

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tiorfix 100 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 100 mg racécadotril.

Excipients: chaque gélule contient 41 mg de lactose monohydrate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule de couleur ivoire (taille 2) contenant une poudre blanche, à l'odeur de soufre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tiorfix est indiqué pour le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez les adultes dans le cas où elles ne suffisent pas à elles seules à contrôler l'affection clinique, et si on ne peut pas remédier à la cause de la diarrhée.

Le racécadotril peut être administré comme médication complémentaire si le traitement de la cause est possible.

4.2 Posologie et mode d'administration

Seulement pour adultes:

Une gélule d'emblée quelque soit le moment de la journée. Ensuite une gélule trois fois par jour de préférence avant les repas principaux. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que deux selles normales sont observées. Le traitement ne devrait pas durer plus de 7 jours.

Populations particulières:

Personnes âgées: la posologie ne doit pas être ajustée pour les personnes âgées (voir rubrique 5.2).

La prudence est de mise chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Précautions d'emploi:

L'administration du racécadotril ne modifie pas les schémas de réhydratation habituels.

La présence de sang et de pus dans les selles ainsi que de fièvre peut révéler la présence de bactéries invasives (à l'origine de la diarrhée), ou la présence d'une autre maladie grave.

De plus, le racécadotril n'a pas été évalué en cas de diarrhée associée aux antibiotiques ; dès lors, le racécadotril ne doit pas être administré dans ces circonstances.

La diarrhée chronique n'a pas été suffisamment étudiée avec ce médicament.

Les données sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Ces patients doivent être traités avec la prudence qui s'impose (voir rubrique 5.2).

La disponibilité du médicament peut être réduite chez les patients qui présentent des vomissements prolongés.

Avertissement:

Ce médicament contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Des cas de réactions cutanées ont été rapportés avec l'utilisation de ce produit. Dans la plupart des cas, ces réactions sont légères et ne nécessitent pas de traitement ; néanmoins, elles peuvent s'avérer sévères voire potentiellement mortelles dans certains cas. On ne peut exclure totalement une association avec le racécadotril. En cas d'apparition de réactions cutanées sévères, le traitement doit être arrêté immédiatement.

Des cas d'hypersensibilité et d'œdème de Quincke ont été rapportés chez des patients sous racécadotril. Ces événements peuvent survenir à tout moment au cours du traitement.

Un angio-œdème du visage, des extrémités, des lèvres et des muqueuses peut se produire.

Lorsque l'angio-œdème est associé à une obstruction des voies respiratoires supérieures, par exemple au niveau de la langue, de la glotte et/ou du larynx, un traitement d'urgence doit être immédiatement administré.

La prise de racécadotril doit être interrompue et le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale étroite avec initiation d'un suivi approprié jusqu'à disparition complète et durable des symptômes.

Les patients ayant des antécédents d'angio-œdème non associé à un traitement par racécadotril peuvent présenter un risque accru de développer un angio-œdème.

L'utilisation concomitante de racécadotril et d'inhibiteurs de l'ECA peut augmenter le risque d'angio-œdème (voir section 4.5). Une évaluation bénéfice-risque minutieuse est par conséquent nécessaire avant d'initialiser le traitement par racécadotril chez les patients sous inhibiteurs de l'ECA.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interaction du racécadotril avec les inhibiteurs de l'ECA

L'utilisation concomitante de racécadotril et d'inhibiteurs de l'ECA (p. ex., captopril, énalapril, lisinopril, périndopril, ramipril) peut augmenter le risque d'angio-œdème (voir section 4.4).

Un traitement concomitant par lopéramide ou nifuroxazide ne modifie pas la cinétique du racécadotril chez l'homme.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Une étude sur la fertilité effectuée avec le racécadotril chez les rattes n'a pas révélé d'impact sur la fertilité.

Grossesse

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation du racécadotril chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la

gestation, la fertilité, le développement embryonnaire ou fœtal, la naissance/l'accouchement ou le développement postnatal. Toutefois, compte tenu de l'absence d'études cliniques spécifiques, le racécadotril ne doit pas être administré pendant la grossesse.

Allaitement

En l'absence d'informations sur l'excrétion du racécadotril dans le lait maternel, le médicament ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Racécadotril n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les données disponibles émanent d'études cliniques incluant 2193 patients atteints de diarrhée aiguë adultes traités par racécadotril et 282 patients traités par placebo.

Les effets indésirables suivants ont été observés plus fréquemment avec racécadotril qu'avec le placebo, ou ont été rapportés après la mise sur le marché. La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système nerveux

Fréquent: mal de tête.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané (voir rubrique 4.4)

Peu fréquent: éruption cutanée, érythème.

Fréquence indéterminée: érythème polymorphe, œdème de la langue, du visage, des lèvres ou de la paupière, angio-œdème, urticaire, érythème noueux, éruption cutanée papuleuse, prurigo, prurit, nécrolyse épidermique toxique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg/Luxemburg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

Villa Louvigny – Allée Marconi

L-2120 Luxembourg

Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Chez des adultes, l'administration de dose unique de plus de 2 g (correspondant à 20 fois la dose thérapeutique) n'a pas été associée à des effets délétères.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autre médicament contre la diarrhée, code ATC : A07XA04.

Le racécadotril est un promédicament qui doit être hydrolysé en son métabolite actif, le thiorfan, un inhibiteur de l'enképhalinase ; l'enképhalinase est une enzyme peptidase de la membrane cellulaire, présente dans différents tissus, et plus particulièrement dans l'épithélium de l'intestin grêle. Cette enzyme contribue à l'hydrolyse de peptides exogènes ainsi qu'à la destruction des peptides endogènes, tels que les enképhalines. Le racécadotril protège les enképhalines de la dégradation enzymatique. Ainsi, leur action au niveau des synapses enképhalinergiques de l'intestin grêle est prolongée et l'hypersécrétion réduite.

Le racécadotril est une substance active qui inhibe uniquement la sécrétion intestinale. Il diminue l'hypersécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes, induite par la toxine cholérique ou l'inflammation, sans avoir d'effet sur la sécrétion basale. Il exerce un effet rapide sur la diarrhée, sans modifier le temps de transit intestinal.

Le racécadotril ne provoque pas de ballonnement abdominal. Au cours des essais cliniques, le racécadotril a induit une constipation secondaire selon la même fréquence que le placebo. En cas d'administration orale, son activité est uniquement périphérique, sans effet sur le système nerveux central.

Une étude croisée randomisée a montré que le racécadotril 100 mg en capsules à dose thérapeutique (1 capsule) ou à des doses supra-thérapeutiques (4 capsules) n'induit aucune prolongation du QT/QTc chez 56 volontaires sains (contrairement à la moxifloxacine, utilisée comme témoin positif).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le racécadotril est rapidement absorbé.

L'exposition à l'état d'équilibre est comparable à l'exposition après une dose unique.

La biodisponibilité du racécadotril n'est pas modifiée par la prise de nourriture, mais le pic d'activité est retardé d'environ une heure et demie.

Distribution

Après une dose orale de racécadotril marqué au ¹⁴C, l'exposition mesurée dans le plasma était plus que 200 fois plus élevée que celle observée dans les cellules sanguines et 3 fois plus élevée à celle observée dans le sang total. Par conséquent, le produit n'est pas largement lié aux cellules sanguines. La distribution du carbone radioactif dans d'autres tissus corporels étaient modérée, comme indiqué par le volume de distribution apparent moyen dans le plasma, soit 66,4 kg. . 90% du métabolite actif du racécadotril, thiorfan= (RS)-N-(RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptométhyl)-3-phénylpropyl)glycine, sont liés aux protéines plasmatiques, principalement, l'albumine.

La durée et l'ampleur de l'effet du racécadotril sont liées à la dose. Le délai avant inhibition maximale de l'enképhalinase plasmatique est d'environ 2 heures, et correspond à une inhibition de 75% pour une dose de 100 mg.

Avec une dose de 100 mg, la durée d'inhibition de l'enképhalinase plasmatique est d'environ 8 heures.

Biotransformation

La demi-vie biologique du racécadotril, mesurée sur la base de l'inhibition de l'enképhalinase plasmatique, est d'environ 3 heures.

Le racécadotril est rapidement hydrolysé en (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptométhyl)-3-phénylpropyl)glycine, son métabolite actif, qui est lui-même transformé en métabolites inactifs identifiés comme étant le sulfoxyde de S-méthylthiorfan, le S-méthylthiorfan, l'acide 2-méthanesulfinylméthylpropionique et le 2-méthanesulfanylméthylpropionique.

Ceux-ci sont tous formés à plus de 10% d'exposition systémique à la molécule mère.

D'autres métabolites mineurs ont été également détectés et quantifiés dans les urines et les fèces.

L'administration répétée de racécadotril n'induit aucune accumulation corporelle.

Les données *in vitro* indiquent que le racécadotril/thiorfan et les quatre principaux métabolites inactifs n'inhibent pas les isoformes majeures des enzymes CYP 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 et 2C19 au point où ils seraient cliniquement pertinents.

Les données *in vitro* indiquent que le racécadotril/thiorfan et les quatre principaux métabolites inactifs n'induisent pas les isoformes d'enzymes CYP (famille 3A, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, famille 1A, 2E1) et les enzymes de conjugaison UGT au point où ils seraient cliniquement pertinents.

Le racécadotril ne modifie pas la liaison protéique d'agents fortement liés aux protéines, tels que le tolbutamide, la warfarine, l'acide niflumique, la digoxine ou la phénytoïne.

Chez les patients insuffisants hépatiques [cirrhose, grade B de la classification de Child-Pugh], le profil cinétique du métabolite actif du racécadotril présente les mêmes T_{max} et $T_{1/2}$, ainsi que de plus faibles C_{max} (-65%) et aire sous la courbe (-29%) que chez les sujets en bonne santé.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 11 et 39 ml/min), le profil cinétique du métabolite actif du racécadotril montre une plus faible C_{max} (-49%), une plus grande aire sous la courbe (+16%) et une $T_{1/2}$ plus élevée que chez les volontaires en bonne santé (clairance de la créatinine > 70 ml/min).

Dans la population pédiatrique, les résultats pharmacocinétiques étaient comparables à ceux observés dans la population adulte, la C_{max} étant obtenue 2,5 heures après l'administration. Il n'y a pas d'accumulation après administration de doses multiples toutes les 8 heures pendant 7 jours.

Élimination

Le racécadotril est éliminé sous la forme de métabolites actifs et inactifs. L'élimination s'effectue essentiellement par voie rénale (81,4%) et, dans une moindre mesure, par voie fécale (environ 8%).

La voie pulmonaire n'est pas significative (moins de 1% de la dose).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité chronique de 4 semaines chez les singes et les chiens, importantes pour la durée du traitement chez l'homme, n'ont montré aucun effet à des doses allant respectivement jusqu'à 1250 mg/kg/jour et 200 mg/kg, ce qui correspond aux marges de sécurité de 625 et 62 (vs. l'homme). Le racécadotril n'a pas été immunotoxique chez les souris ayant reçu du racécadotril pendant 1 mois.

Des singes traités plus longuement (pendant 1 an) par une dose de 500 mg/kg/jour ont présenté des infections généralisées et une diminution de la réponse des anticorps lors de la vaccination, mais n'ont pas présenté d'infection/immunodépression à une dose de 120 mg/kg/jour. Chez les chiens recevant

200 mg/kg/jour pendant 26 semaines, un certain nombre d'infections/paramètres immunologiques ont été affectés. La pertinence clinique est inconnue (voir rubrique 4.8).

Aucun effet mutagène ou clastogène n'a été observé au cours des tests in vitro et in vivo standard. Des tests de cancérogénicité n'ont pas été effectués avec le racécadotril puisque ce médicament est destiné au traitement de courte durée.

Des études sur la toxicité pour la reproduction et le développement (fertilité et développement embryonnaire précoce, développement pré et post-natal, y compris les fonctions maternelles, le développement embryonnaire et fœtal) n'ont pas révélé d'effets particuliers du racécadotril.

Autres effets précliniques (p. ex. anémie sévère, probablement aplasique, augmentation de la diurèse, cétonurie, diarrhée) n'ont été observés qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme. La signification clinique n'est pas établie.

D'autres études sur la sécurité pharmacologique n'ont révélé aucun effet nocif du racécadotril sur les fonctions des systèmes nerveux central, cardiovasculaire et respiratoire.

Chez l'animal, le racécadotril a renforcé les effets de la butylhyoscine sur le transit intestinal et sur les effets antiépileptiques de la phénytoïne.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Lactose monohydrate

Amidon de maïs pré-gélatinisé

Stéarate de magnésium

Silice colloïdale anhydre

Gélule

Oxyde de fer jaune (E172)

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

PVC-PVDC/ Aluminium plaquettes.

Emballages de 6, 10, 20, 100 (usage hospitalier) et 500 gélules (usage hospitalier).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bioprojet Europe Ltd., 101 Furry Park road, Killester, Dublin-5, Irlande

Représentant local: Takeda Belgium, Chaussée de Gand 615, 1080 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE400741

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 16/08/2011

Date de dernier renouvellement : 08/04/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2017

Date d'approbation : 12/2017