

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tiorfix 175 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Racecadotril..... 175 mg
pour chaque comprimé pelliculé

Excipient à effet notoire: chaque comprimé contient 139,6 mg (0,4 mmol) de lactose anhydre, équivalent à 144,1 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.
Comprimé pelliculé blanc sans marquage.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tiorfix est indiqué pour le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez les adultes si on ne peut pas remédier à la cause de la diarrhée.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Uniquement pour les adultes.

Le premier jour : un comprimé d'emblée quel que soit le moment, puis selon l'heure de la première prise, jusqu'à un maximum de 2 comprimés repartis dans la journée, en comptant dans ces 2 comprimés la première prise d'emblée. Les prises doivent se faire de préférence avant les repas.

Les jours suivants : un comprimé le matin et le soir, c'est-à-dire 2 comprimés par jour, de préférence avant les repas.

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 :

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de racecadotril 175 mg comprimés pelliculés chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Des formes de racecadotril plus appropriées indiquées pour utilisation dans la population pédiatrique, comme des granulés en sachets, doivent être utilisées.

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.

Mode d'administration

Voie orale. Avaler avec un verre d'eau.

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

L'administration du Tiorfix 175 mg ne modifie pas les schémas de réhydratation et les mesures diététiques 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.

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

Insuffisance rénale et hépatique

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).

Excipients

Ce médicament contient 139,6 mg (0,4 mmol) de lactose anhydre. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Hypersensibilité

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 angioœdème du visage, des extrémités, des lèvres et des muqueuses peut se produire.

Lorsque l'angioœdème 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. Le racécadotril ne doit pas être réintroduit.

Angioœdème bradykinique

Le racécadotril ou certaines classes thérapeutiques sont susceptibles de provoquer une réaction vasculaire à type d'angioœdème de la face et du cou, résultant de l'inhibition de la dégradation de la bradykinine.

Les conséquences de l'angioœdème peuvent parfois être fatales, par obstruction des voies respiratoires. L'angioœdème peut survenir indépendamment d'une association simultanée entre ces médicaments, au cas où le patient aurait été exposé antérieurement à l'un des deux protagonistes. Il

conviendra de rechercher des antécédents de survenue de cet effet et de mesurer la nécessité de ce type d'association.

L'association du racécadotril à certains médicaments majorant la concentration de bradykinine, notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (par exemple : périndopril et ramipril), augmente le risque de provoquer un angioœdème bradykinique (voir rubrique 4.5).

Par conséquent, une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque est nécessaire avant d'initier le traitement par le racécadotril chez les patients sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion (voir rubrique 4.5).

Réactions cutanées indésirables graves (SCAR) :

Des réactions cutanées indésirables graves (SCAR), notamment des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportées avec le traitement par racécadotril. Il faut indiquer aux patients quels sont les signes et symptômes et exercer une surveillance étroite pour déceler d'éventuelles réactions cutanées. En cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs d'un DRESS, il faut immédiatement arrêter le racécadotril et envisager un traitement alternatif. Si un DRESS apparaît chez un(e) patient(e) lors de l'administration de racécadotril, il ne faut en aucun cas reprendre le traitement par racécadotril chez ce/cette patient(e).

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

Médicaments, bradykinine et angioœdème

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de provoquer une réaction vasculaire à type angioœdème de la face et du cou, résultant de l'inhibition de la dégradation de la bradykinine. Les médicaments les plus fréquemment impliqués sont les IEC (par exemple : périndopril, ramipril), et dans une moindre mesure les antagonistes de l'angiotensine II (par exemple : candésartan, irbésartan), les immunosuppresseurs dits mTORi, des antidiabétiques de la classe des gliptines, le racécadotril, l'estramustine, le sacubitril et l'altépase recombinante. Les conséquences de l'angioœdème peuvent parfois être fatales, par obstruction des voies respiratoires. L'angioœdème peut survenir indépendamment d'une association simultanée entre ces médicaments, au cas où le patient aurait été exposé antérieurement à l'un des deux protagonistes. Il conviendra de rechercher des antécédents de survenue de cet effet et de mesurer la nécessité de ce type d'association.

Association déconseillée (voir aussi la rubrique 4.4)

+ Autres médicaments à risque d'angioœdème bradykinique (voir la rubrique Médicaments, bradykinine et angioœdème)

Autres

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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, Tiorfix 175 mg ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent.

Fertilité

Une étude sur la fertilité effectuée avec le racécadotril chez les rats mâles et femelles n'a pas révélé d'impact sur la fertilité.

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

Dans le cadre d'études cliniques sur la diarrhée aiguë, des données sont disponibles incluant 2193 patients 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.

List tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables sont listés selon les classes de systèmes d'organes de MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont répertoriés par fréquence. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies 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).

Des réactions cutanées indésirables graves (SCAR), notamment des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ont été rapportées avec le traitement par racécadotril (voir rubrique 4.4).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	fréquent	mal de tête
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	peu fréquent	éruption cutanée, érythème
	fréquence indéterminée	érythème polymorphe, œdème de la langue, œdème du visage, œdème des lèvres, œdème de la paupière, angioœdème, urticaire, érythème noueux, éruption cutanée papuleuse, prurigo, prurit, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).
Affections du système immunitaire	fréquence indéterminée	choc anaphylactique

Déclaration des effets indésirables suspects

La déclaration des effets indésirables suspects 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

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 et endogènes, tels que les enképhalines.

Le racécadotril protège les enképhalines de la dégradation enzymatique. Ainsi, leur action au niveau des synapses enképhalinerigiques 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 aucun 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 par voie orale, son activité est uniquement périphérique, sans aucun effet sur le système nerveux central.

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

Efficacité clinique

Les comprimés pelliculés de racécadotril 175 mg, administrés deux fois par jour (T175, n_{total}=227), et les gélules de 100 mg, administrés trois fois par jour (C100, n_{total}=229) ont été comparés pour le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez l'adulte, dans 2 études randomisées (P05-12 et P04-02).

Dans l'étude P05-12, le nombre moyen de selles dans les 24 heures précédant l'inclusion était de 5 dans le groupe traité par T175 (n=117) et de 5,5 dans le groupe traité par C100 (n=118). La durée moyenne de la diarrhée jusqu'à l'inclusion était de 29,5 et 29,3 heures dans les groupes de traitement respectifs.

Dans l'étude P04-02, le nombre moyen de selles dans les 24 heures précédant l'inclusion était de 5,2 dans le groupe traité par T175 (n=110) et de 5,3 dans le groupe traité par C100 (n=111). La durée moyenne de la diarrhée jusqu'à l'inclusion était de 32,6 et 31,3 heures dans les groupes de traitement respectifs.

Le tableau suivant indique le nombre moyen de selles diarrhéiques (NDS = *number of diarrheic stools*, critère principal) et la durée médiane de l'épisode diarrhéique (DD) de l'inclusion jusqu'à la résolution pour chaque étude et chaque groupe de traitement:

	P05-12 Etude		P04-02 Etude	
	NDS moyen	DD médiane (heure)	NDS moyen	DD médiane (heure)
C100	6	33	6,2	17,5
T175	4	24	4	13,7

Une méta-analyse sur les 2 études a été réalisée: à partir d'un nombre de base moyen observé de selles diarrhéiques (NDS) au cours des 24 heures précédant l'inclusion de 5,96, le NDS moyen observé de

l'inclusion jusqu'à la résolution était de 4 chez les patients traités par T175 ($n_{\text{total}}=227$) et 6 chez les patients traités par C100 ($n_{\text{total}}=229$) (différence = -2,0 [p25-p75 : -3,21, - 0,78] ($P<0,001$)).

Les DDs médianes de l'inclusion jusqu'à la résolution étaient respectivement de 20h (T175) et 26h (C100) avec un rapport de risque T175/C100 de 0,73 [95% IC: 0,60-0,88], $p=0,001$). Par conséquent, la diarrhée s'est résolue plus rapidement chez les patients traités par T175 que chez les patients traités par C100.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Par voie 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 administration orale du racécadotril marqué au ^{14}C à des volontaires sains, la concentration de racécadotril 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 était modérée, comme indiqué par le volume de distribution apparent moyen dans le plasma, soit 66,4 l/kg.

90% du métabolite actif du racécadotril, thiorfan = (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptométhyl)-3-phénylpropyl)glycine, sont liés aux protéines plasmatiques, principalement, à l'albumine.

Les propriétés pharmacologiques du racécadotril ne sont pas modifiées par la dose répétée ou par l'administration à une personne âgée. 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 la 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 l'acide 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.

Excrétion

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. De même, 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 (par exemple, anémie sévère 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 monohydraté
Carmellose de calcium
Hydroxypropylcellulose
Cellulose microcristalline
Amidon prégélatinisé (maïs)
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Opadry white (alcool polyvinylique, dioxyde de titane, macrogol 3350, talc)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

3, 6 ou 12 comprimés pelliculés (PVC-PVDC/Aluminium plaquettes).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
France

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE534497

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

Date de première autorisation : 24 septembre 2018

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 04/2024