

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tiorfix Baby 10 mg granulés pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 10 mg de racécadotril.

Excipient à effet notoire :

Chaque sachet contient 966,5 mg de sucrose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour suspension buvable.

Poudre blanche à l'odeur caractéristique d'abricot.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique complémentaire de la diarrhée aiguë chez les nourrissons (âgés de plus de 3 mois) et les enfants, en association avec une réhydratation orale et des mesures de soutien habituelles, lorsque ces mesures seules ne suffisent pas à contrôler l'état clinique et lorsqu'un traitement causal n'est pas possible.

Si un traitement causal est possible, le racécadotril peut être administré en traitement complémentaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Tiorfix Baby 10 mg est administré par voie orale en association avec une réhydratation orale (voir rubrique 4.4).

Tiorfix Baby est destiné aux enfants de poids < 13 kg.

La dose recommandée dépend du poids corporel: 1,5 mg/kg par prise (correspondant à 1 ou 2 sachets), trois fois par jour, à des heures régulières.

Chez les enfants de moins de 9 kg : un sachet de 10 mg 3 fois par jour.

Chez les enfants de 9 kg à 13 kg : deux sachets de 10 mg 3 fois par jour.

La durée du traitement dans les essais cliniques chez les enfants était de 5 jours. Le traitement doit se poursuivre jusqu'à ce que deux selles normales peuvent être observées. Le traitement ne devra pas être poursuivi au-delà de 7 jours.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'essais cliniques pour soutenir le traitement chez les nourrissons de moins de 3 mois.

Il n'existe pas d'études chez les nourrissons et les enfants souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Les granulés peuvent être ajoutés à la nourriture, dissous dans un verre d'eau ou dans un biberon. Le tout doit être bien mélangé et immédiatement administré.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Ce médicament contient du sucrose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réhydratation (y compris vomissements et diarrhée)

L'administration du Tiorfix Baby ne modifie pas les schémas de réhydratation habituels. La réhydratation est extrêmement importante dans la prise en charge de la diarrhée aiguë chez le nourrisson.

La nécessité d'une réhydratation et la voie utilisée doivent être adaptées à l'âge et au poids du patient ainsi qu'au stade et à la sévérité de l'affection, en particulier en cas de diarrhée sévère ou prolongée accompagnée de vomissements importants ou d'une perte d'appétit.

En cas de diarrhée sévère ou prolongée associée à des vomissements répétés ou à une perte d'appétit, il faut envisager une réhydratation intraveineuse.

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 même, le racécadotril n'a pas été testé avec la 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.

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.

Angioœdème

Un angioœdème du visage, des extrémités, des lèvres et des muqueuses peut se produire au cours du traitement par le racécadotril.

L'angioœdème peut être allergique (angioœdème induit par les médiateurs mastocytaires) ou non allergique (angioœdème médié par la bradykinine). L'association du racécadotril avec des médicaments majorant la concentration de bradykinine, en particulier les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), augmente le risque de provoquer un angioœdème médié par la bradykinine (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 IECA (voir rubrique 4.5).

En cas d'obstruction des voies aériennes supérieures, un traitement d'urgence doit être administré immédiatement, quelle que soit l'étiologie de l'angioœdème, car cette affection peut être fatale.

Si un angioœdème se produit, le racécadotril doit être interrompu et le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale étroite jusqu'à la disparition complète et durable des symptômes. Le racécadotril ne doit pas être réintroduit.

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).

Insuffisance rénale et hépatique

Compte tenu du manque d'informations disponibles sur ces populations de patients, ce produit ne peut pas être administré aux enfants atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, quel que soit le degré de sévérité.

Excipients

Chez les patients diabétiques, il convient de tenir compte du fait que chaque sachet contient 0,966 g de sucrose.

Lorsque la quantité de sucrose (source de glucose et de fructose) contenue dans la dose quotidienne de Tiorfix Baby 10 mg est supérieure à 5 g par jour, il faut en tenir compte lors du calcul de la quantité quotidienne de sucre.

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

Angioœdème médié par la bradykinine

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 IECA, et dans une moindre mesure, les antagonistes de l'angiotensine II, les immunosuppresseurs dits *mammalian target of rapamycin inhibitors* (mTORi), les antidiabétiques de la classe de gliptine, le racécadotril, l'estramustine, le sacubitril et l'altéplase recombinante.

L'utilisation concomitante de racécadotril et d'autres médicaments connus pour provoquer un angioœdème médié par la bradykinine peut augmenter le risque d'angioœdème et n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

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

On ne dispose pas de données appropriées sur l'usage de racécadotril chez les femmes enceintes. La recherche expérimentale sur animaux ne signale pas la présence d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, la fertilité, le développement embryonnaire et fœtal, la naissance/l'accouchement ou le développement post-natal.

Comme il n'existe pas d'études cliniques spécifiques, racécadotril ne doit pas être administré aux femmes enceintes.

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

Sans objet.

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 860 enfants atteints de diarrhée aiguë traités par racécadotril et 411 enfants 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).

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).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	amygdalite
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; angioœdème, urticaire, érythème noueux, éruption cutanée papuleuse, prurigo, prurit, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	choc anaphylactique

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 :

Belgique

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

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou

Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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. PROPRIÉTÉS 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.

Dans deux études cliniques menées chez l'enfant, le racécadotril a réduit le poids des selles de respectivement 40% et 46% au cours des 48 premières heures. On a également observé une diminution significative de la durée de la diarrhée et des besoins de réhydratation.

Une méta-analyse des données individuelles de patients (9 essais cliniques randomisés du racécadotril *versus* placebo, en plus de la solution de réhydratation orale) a recueilli les données de 1384 garçons et filles souffrant de diarrhée aiguë à divers degrés de gravité, traités en ambulatoire ou hospitalisés. L'âge moyen était de 12 mois (étendue interquartile de 6 à 39 mois). Au total, 714 patients étaient < 1 an et 670 patients ≥ 1 an. Le poids moyen variait de 7,4 kg à 12,2 kg sur l'ensemble des essais. La durée moyenne globale de la diarrhée après l'inclusion dans l'essai était de 2,81 jours pour le placebo et de 1,75 jours pour le racécadotril.

Le pourcentage de patients guéris était plus élevé dans les groupes traités par le racécadotril comparativement au placebo [Rapport de risque (RR): 2,04; IC 95% : 1,85 à 2,32; $p < 0,001$; régression des hasards proportionnels de Cox]. Les résultats étaient très semblables pour les nourrissons (< 1 an) (RR: 2,01, IC 95%: 1,71 à 2,36, $p < 0,001$) et les jeunes enfants (> 1 an) (RR : 2,16, IC 95 % : 1,83 à 2,57, $p < 0,001$). Pour les essais sur les patients hospitalisés ($n = 637$), le ratio moyen des selles entre racécadotril et placebo était de 0,59 (IC 95% : 0,51 à 0,74), $p < 0,001$. Pour les essais sur patients traités en ambulatoire ($n = 695$), le ratio moyen de selles avec diarrhée entre racécadotril et placebo était de 0,63 (IC 95% : 0,47 à 0,85, $p < 0,001$).

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 par la bouche, 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/QT_c 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.

Distribution

Après une dose orale de racécadotril marqué au ^{14}C , l'exposition mesurée dans le plasma était nettement supérieure à 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 kg. 90% du métabolite actif du racécadotril, thiorfan=((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 90% pour une dose de 1,5 mg/kg. 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 thiorfan ((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 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.

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.

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.

Une étude de toxicité chez le raton n'a pas révélé d'effets significatifs du racécadotril à une dose allant jusqu'à 160 mg/kg/jour, laquelle équivaut à 35 fois la posologie pédiatrique habituelle (à savoir 4,5 mg/kg/jour). Néanmoins, étant donné l'imaturité de la fonction rénale chez l'enfant âgé de moins d'1 an, on ne s'attend pas à des niveaux d'exposition plus élevés.

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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sucrose, silice colloïdale anhydre, copolymère d'acrylate d'éthyle-méthacrylate de méthyle et arôme abricot.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachets de papier/aluminium/polyéthylène thermosoudés.

Emballages de 10, 16, 20, 30, 50 et 100 sachets (100 sachets pour 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 MARCHÉ

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

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE400723

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 06/10/2011

Date de dernier renouvellement : 08/04/2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 12/2024