menos una deposición consistente en las primeras 48h tras iniciar el tratamiento, en comparación con el 5.3% del grupo placebo. Siendo menor la aparición de síntomas acompañantes (Baumer y cols. *Gut* 1992; 33: 753-758; Hamza y cols. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 Suppl 6:15-9).

-En lactantes y niños, el racecadotril (1,5 mg/Kg/8h) se mostró eficaz frente a placebo, con una reducción del volumen de heces a las 24 y 48h de hasta 92 ± 12 vs $170 \pm 15\%$ g/kg de peso ($p<0.001$), con una media de volumen de heces total significativamente menor (157 ± 27 g/kg vs 331 ± 39 g/Kg de peso) (Salazar-Lindo y cols. *N Engl J Med*. 2000 Aug 17;343(7):463-7). Además hubo un descenso significativo en el volumen de heces total recogido en el grupo de racecadotril, de hasta un 60% frente a placebo (CI95%, 43-88) (Cézar y cols *Gastroenterology* 2001;120(4):799-805). La eficacia frente a la loperamida es similar, pero con un perfil de seguridad mas elevado

(Roge y cols. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 352-354; Turck y cols. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13 Suppl 6:27-32).

Seguridad

En general la tolerabilidad de racecadotril parece razonable. En los ensayos clínicos realizados en pacientes pediátricos, los efectos adversos que se han manifestado han sido de carácter leve o moderado (10 vs 7%) presentándose también en adultos con una incidencia similar en el grupo placebo (16.8 vs 18.4%) (Braumer. *Gut* 1992;33:753-8). El efecto adverso más común es la aparición de vómitos y en menor medida de estreñimiento, pero siendo menor de forma significativa frente a loperamida. También se han descrito algunos casos de hipopotasemia, ileo paralítico, fiebre moderada y eczema facial leve (Monografía del producto. Ferrer Int, 2002; www.portalfarma.com).

Pauta terapéutica e indicaciones

Tratamiento sintomático de las diarreas agudas en lactantes (> 3 meses), en niños y en adultos cuando la rehidratación oral y las medidas de soporte son insuficientes (Monografía del producto. Ferrer Int, 2002).

-Adultos y ancianos: 100 mg/8 h, antes de las comidas principales, durante no más de 7 días. En pacientes con insuficiencia renal o hepática no se recomienda su administración. -Niños: en función del peso corporal: 1,5 mg/kg (toma inicial y a continuación 3 tomas /día, no más de 7 días) hasta 2 deposiciones normales. -Lactantes de menos de 3 meses de edad: No existen ensayos clínicos controlados.

Coste del tratamiento

El coste diario en pacientes pediátricos es de 2,11€ comparado con 1,59 € de la loperamida, siendo en adultos de 1,78 €.

Lugar en la terapéutica

El racecadotril es el primer medicamento de un nuevo grupo farmacológico que se plantea como una nueva opción farmacológica para las diarreas agudas, en lactantes, niños y adultos, que vienen siendo tratadas con dieta y rehidratación oral o probióticos más rehidratación. Su eficacia es similar a loperamida, pero su tolerabilidad es superior, debido a una menor incidencia de estreñimiento y a la posible ausencia de efectos a nivel de SNC. Además es el único tratamiento farmacológico antidiarreico autorizado en niños menores de dos años.

INFORME Y EVALUACIÓN

Informe N°: 22

Fármaco: **TIORFAN**

Código 757088

Grupo Terapéutico A07XA: otros antidiarreicos

Laboratorio 206: Ferrer Internacional

PVP (IVA incl.) 10,42 eur

Forma Farmacéutica sobres y cápsulas

Caducidad C: inferior a dos años. Fecha de alta 01/07/2002

Fuente: <http://www.portalfarma.com/home.nsf>

Especialidades comercializadas en España que contienen TIORFAN:

<u>Clase</u>	<u>Código</u>	<u>Nombre</u>
ESPEC.	757088	TIORFAN lactantes 10 mg 30 sobres monodosis
ESPEC.	757096	TIORFAN niños 30 mg 30 sobres monodosis
ESPEC.	895805	TIORFAN 100 mg 20 cápsulas

Fuente: <http://www.portalfarma.com/home.nsf>

Coste de las especialidades de comercializadas en España:

<u>Especialidad</u>	<u>Laboratorio</u>	<u>PVP (IVA incl.)</u>	<u>Fecha de alta</u>
TIORFAN lactantes 10 mg 30 sobres monodosis	206: Ferrer internacional	10,42 eur	01/07/2002
TIORFAN niños 30 mg 30 sobres monodosis	206: Ferrer internacional	10,63 eur	01/07/2002
TIORFAN 100 mg 20 capsulas	206: Ferrer internacional	11,86 eur	01/07/2002

Fuente: <http://www.portalfarma.com/home.nsf>

INDICE

A) INTRODUCCIÓN	6
1.- FARMACOLOGÍA.....	7
<i>Farmacodinamia. Mecanismo de acción</i>	7
<i>Farmacocinética</i>	8
1.1.- Absorción	8
1.2.- Distribución.....	9
1.3.- Metabolismo y excreción	9
B) EFICACIA	9
B.1.) – DIARREA AGUDA	10
<u>1.- Ensayos clínicos de eficacia comparada con placebo</u>	10
B.2.) – DIARREA CRÓNICA.....	14
2.- <u>Ensayos clínicos comparativos con otros tratamientos estándar</u>	15
B.1.) – LOPERAMIDA	15
C) SEGURIDAD	18
1.- <i>Descripción</i>	18
Teratogénesis; Mutagénesis.....	18
Estudios de tolerancia gástrica	18
Intoxicación.....	20
2.- <i>Contraindicaciones y precauciones</i>	20
Contraindicaciones	20
3.- <i>Interacciones</i>	20
D) PAUTA TERAPÉUTICA E INDICACIONES	21
E) FARMACOECONOMÍA	22
Estudios de Farmacoeconomía	22
F) CONCLUSIONES	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

A) Introducción

La palabra diarrea es un término grecolatino (*diarroeā, diarreo*) que significa *fluir a través* y que médicamente se define como un *fenómeno que consiste en evacuaciones frecuentes, líquidas y abundantes*. Esta patología presenta una elevada morbimortalidad tanto en pacientes pediátricos como en adultos, por los enteropatógenos microbiales que pueden implicarse en su evolución. Aunque actualmente la terapia de rehidratación oral constituye el aspecto fundamental del tratamiento de la diarrea, se ha evaluado una serie de fármacos como medidas de apoyo complementario. Un primer paso en su tratamiento fue la introducción de fármacos opioides, como la morfina, codeína y loperamida, como posibles opciones farmacológicas. Sin embargo, tales fármacos podían producir un enlentecimiento intestinal mediado por receptor- μ y estreñimiento o efectos en el ámbito central, como la somnolencia y depresión respiratoria, por su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Por ello, el uso de la loperamida está restringido en determinadas situaciones como en pacientes de edad pediátrica, así como en pacientes con fiebre, disentería o enfermedad inflamatoria intestinal (Farthing, 2000). De hecho a mediados de los años 80, Edelman especulaba sobre la necesidad de un antidiarreico con acción antisecretora que actuara rápidamente de forma local en la mucosa intestinal sin provocar estreñimiento (Edelman, 1985).

Por este motivo a principios de los años 90, se empezaron a realizar ensayos clínicos con el fármaco acetorfán, un inhibidor de la encefalinasa intestinal, una metalopeptidasa de membrana que se encuentran en el tracto gastrointestinal, en el sistema nervioso central y en otros tejidos, cuya función es la degradación de las encefalinas (opioides endógenos) (Baumer y cols, 1992b; Hinterleitner y cols, 1997). Posteriormente se denominó racecadotriilo, cuyo metabolito activo se denomina tiorfan, siendo el primer antidiarreico fisiológico representante de un nuevo grupo farmacoterapéutico.

El mecanismo de acción del racecadotriilo se basa en la protección de las encefalinas endógenas en el tracto gastrointestinal, permitiendo una prolongación de sus efectos antisecretores y reduciendo así la hipersecreción de agua y electrolitos hacia el lumen intestinal. Así se consigue un efecto fisiológico sobre la

hipersecreción intestinal de agua y electrolitos, causante de la deshidratación, siendo por tanto capaz de acortar la duración de los cuadros diarreicos, disminuyendo el número y el volumen de las deposiciones (Matheson y Noble, 1992).

Aparte de la eficacia derivada de sus propiedades farmacológicas, el racecadotril también presenta un buen perfil de seguridad puesto que no origina efectos sobre el SNC (Duval-Iflah y cols, 1999) y tampoco tiene efectos sobre la motilidad intestinal, como se evidenció en un estudio (Bergmann y cols, 1992) en el que se analizó la el tránsito digestivo en 12 voluntarios sanos, después de una semana de tratamiento con el antidiarreico (acetorfán 100 mg/12h) comparándolo frente a placebo, sin encontrar diferencias significativas entre ellos, con un tiempo total oro-cecal de 303 (\pm 32) min vs 287 (\pm 27) min y un tiempo de tránsito colónico de 25.8 (\pm 5.8) vs 31.3 (\pm 5.5) minutos.

1.- Farmacología

Farmacodinamia. Mecanismo de acción

El tiorfan es el metabolito activo del racecadotril que se forma por hidrólisis. Es un inhibidor selectivo de la encefalinasa plasmática, una peptidasa de membrana responsable de la degradación de las encefalinas naturales. Su efecto inhibidor sobre la encefalinasa se traduce a nivel de la mucosa intestinal en un efecto mantenido de las encefalinas sobre los receptores opioides de tipo delta, implicados en la regulación de la reabsorción intestinal de agua y de electrolitos. La acción mantenida de las encefalinas sobre tales receptores es responsable del efecto antisecretor intestinal de agua y de electrolitos, neutralizando la hipersecreción inducida por diversos agentes, tanto químicos como biológicos (Primi y cols, 1999).

Dicho mecanismo antisecretor es diferente del que ejerce la loperamida, que se basa en la disminución de la velocidad del tránsito intestinal. En cambio el racecadotril no parece modificar el tiempo de tránsito intestinal, ni parece que afecte de forma significativa a la secreción basal (Bergmann y cols, 1992). Su

acción sería exclusivamente periférica (sólo se distribuye en los tejidos un 1% de la dosis de racecadotril), sin que se hayan apreciado efectos significativos sobre el sistema nervioso central. Cuando el racecadotril es administrado por vía oral, no atraviesa la barrera hematoencefálica, en cambio tras su administración intravenosa se ha observado la inducción de actividad sobre el sistema nervioso central (SNC). Se considera que son necesarios estudios que clarifiquen completamente esta discrepancia, relacionada quizás con su baja biodisponibilidad oral (Cof, 2003).

Farmacocinética

Tras la administración oral, el efecto inhibitor de la encefalinasa comienza a manifestarse en 30 minutos, alcanzando la máxima actividad al cabo de 2 horas. Con dosis orales de 1,5 mg/kg, el nivel de inhibición enzimática máxima es alrededor del 90% y e efecto inhibitor se mantiene de forma significativa en torno a 8 horas (Cof, 2003). Hay que destacar que las propiedades farmacocinéticas del racecadotril parece que no se modifican con la administración repetida. En un estudio doble ciego, controlado con placebo sobre 16 voluntarios sanos en donde se administró racecadotril a dosis de 30, 100 o 300 mg cada 8 h, los parámetros no diferieron entre el 1 y el 7 día del tratamiento. Tampoco pareció modificarse en las personas de edad avanzada (Monografía del producto, 2002).

1.1.- Absorción

El racecadotril es un profármaco, que tras la administración oral se hidroliza completamente en tejidos periféricos a tiorfan (metabolito activo). Por vía oral, el racecadotril se absorbe rápidamente y la actividad sobre la encefalinasa plasmática aparece a los 30 min, alcanzando la $C_{máx}$ a los 60 minutos de su administración. La duración y la extensión del efecto del racecadotril están en función de la dosis administrada. El pico de actividad 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 (Monografía del producto, 2002). Cabe destacar que la biodisponibilidad del

racecadotrilolo no se modifica si se administra con los alimentos, pero la actividad máxima se retrasa aproximadamente 1 hora y media.

1.2.- Distribución

Sólo un 1% de la dosis administrada se distribuye en los tejidos. El 90% del metabolito activo (tiorfan) del racecadotrilolo, la RS-N-1-oxo-2-(mercaptometil)-3-fenilpropil-glicina se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Los estudios disponibles sugieren que el tiorfan, a diferencia del racecadotrilolo, no atraviesa la barrera hematoencefálica tras la administración oral, basándose en la actividad de la encefalinasa en plasma y LCR (cof, 2003).

1.3.- Metabolismo y excreción

Se hidroliza rápidamente en tejidos periféricos al metabolito activo, tiorfan, que a su vez se transforma en inactivo que se elimina vía renal, fecal y pulmonar, siendo la vida media del racecadotrilolo es de aproximadamente 3 horas (cof, 2003).

B) Eficacia

La eficacia del racecadotrilolo en el tratamiento de la diarrea se basa en la posibilidad de acortar el cuadro diarreico en el tiempo y/o el número (o peso) de las deposiciones diarreicas (Matheson y Noble, 1992). Según diversos estudios realizados en niños y adultos, el empleo del racecadotrilolo es eficaz tanto en la diarrea aguda [1- 3 deposiciones diarreicas al día durante unos 1.5 días] de causa principalmente infecciosa, o en el cuadro crónico [5 deposiciones diarreicas al día durante 9 meses debido sobre todo en adultos a la infección por el VIH] (Tabla 1).

Su uso ha sido autorizado para el tratamiento sintomático complementario de las diarreas agudas en lactantes (mayores de 3 meses), en niños y en adultos, cuando la rehidratación oral y las medidas de apoyo habituales son insuficientes para controlar el cuadro clínico, y adaptando las presentaciones para los niños de 3 a 30

meses, que son diferentes para los mayores de esta edad (Monografía del producto, 2002).

B.1.) – Diarrea Aguda

1.- Ensayos clínicos de eficacia comparada con placebo

Adultos

En adultos, se disponen de varios ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo que estudian el efecto del racecadotril sobre el transporte e intercambio iónico intestinal. Además de la duración de la diarrea y el peso y número de las deposiciones comparándolo frente a placebo (Tabla 1).

Tabla 1: Estudios de eficacia, tolerabilidad y seguridad del racecadotril en adultos.

Autores	Población/ dosis	Diseño	Variables
<i>Bergmann y cols, 1992</i>	Adultos sanos (n=12) 100 mg/ 12h	A, DC, P, cruzado	Eficacia: Efecto sobre el transporte intestinal e intercambio iónico.
<i>Baumer y cols, 1992</i>	Adultos con diarrea aguda(n=6 y n=200)	A, DC, P, cruzado	Dos estudios de eficacia: Duración de la diarrea aguda infecciosa.
<i>Hinterleitner y cols, 1997</i>	Adultos sanos (n=10)	Abierto	Eficacia: Efecto sobre el transporte intestinal e intercambio iónico tras administración de toxina del cólera.
<i>Hamza y cols, 1999</i>	Adultos con diarrea aguda de probable origen infección (n=70) 100 mg/ 8h	A, DC, P,MC	Eficacia: efecto sobre peso de las deposiciones el primer día de tratamiento.

Ab: abierto; A:aleatorizado; DC:doble ciego, MC:multicéntrico; P:controlado con placebo.

Bergmann y colaboradores (1992) en un estudio aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo evidenciaron que el racecadotril no alteraba el tránsito

intestinal en 12 voluntarios sanos después de una semana de tratamiento de 100 mg racecadotril / 12h, con un tiempo total de tránsito oro-cecal de 303 ± 32 min vs 287 ± 27 min con placebo.

Dos de los restantes estudios sobre el racecadotril están recogidos en el trabajo de Baumer y cols (1992) que analizó los resultados de uno en el que participaron 6 adultos, voluntarios sanos con diarrea inducida por aceite de ricino (racecadotril a dosis de 10 mg/kg), en donde el voluntario tomaba el racecadotril después de una deposición espontánea y al cabo de 45 minutos ingerían el aceite de ricino (30 g) (Tabla 2). El otro estudio se realizó con 199 pacientes con diarrea aguda que fueron incluidos en un ensayo clínico doble ciego. En ambos el racecadotril (100-300 mg) mostró una eficacia y seguridad superior al placebo y además, en este último fue capaz de reducir de forma significativa la incidencia de diarrea hasta en un 30% ($p < 0.01$) con respecto a placebo. Tales resultados fueron similares a los obtenidos en experimentación animal.

Tabla 2. Efectos del racecadotril en la diarrea inducida por el aceite de castor (media \pm DE) en seis voluntarios sanos (dosis de racecadotril =10 mg/kg) (Baumer y cols,1992).

VARIABLES ESTUDIADAS	PLACEBO	RACECADOTRIL	DIFERENCIA
Peso total (g/24h)	672 (\pm 76)	426 (\pm 83)*	-37 (\pm 9)%
Número (/24h)	3,7 (\pm 0,3)	1,8 (\pm 0,2)#	-49 (\pm 6)%
Retraso de la primera deposición (h)	4,8 (\pm 1,1)	7,0 (\pm 0,9)	-113 (\pm 59)%

* $p < 0.01$, # = 0.02

En pacientes adultos con diarrea aguda de probable origen infeccioso, el racecadotril (200 mg dosis iniciales y 100 mg después de cada deposición) es capaz de disminuir la duración de la misma en un día (4.4 vs 3.4, $p = 0.001$), así como los síntomas asociados con la diarrea: prurito anal, dolor o distensión abdominal, náuseas y anorexia comparado con placebo (Baumer y cols, 1992) (Tabla 3).

Tabla 3. Eficacia en los síntomas asociados a la diarrea al final del estudio de administración de racecadotril a 200 pacientes con diarrea aguda.

Signos y síntomas	Racecadotril n(%)	Placebo n(%)
Diarrea	7 (7.4)	23 (23.5)#
Prurito anal	3 (6.3)	11 (23.9)*
Dolor abdominal espontáneo	8 (9.6)	18 (20.5)*
Náusea	5 (6.9)	11 (17.7)*
Anorexia	13 (18.3)	27 (35.5)*
Dolor abdominal a la palpación	7 (0)	27 (32.7)**
Distensión abdominal	13	26 (34.7)*
Fiebre	0	2 (5.4)

*p<0.05; # p<0.01; **p<0.001

Hamza y colaboradores (1999) también evidenciaron que el racecadotril producía un descenso significativo de hasta el 28.9% en el peso de las deposiciones diarreicas durante las primeras 24 horas tras iniciar tratamiento, con un peso medio en gramos de 355 ± 35 vs 499 ± 76 con placebo ($p=0.025$). Además el 15.6% de los pacientes con racecadotril presentaron al menos una deposición consistente en las primeras 48 horas tras iniciar tratamiento, en comparación con un 5.3% de los que recibieron placebo, con una incidencia similar de eventos adversos (3.1% vs 5.3% con placebo) en el día cuarto de tratamiento.

Lactantes y edad pediátrica

Pese a que se disponga de escasa experiencia clínica en pacientes pediátricos, se cuenta con dos ensayos clínicos aleatorizados controlados frente a placebo realizados sobre un total de 307 pacientes pediátricos con diarrea aguda grave, de los cuales más de la mitad presentaban rotavirus en heces (Tabla 4).

Tabla 4: Estudios de eficacia, tolerabilidad y seguridad en niños.

Autores	Población/ dosis	Diseño	Variables
<i>Debbabi y Olive, 1995</i>	Niños 1m- 6 a con diarrea aguda (n=10)	abierto	Eficacia: volumen, número y peso de las deposiciones diarreicas.
<i>Salazar-Lindo y cols, 2000</i>	Niños 3- 35 m con diarrea <5días, hospitalizados por deshidratación (n=135)	A, DC, P	Eficacia: cantidad de deposiciones las primeras 48 horas (frente a su peso basal).
<i>Cézard y cols, 2001</i>	Niños 3m-4 años hospitalizados por diarrea aguda (n=172)	MC, A, DC	Eficacia: número de deposiciones diarreicas

Ab: abierto; A:aleatorizado; DC:doble ciego, MC:multicéntrico; P:controlado con placebo.

En un estudio sobre el racecadotril administrado a niños de 1 mes a 6 años, abierto realizado en niños hospitalizados por diarrea líquida con 5 muestras de sangre y tratados previamente con solución de rehidratación líquida, se evaluó la eficacia del racecadotril a la dosis de 1,5mg/8h en 10 pacientes (Tabla 5) (Debbabi y Olive, 1995).

Tabla 5. Eficacia tras la administración de racecadotril (n=10), en niños de 1 mes a 6 años, cuantificado por la evolución en el número y consistencia de las deposiciones (Debbabi y Olive, 1995).

Número deposiciones	Momento inclusión		24 h				48 h	
	Líquidas	Total	Líquidas	Total	Líquidas	Total	Líquidas	Total
media	7.5	7.5	1.5	3.1	0	1.6		
± DE	0.6	0.6	0.5	0.2		0.2		

El tratamiento con racecadotril (1,5 mg/Kg/3 veces/día) se mostró eficaz como coadyuvante a la rehidratación oral, reduciendo significativamente la gravedad y duración de la diarrea hasta un 60% en pacientes positivos al rotavirus y de un 46% en los negativos, siendo la eficacia similar tanto en presencia como en ausencia de rotavirus en heces (Salazar-Lindo y cols, 2000; Cézard y cols, 2001).

En el estudio de Salazar-Lindo y cols (2000) se observó una reducción del volumen de heces a las 24 y 48 horas del tratamiento en el grupo que recibió racecadotril frente a placebo, de hasta 92 (12) vs 120 (16) g/kg de peso ($p < 0.001$), incluso entre los niños con infección por rotavirus, con una media de volumen de heces total significativamente menor con racecadotril, de 157 (27) g/kg vs 331 (39) g/Kg de peso con placebo. La duración de la diarrea fue significativamente menor así como la ingesta de SRO. Cézard y cols (2001) apuntaron un descenso significativo en la volumen de heces total recogido en el grupo de racecadotril, con una reducción significativa de hasta un 60% frente a placebo (CI95%, 43-88) sin diferencias de género. La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos de ambos estudios, siendo parte de ellos manifestaciones frecuentes en pacientes con diarrea aguda.

B.2.) – Diarrea Crónica

Adultos

En otro estudio aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo, diseñado sobre 174 pacientes con diarrea crónica e infección por el VIH, se administró racecadotril a dosis de 100-200 mg tres veces al día y se comparó con placebo durante 2- 4 semanas. A los 30 días de inicio de tratamiento se observó una reducción significativa en más de un tercio en el número de deposiciones en el grupo tratado con racecadotril (2.4 vs 3.7, $p = 0.02$) con un porcentaje de respuesta del 36% con racecadotril y del 23% con placebo (Baumer y cols, 1995).

En la diarrea agua causada por quimioterápicos, la administración profiláctica de racecadotril presenta resultados dudosos (Ychou y cols, 2000; Dorval y cols, 1995). En cambio la asociación de racecadotril (100mg/8h) y loperamida (4 mg/8h), evidenció una eficacia mayor que el racecadotril sólo en el control de la diarrea tras 48 horas de iniciar tratamiento con irinotecan en pacientes con cáncer colorrectal avanzado (Saliba y cols, 1998).

2.- Ensayos clínicos comparativos con otros tratamientos estándar

B.1.) – Loperamida

Loperamida es un fármaco opiode que está indicado en el control y tratamiento sintomático de la diarrea aguda inespecífica y de la crónica asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal. Pero también se ha mostrado eficaz en el control de la diarrea crónica funcional y de la secundaria a resecciones intestinales o lesiones orgánicas.

Según se ha definido, parece ser que el racecadotril presentaría una eficacia similar a loperamida y que, dada su acción antisecretora, su prescripción no se asociaría con las manifestaciones de colonización intestinal, distensión abdominal y estreñimiento propias de los antidiarréicos que actúan disminuyendo la velocidad del tránsito intestinal (Monografía del producto, 2002), por lo que en contraste con la loperamida, el racecadotril no produce sobrecrecimiento bacteriano y tampoco tiene la capacidad de inducir neurotoxicidad central (Duval-Iflah y cols, 1999). Por otro lado también se propuso la utilidad de racecadotril como alternativa a loperamida para la profilaxis de la diarrea inducida por irinotecan (Goncalves y cols, 1995); sin embargo, en un ECR en fase II, racecadotril no se ha mostrado eficaz (Ychou y cols, 2000).

Tabla 6: Estudios de eficacia, tolerabilidad y seguridad del racecadotril vs loperamida en adultos y niños.

Autores	Población/ dosis	Diseño	Variables
<i>Roge y cols, 1993</i>	Adultos con diarrea aguda infecciosa (n=69)	Vs LO post	Eficacia: duración de la diarrea.
<i>Turck y cols, 1999</i>	Niños 2- 10 años con diarrea aguda (n=102) 1.5mg/kg/8h	MC, A, DC, paralelo, doble P Vs LO	Eficacia: número de deposiciones diarreas hasta la remisión de la diarrea.
<i>Vetel y cols, 1999</i>	Adultos con diarrea aguda (n=157) 100mg/8h	MC, A, DC, paralelo Vs LO	Eficacia: número de deposiciones y duración de la diarrea
<i>Prado, 2002</i>	Adultos con diarrea aguda infecciosa (n=945)	A, MC, SC, paralelo Vs LO post	Eficacia: duración de la diarrea.

Ab: abierto; A: aleatorizado; DC: doble ciego, SC: simple ciego; MC: multicéntrico; P: controlado con placebo. LO: loperamida

Adultos

En cuanto a los estudios comparativos realizados en adultos, se han publicado tres ensayos clínicos comparando racecadotril con loperamida (Roge y cols, 1993; Vetel y cols, 1999; Prado y cols, 2002). En un ensayo realizado a doble ciego realizado en un total de 69 pacientes ambulatorios con diarrea aguda probablemente de causa infecciosa, racecadotril mostró una eficacia similar sobre la duración de la diarrea pero con mejor tolerabilidad que loperamida (Tabla 7) (Roge y cols, 1993).

Tabla 7. Eficacia comparada y tolerancia entre acetorfán y loperamida en la diarrea aguda.

	Racecadotriilo (n=37)	Loperamida (n=32)
Evaluación física (excelente o buena) (%)	91.9 ± 0.2	87.5
Retraso en la resolución de la diarrea (días)	2.2 ±0.2	2.3 ±0.2
Recuperación 48h (%)	59.3	50.0
Duración distensión abdominal (días)	1.1	1.8 ±0.3*
Distensión abdominal (>1 día) (%)	27.0	50.0*
Dolor abdominal (>1 día) (%)	40.5	59.4
Estreñimiento posterior (%)	8.1	31.3**

*p<0.05; **p<0.001; +: objetivo primario.

También Vetel y cols (1999) evidenciaron una eficacia similar en ambos tratamientos en un estudio multicéntrico realizado en régimen ambulatorio sobre 157 adultos en régimen ambulatorio con diarrea aguda. En él se obtuvo una media de deposiciones diarreicas de 3.5 con racecadotriilo vs 2.9 con loperamida (objetivo primario del estudio), con una duración media de la diarrea de 14.9h con racecadotriilo (100mg/8h) vs 13.7h con loperamida (2mg/8h). También registró los efectos adversos en cada grupo terapéutico, en los que se encontró un registro menor de episodios de estreñimiento menor en el grupo de racecadotriilo vs loperamida (9.8% vs 18.9%).

En un estudio simple ciego sobre cerca de 1000 pacientes ambulatorios con diarrea aguda de causa probablemente infecciosa (Prado, 2002) se comparó el racecadotriilo (100mg/8 horas) con la loperamida (2 mg/8 horas), estudiando como objetivo primario la duración de la diarrea. Los resultados evidenciaron que ambos medicamentos presentaban una eficacia similar siendo el tiempo medio de resolución 55.0 horas para ambos grupos. Como objetivos secundarios se estudió la respuesta clínica, la presencia y duración de la distensión y dolor abdominal, y de otros signos y síntomas clínicos, siendo la presencia de estreñimiento el principal criterio de seguridad. Se observó como con el racecadotriilo la presencia de síntomas abdominales fue significativamente menor, con una duración de la distensión abdominal de 5.4h vs24.4h con loperamida (p<0.001). Además con racecadotriilo la presencia de estreñimiento también fue menor significativamente con racecadotriilo (16% vs 25%, p=0.001).

Lactantes y edad pediátrica

En niños se ha realizado un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego donde se comparó la eficacia de racecadotril frente a loperamida en 102 pacientes pediátricos de entre 2 y 10 años de edad con diarrea aguda. Los niños recibieron racecadotril (1.5 mg/kg/8h, n=52) o loperamida (0.03 mg/kg/8h, n=50), como coadyuvante al tratamiento con solución de rehidratación oral (SRO). No se observaron diferencias en cuanto al número de deposiciones (objetivo primario) y tiempo hasta resolución de la diarrea (1-2 días) con una resolución de la diarrea entre el 1-2 día del inicio de la terapia, con deposiciones de consistencia normal a las 32.2 h (\pm 8.9) horas de la ingesta de racecadotril y a las 30.6 h (\pm 4.7) horas de la ingesta de loperamida). Se observó una eficacia similar entre ambos medicamentos en la proporción de recurrencia de diarrea. Con racecadotril se observa una menor incidencia de efectos adversos especialmente en referencia a la aparición de estreñimiento de forma significativa (Turck y cols, 1999).

C) Seguridad

1.- Descripción

Teratogénesis; Mutagénesis

Los estudios de reproducción no muestran ningún efecto tóxico sobre el feto en las especies estudiadas (ratas y conejos). Sin embargo, al carecerse de estudios clínicos específicos, no debe administrarse a mujeres embarazadas. Por el mismo motivo debido a la falta de datos sobre el paso de racecadotril a la leche materna, no debe administrarse a mujeres durante el periodo de lactancia (cof, 2003).

Estudios de tolerancia gástrica

En general en los estudios realizados la tolerabilidad de racecadotril parece razonable. En los cuatro ensayos clínicos realizados en pacientes pediátricos, los

efectos adversos que se han manifestado han sido de carácter leve o moderado, presentándose con una incidencia similar a la del grupo placebo (10 vs 7%) (Braumer, 1992). En uno de estos estudios (Cézard y cols, 2001; Salazar-Lindo y cols, 2000), el efecto adverso más comúnmente asociado al tratamiento con racecadotril fue la aparición de vómitos. También se han descrito asociados a su uso algunos casos de hipopotasemia, ileo paralítico, fiebre moderada y la aparición de eczema facial leve en el grupo de pacientes tratados con placebo en el trabajo de Cézard y colaboradores (2001).

El perfil de tolerancia y seguridad del racecadotril es elevado. El racecadotril presenta una incidencia de efectos adversos similar al del grupo placebo (3.1 vs 5.3% con placebo), siendo el más común la aparición de vómitos (siendo de naturaleza moderado en adultos y alcanzando un 5% en pacientes pediátricos) y de estreñimiento (3.4%) pero con una incidencia menor que con la loperamida (8.1 vs 31.3%, $p<0.02$; incluso 36.5% vs 58% en el estudio de Turck y cols (1999)). Además también se evidenció la aparición de dolor de cabeza (2.1%), distensión abdominal (1.7%), anorexia (0.8%) y dolor abdominal (0.2%). Rara vez se han descrito casos de hipopotasemia, ileo paralítico, fiebre moderada y la aparición de eczema facial leve (Cézard y cols, 2001), aunque se necesitarían más estudios para poder establecer conclusiones. Por otra parte el número de pacientes menores de dos años incluido en los estudios clínicos disponibles ha sido demasiado escaso para establecer conclusiones sobre posibles efectos adversos de baja frecuencia en estos pacientes.

Tabla 8. Efectos adversos con una incidencia mayor del 1% (Prado y cols, 2002).

	Racecadotril (n=473)	Loperamida (n=472)
Estreñimiento	16 (3.4%)	59 (12.5%)**
Distensión abdominal	8 (1.7%)	29 (6.1%)**
Anorexia	4 (0.8%)	11 (2.3%)**
Dolor de cabeza	10 (2.1%)	2 (0.4%)**
Dolor abdominal	1 (0.2%)	9 (1.9%)**

** $p<0.001$

Intoxicación

No se han descrito casos de sobredosis. Se han administrado dosis superiores a 2 g en una sola toma en adultos, que es el equivalente a 20 veces la dosis terapéutica, sin que se hayan observado efectos adversos. Naloxona revierte los efectos antidiarreicos de racecadotril.

2.- Contraindicaciones y precauciones

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Diarrea enteroinvasiva, caracterizada por fiebre y sangre en las deposiciones.
- Diarreas provocadas por antibioterapia.
- Embarazo.

Precauciones

En caso de diarrea grave o prolongada con vómitos importantes o anorexia, deberá considerarse una rehidratación por vía intravenosa. Y si la diarrea presenta manifestaciones clínicas que sugieran una etiología infecciosa, deben administrarse agentes antibacterianos con buena difusión sistémica. Hay que considerar que no deberá utilizarse en casos de insuficiencia renal o hepática debido a la ausencia de datos en estas poblaciones.

3.- Interacciones

En la Ficha Técnica del producto no se han descrito interacciones con otros fármacos (Monografía del Producto, 2002).

- Butilioscina: en roedores, dosis elevadas (10 - 20 mg/kg por vía oral) de racecadotril han originado una ligera potenciación de los efectos de la butilioscina sobre el tránsito gastrointestinal.
- Fenitoína: en roedores se ha observado una ligera potenciación de la acción anticonvulsivante.

D) Pauta terapéutica e indicaciones

Diarrea: Tratamiento sintomático complementario de las diarreas agudas en lactantes (mayores de 3 meses), en niños y en adultos cuando la rehidratación oral y las medidas de soporte habituales sean insuficientes para controlar el cuadro clínico.

Posología

- Adultos y ancianos: 100 mg/8 h, preferentemente antes de las comidas principales, durante no más de 7 días.
- Niños: La dosis recomendada se determina en función del peso corporal: 1,5 mg/kg por toma, con una toma inicial y a continuación 3 tomas repartidas a lo largo del día, no sobrepasando los 7 días de tratamiento. Pese a que la eficacia y seguridad en adultos y niños han sido evaluadas en varios ensayos clínicos, no hay ensayos clínicos en lactantes de menos de 3 meses de edad.

El tratamiento debe mantenerse hasta que se produzcan 2 deposiciones normales, pero no debe durar más de 7 días. El número de sobres aproximado por toma se establece en función del peso corporal del niño (Tabla9).

Tabla 9. Número de sobres por toma aproximados (*) en función del peso corporal del niño (Ficha Técnica, 2002).

Edad	Sobres por toma
Lactantes de menos de 3 meses de edad:	No existen ensayos clínicos controlados.
De 3 a 9 meses (menos de 9 kg*):	1 sobre de 10 mg por toma.
De 9 a 30 meses (de 9 a 13 kg*):	2 sobres de 10 mg por toma.
De 30 meses a 9 años (de 13 a 27 kg*):	1 sobre de 30 mg por toma.
Mas de 9 años (más de 27 kg*):	2 sobres de 30 mg por toma.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática: Se carece de suficiente experiencia en pacientes con insuficiencia renal o hepática, por lo que no se recomienda su administración.

Normas para la correcta administración:

El granulado puede añadirse a los alimentos, dispersarse en un vaso de agua o en el biberón, mezclándolo bien y tomándolo inmediatamente. Se administra por vía oral, junto con el tratamiento de rehidratación (Monografía del producto, 2002).

E) Farmacoeconomía

Estudios de Farmacoeconomía

No se han publicado hasta la fecha estudios farmacoeconómicos con tiorfan, ni de otros que comparen el Coste tratamiento/día entre otras alternativas terapéuticas. Se dispone del coste del tratamiento por día (Tabla 10).

Tabla 10 . Coste diario de un tratamiento antidiarreico calculado con las dosis iniciales establecidas para algunos de los fármacos mas utilizados en nuestro país.

Fármaco	Especialidad (Lab.)	Dosis día	Envase. (Euros).	Precio	Coste (Euros) tratamiento/día
Tiorfan lactantes	Ferrer Internacional, S.A.	30-60 mg	10 mg susp.oral sobres.	30	1,05-2.01
Tiorfan niños	Ferrer Internacional, S.A.	90-180 mg	30 mg susp.oral sobres.	30	1,06-2.12
Tiorfan	Ferrer Internacional, S.A.	100 mg	100 mg 20 cápsulas.		1,78
Loperamida belmac	Belmac	80 mcg (gotas)/kg/día 2-4 mg	(10 2 mg 10 capsulas		3,51
Loperamida belmac	Belmac	80 mcg (gotas)/kg/día 2-4 mg	(10 2 mg 20 capsulas		5,03

Los precios considerados son los de especialidades de referencia de cada uno de los productos en el año 2003. Precios (PVP IVA incluido) tomados de la Base de datos www.portalfarma.com/home.nsf del medicamento del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España.

F) Conclusiones

El racecadotriilo, un inhibidor de la encefalinasa intestinal, es un nuevo fármaco antidiarreico antiseoretor que se plantea como una nueva opción farmacológica para las diarreas agudas, sobre todo las producidas por virus, en lactantes y niños, que vienen siendo tratadas con dieta y rehidratación oral o probióticos más rehidratación.

Su eficacia es similar a loperamida en niños mayores de dos años y adultos, con la potencial ventaja de su superior tolerabilidad, debido a una menor incidencia de estreñimiento y a la posible ausencia de efectos a nivel de SNC, además de poderse utilizar en niños menores de dos años.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Baumer Ph, Danquechin E, Bertrand J et al. Effects of acetorphan, an enkephalinase inhibitor, on experimental and acute diarrhoea. Gut 1992a; 33: 753-758.

Bergmann JF, Chaussade S, Couturier D, Baumer P, Schwartz JC, Lecomte JM. Effects of acetorphan, an antidiarrhoeal enkephalinase inhibitor, on oro-caecal and colonic transit times in healthy volunteers. Aliment Pharmacol Ther. 1992;6(3):305-13.

Cezard JP, Duhamel JF, Meyer M, Pharaon I, Bellaiche M, Maurage C y cols. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. Gastroenterology. 2001;120(4):799-805.

COF (Colegio Oficial de Farmacéuticos). Tiorfan. www.cof.es (23-06-2003).

Cojocarú B, Bocquet N, Timsit S, Wille C, Boursiquot C, Marcombes F, Garel D, Sannier N, Cheron G. Effect of racecadotril in the management of acute diarrhea in infants and children]Arch Pediatr. 2002 Aug;9(8):774-9.

Debbabi A, Olive J. Etude de la pharmacocinétique de l'acétorphan par enzymoimmunologie chez l'enfant fún mois a six ans. Dossier de Registro Tiorfan 1995.

Dorval ED, Regimbeau C, Gamelin E, Picon L, Berard H. Treatment of acute chemically induced diarrhea by inhibition of enkephalinase. Results of a pilot study. Gastroenterol Clin Biol. 1995;19(1):27-30.

Drugdex Drug Evaluations: Racecadotril. Microme-dex ® Healthcare series. Vol. 112 (2002).

Duval-Iflah Y, Berard H, Baumer P, Guillaume P, Raibaud P, Joulin Y, Lecomte JM. Effects of racecadotril and loperamide on bacterial proliferation and on the central nervous system of the newborn gnotobiotic piglet. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13 Suppl 6:9-14.

Edelman R. Prevention and treatment of infectious diarrhea. Speculations on the next 10 years. Am J Med. 1985; 78(6B):99-106.

Farthing MJ. Diarrhoea: a significant worldwide problem. Int J Antimicrob Agents. 2000;14(1):65-9.

Ficha técnica de Tiorfan® (Laboratorio Ferrer Internacional). Vol. 26–N.o 5-2002 135 Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud.

Freyer G, Rougier P, Bugat R, Droz JP, Marty M, Bleiberg H, Mignard D, Awad L, Herait P, Culine S, Trillet-Lenoir V. Prognostic factors for tumour response, progression-free survival and toxicity in metastatic colorectal cancer patients given irinotecan (CPT-11) as second-line chemotherapy after 5FU failure. CPT-11 F205, F220, F221 and V222 study groups. *Br J Cancer*. 2000 Aug;83(4):431-7.

Goncalves E et al. New enkephalinase inhi-bitoras an alternative to loperamide in the prevention of diarrhea induced by CPT-11 (letter). *J Clin Oncol* 1995; 13(8): 2144-6.

Guandalini S. The treatment of acute diarrhea in the third millennium: a pediatrician's perspective. *Acta Gastroenterol Belg*. 2002 Jan-Mar;65(1):33-6. Review.

Haaz MC, Riche C, Rivory LP, Robert J. Biosynthesis of an aminopiperidino metabolite of irinotecan [7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonyloxycamptothecine] by human hepatic microsomes. *Drug Metab Dispos*. 1998 Aug;26(8):769-74.

Haaz MC, Rivory L, Riche C, Vernillet L, Robert J. Metabolism of irinotecan (CPT-11) by human hepatic microsomes: participation of cytochrome P-450 3A and drug interactions. *Cancer Res*. 1998 Feb 1;58(3):468-72.

Hamza H, Ben Khalifa H, Baumer P, Berard H, Lecomte JM. Racecadotril versus placebo in the treatment of acute diarrhoea in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13 Suppl 6:15-9.

Hinterleitner TA, Petritsch W, Dimsity G, Berard H, Lecomte JM, Krejs GJ. Acetorphan prevents cholera-toxin-induced water and electrolyte secretion in the human jejunum. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9(9):887-91.

Huighebaert S, Awouters F, Tytgat GN. Racecadotril versus loperamide: antidiarrheal research revisited. *Dig Dis Sci*. 2003 Feb;48(2):239-50. Review.

Lecomte JM. An overview of clinical studies with racecadotril in adults. *Int J Antimicrob Agents*. 2000 Feb;14(1):81-7.

Matheson AJ, Noble S. Racecadotril. *Drugs* 2000; 59(4):829-835.

Monografía del Producto. Tiorfan. Barcelona: Laboratorios Ferrer Internacional, 2002.

Prado D. A multinational comparison of racecadotril and loperamide in the treatment of acute watery diarrhoea in adults. *Scand J Gastroenterol*. 2002 Jun;37(6):656-61.

Primi MP, Bueno L, Baumer P, Berard H, Lecomte JM. Racecadotril demonstrates intestinal antisecretory activity in vivo. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13 Suppl 6:3-7.

Racecadotilo. Riesgos de la utilización de loperamida enpacientes pediátricos. *Bol Ter Andal* 1999;15(2): 6/II-8.

Roge J, Baumer P, Berard H et al. The enkephalinase inhibitor, acetorphan, in acute diarrhoea. a double-blind, controlled clinical trial versus loperamide. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 352-354.

Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med.* 2000 Aug 17;343(7):463-7.

Saliba F, Hagipantelli R, Misset JL, Bastian G, Vassal G, Bonnay M, Herait P, Cote C, Mahjoubi M, Mignard D, Cvitkovic E. Pathophysiology and therapy of irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in patients with advanced colorectal cancer: a prospective assessment. *J Clin Oncol.* 1998;16:2745-51.

Tiorfan ® . Ficha técnica de la especialidad. Agencia Española del Medicamento (AGEMED). Ministerio de Sanidad y Consumo 2002.

Turck D, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in children with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Dec;13 Suppl 6:27-32.

Vetel JM, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in adults with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Dec;13 Suppl 6:21-6.

Ychou M, Douillard JY, Rougier P, Adenis A, Mousseau M, Dufour P, Wendling JL, Burki F, Mignard D, Marty M. Randomized comparison of prophylactic antidiarrheal treatment versus no prophylactic antidiarrheal treatment in patients receiving CPT-11 (irinotecan) for advanced 5-FU-resistant colorectal cancer: an open-label multicenter phase II study. *Am J Clin Oncol.* 2000;23(2):143-8.