



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

## *Commissione Regionale Farmaco*

*(D.G.R. 2330/2008)*

*Documento relativo a:*

RACECADOTRIL

Giugno 2010

## **Racecadotril**

### **Indicazioni terapeutiche**

Trattamento sintomatico complementare della diarrea acuta nei neonati (di età superiore a 3 mesi) e nei bambini in concomitanza con la reidratazione orale e i consueti rimedi coadiuvanti, qualora si rivelino da soli insufficienti a controllare le condizioni cliniche.

### **Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate**

La disidratazione, nella gestione del bambino affetto da gastroenterite, è il problema principale, in particolare nel bambino di età inferiore ad 1 anno.

Si distinguono due tipi di diarree:

- diarrea osmotica, con presenza nel lume intestinale di molecole che richiamano acqua per effetto osmotico (diarrea da Rotavirus)
- diarrea secretiva, caratterizzata dalla presenza di tossine che agiscono su una mucosa integra attivando mediatori intracellulari che inibiscono il riassorbimento di sodio e cloro (tossina colerica)

La disidratazione può essere classificata in gradi di gravità:

- lieve - 1° grado: perdita idrica <5% del peso corporeo
- moderata - 2° grado: perdita idrica del 5-10% del peso corporeo
- grave - 3° grado: perdita idrica >10% del peso corporeo

La conseguenza della disidratazione è l'acidosi metabolica dovuta a :

1. perdita di  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$
2. insufficienza renale
3. formazione corpi chetonici
4. aumento acido lattico con rischio di anossia tessutale da shock.

Il primo intervento da mettere in atto è la reidratazione attraverso due vie:

- 1) aumento dell'introduzione di liquidi per via orale, di soluzioni gluco-saline nelle forme lievi e medie, di soluzioni isotoniche per via endovenosa nelle forme gravi e in caso di vomito
- 2) riduzione delle perdite

Nelle forme molto gravi da shock si devono infondere all'inizio 40ml/kg nel giro di 1-2 ore e continuare per 24 ore.

La terapia farmacologica è rappresentata dalla loperamide, che però non ha l'indicazione per i bambini al di sotto dei 12 anni per complicanze neurologiche.

Il racecadotril è un profarmaco che deve essere idrolizzato a metabolita attivo, il tiorfano, inibitore dell'encefalinasasi, un enzima peptidasi della membrana cellulare situato in vari tessuti, in particolare nell'epitelio dell'intestino tenue. Le encefaline attraverso la stimolazione selettiva dei recettori delta inibiscono l'attività della adenilato-ciclastasi riducendo la concentrazione intracellulare di AMPc, opponendosi quindi alla secrezione di acqua e di elettroliti nel lume intestinale.

L'importanza dei recettori delta nella diarrea è accentuata dall'aumento della loro espressione a livello intestinale in corso di infiammazione. Le encefaline sono rapidamente inattivate ad opera dell'encefalinasasi riducendo l'effetto in pochi minuti [1].

Il racecadotril è un potente inibitore dell'encefalinasasi pertanto prolunga la vita media delle encefaline prodotte dall'organismo determinando un'inibizione protratta della secrezione di acqua ed elettroliti nel lume intestinale.

### **Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità**

Linee guida del *National Guideline Clearinghouse 2003*.

Linee guida della *World Gastroenterology Organization 2008* [2] è per il trattamento della diarrea acuta comprendono dei farmaci antidiarroici non specifici.

Nell'età pediatrica sono presenti 4 studi clinici randomizzati :

- Studio clinico randomizzato di fase III, multicentrico, in doppio cieco, condotto verso placebo, a gruppi paralleli. Sono stati inclusi 102 pazienti di età compresa da 2 a 10 anni con diarrea acuta della durata inferiore ai 5 giorni con almeno 3 evacuazioni. Solo in questo studio il confronto attivo è con loperamide mentre gli altri studi hanno come confronto la terapia reidratante. L'efficacia di loperamide e racecadotril è risultata sovrapponibile ma tra i bambini trattati con loperamide vi è stata una maggiore frequenza di eventi avversi (22% vs 11%) [3].
- Studio clinico randomizzato di fase III, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto in 133 bambini maschi dai 3 ai 35 mesi con diarrea acquosa della durata di meno di 5 giorni e 3 o più scariche nelle ultime 24 ore. L'output fecale totale nelle 48 ore (endpoint primario di efficacia) è risultato significativamente inferiore nel gruppo trattato con racecadotril rispetto al placebo ( $p < 0,001$ ), così come l'output totale, la durata media della diarrea e la quantità di soluzione idratante somministrata [4].
- Studio clinico randomizzato multicentrico di fase III, in doppio cieco, a gruppi paralleli, condotto in 172 pazienti di età 3 mesi - 4 anni, con diarrea acuta da meno di 72 ore e con almeno 3 scariche acquose al giorno. Il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre l'output fecale a 48 ore (endpoint primario di efficacia), mostrando una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo ( $p = 0,009$ ). La guarigione a 5 giorni, utilizzata come endpoint secondario, non ha invece mostrato alcuna differenza tra i due gruppi. La durata media della diarrea è risultata significativamente inferiore nel sottogruppo di pazienti positivi al rotavirus [5].
- Studio clinico randomizzato in aperto di fase III senza gruppo di controllo che ha coinvolto 166 pazienti dai 3 mesi a 3 anni di età con diarrea acuta e con almeno 3 scariche nelle 12 ore precedenti la randomizzazione. Risultati a favore del racecadotril ( $p < 0,001$ ) in termini di ricorso a prestazioni mediche e durata della diarrea [6].

Gli studi hanno dimostrato che il racecadotril ha ridotto significativamente la gravità della disidratazione e l'efficacia del farmaco era mantenuta anche nel sottogruppo di bambini con diarrea da rotavirus.

### **Sicurezza**

Tutti gli eventi avversi hanno avuto gravità di intensità lieve o moderata. Gli eventi avversi che si sono verificati più frequentemente sono risultati vomito (7,9% vs. 9,2% e 12% nei gruppi placebo e loperamide, rispettivamente), febbre (3,2% vs. 7,3% e 4% nei gruppi placebo e loperamide, rispettivamente), e disturbi respiratori (1% vs. 1,5% e 0% nei gruppi trattati con placebo e loperamide, rispettivamente). Trattandosi di dati a breve termine derivanti da studi condotti in un numero relativamente ridotto di pazienti, non è possibile esprimere un giudizio conclusivo sul profilo di sicurezza del racecadotril, auspicabile anche in virtù della patologia cui è destinato.

### **Costo**

Il costo di un trattamento è pari a 11,50 euro per paziente.

## Conclusioni

Il racecadotril si è dimostrato efficace nel ridurre l'“output fecale” nelle prime 48 ore di diarrea dei bambini, pur con studi a breve termine e condotti in un numero limitato di pazienti, mentre non è nota la sua azione su altri esiti clinici rilevanti quali il rischio di disidratazione grave e di ospedalizzazione, come pure sul tasso di guarigione a 5 giorni.

Per quanto riguarda il trattamento della diarrea in pazienti adulti, il racecadotril non si è dimostrato più efficace della loperamide, trattamento di riferimento più vantaggioso dal punto di vista economico.

Alla luce di tali considerazioni, la CRF, nel ribadire l'importanza della reidratazione orale con soluzione glucosalina e della rialimentazione precoce come trattamenti di prima scelta, esprime parere positivo all'inserimento in PTR del racecadotril granulato per sospensione orale limitandone l'uso ai casi più gravi di diarrea nei bambini di età da 3 mesi a 4 anni.

Nella fascia di età 4 -12 anni, la CRF limita l'impiego del racecadotril granulato per sospensione orale a casi singoli di particolare gravità in quanto, pur in assenza di dati probanti (è disponibile un solo studio non controllato in bambini di età fino a 10 anni), non sono disponibili alternative terapeutiche (la loperamide è autorizzata solo nei pazienti adulti e non nei bambini di età inferiore ai 12 anni).

## Bibliografia

1. Pol O,Palacio JR, Puig MM. The expression of d-and k-opioid receptor is enhanced durino intestinal inflammation in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306:455-62
2. World Gastroenterology Organization, Practice Guidelines: Acute Diarrea, 2008.
3. D.Turck, H Berard, N Fretault, JM Lecomte Aliment Pharmacol.Therap 1999: Comparison of racecadotril sur le recours aux soins dans le traitment.
4. E.Salazar-Lindo Racecadotril in the treatment of acute watery diarrea in children. *The New England Journal of Medicine* 2000;343:463-7
5. J.P.Cezard Gastroenterology, Efficacy and tollerability of racecadodril in acute diarrea in children 2001; 120:799-805:
6. B.Cojocar Arch Pediatr 2002