

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tiorfix nourrissons et enfants 4 mg/ml suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Racécadotril..... 4 mg
Chaque ml de suspension buvable contient 4 mg de racécadotril.

Le flacon de 50 ml contient 168 mg de racécadotril, correspondant à 112 doses-kg.

Le flacon de 180 ml contient 660 mg de racécadotril, correspondant à 440 doses-kg.

Chaque dose-kg correspond à 1,5 mg/kg/dose.

Excipients à effet notoire :

Chaque dose-kg de suspension buvable contient : 1,13 mg de benzoate de sodium, 0,84 mg de sodium, 225 mg de saccharose et 1,06 mg de propylène glycol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable.

Suspension de couleur blanche à jaune orangé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tiorfix nourrissons et enfants 4 mg/ml est indiqué en complément de la réhydratation orale et des mesures diététiques dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës du nourrisson et de l'enfant de plus de 3 mois et pesant 7 kg et plus, lorsque la réhydratation orale et les mesures diététiques 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 nourrissons et enfants 4 mg/ml est administré par voie orale en association avec une réhydratation orale (voir rubrique 4.4).

Posologie

Population pédiatrique

Réservé au nourrisson et à l'enfant de plus de 3 mois et pesant de 7 kg à 52 kg

La posologie usuelle est établie en fonction du poids corporel de l'enfant. Elle est de 1,5 mg/kg/prise (qui correspond à une dose-kg).

Le premier jour : une première prise d'emblée puis selon l'heure de la première prise, jusqu'à un maximum de 3 prises réparties dans la journée, en comptant dans ces 3 prises la première prise d'emblée. Les prises doivent se faire de préférence au début des trois principaux repas.

Les jours suivants : 3 prises réparties dans la journée, de préférence au début des trois principaux repas.

La posologie journalière maximale est de 3 prises.

Le médicament s'administre au moyen d'une seringue pour administration orale (graduée en kg de poids corporel) qui délivre une dose de 1,5 mg de racécadotril par graduation indiquée en kg.

Pour chaque prise :

- Nourrissons et enfants jusqu'à 26 kg : remplir la seringue jusqu'à la graduation indiquant le poids de l'enfant.
- Enfants entre 27 et 38 kg : remplir une première fois la seringue jusqu'à la graduation 13 kg et donner la suspension à l'enfant. Puis remplir une deuxième fois la seringue jusqu'à atteindre un total égal au poids de l'enfant et donner à nouveau la suspension à l'enfant.
- Enfants entre 39 et 52 kg : remplir une première fois la seringue jusqu'à la graduation 26 kg et donner la suspension à l'enfant. Puis remplir une deuxième fois la seringue jusqu'à atteindre un total égal au poids de l'enfant et donner à nouveau la suspension à l'enfant.
- Au-delà de 52 kg, il convient d'utiliser des formes pharmaceutiques plus adaptées.

Durée du traitement

Le traitement sera poursuivi jusqu'au retour de deux selles moulées consécutives, sans dépasser 7 jours.

Aucune étude clinique n'a été menée chez les nourrissons de moins de 3 mois.

Mode d'administration

Voie orale.

- 1) Agiter vigoureusement le flacon pour homogénéiser la suspension avant l'emploi
- 2) Ouvrir le flacon en tournant et en appuyant sur le bouchon sécurité-enfant
- 3) Introduire à fond la seringue dans l'embout de prélèvement
- 4) Pour remplir la seringue, tenir le flacon « tête en bas » ; bien maintenir la seringue en place et tirer doucement et régulièrement le piston jusqu'à la graduation nécessaire en kg
- 5) Remettre le flacon « tête en haut » et retirer la seringue
- 6) Introduire la seringue dans la bouche de l'enfant sans enfoncer et administrer la totalité de la suspension en appuyant doucement et progressivement sur le piston.

Après chaque utilisation, démonter la seringue pour administration orale, la rincer à l'eau et la sécher. L'usage de cette seringue pour administration orale est strictement réservé à l'administration de Tiorfix nourrissons et enfants 4 mg/ml.

Populations particulières

Aucune étude n'a été menée chez les enfants souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 4.4).

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

Le traitement par Tiorfix nourrissons et enfants 4 mg/ml est un traitement adjuvant à la réhydratation orale et ne dispense en aucun cas de celle-ci. La réhydratation doit être systématique chez les nourrissons/enfants présentant une diarrhée aiguë afin de prévenir ou traiter la déshydratation, et doit être adaptée de façon à compenser les pertes hydroélectrolytiques.

Le traitement des diarrhées aiguës chez les nourrissons/enfants repose essentiellement sur la correction des pertes en eau et électrolytes par utilisation de sels de réhydratation orale et la réalimentation

précoce dont les modalités dépendent de l'âge de l'enfant et du type de l'alimentation antérieure à la diarrhée.

L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge de l'enfant et des maladies associées.

En cas de diarrhée sévère ou prolongée, de vomissement important ou de refus d'alimentation, une réhydratation par voie intraveineuse devra être envisagée.

La présence de sang ou de pus dans les selles avec de la fièvre peut être le signe d'une diarrhée infectieuse ou de la présence d'autres maladies en cours. En cas de diarrhée infectieuse avec des manifestations cliniques suggérant un phénomène invasif, l'utilisation d'antibactériens à bonne diffusion systémique peut être nécessaire.

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

Le racécadotril n'a pas été évalué au cours des diarrhées associées aux antibiotiques. Par conséquent, le racécadotril ne doit pas être utilisé dans ces cas.

Du fait d'une biodisponibilité potentiellement réduite, le racécadotril ne devra pas être administré en cas de vomissements prolongés ou incontrôlables.

Ce médicament ne doit pas être administré aux nourrissons de moins de 3 mois, car aucune étude clinique n'a été menée dans cette population.

Excipients :

Ce médicament contient 225 mg/dose-kg de saccharose. Ceci est à prendre en compte pour les patients atteints de diabète sucré.

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) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient 0,84 mg de sodium par dose-kg. La quantité de sodium doit être prise en compte dans l'apport alimentaire quotidien maximum recommandé par l'OMS correspondant à 1500 mg chez les enfants.

Ce médicament contient 1,13 mg de benzoate de sodium par dose-kg. Le benzoate de sodium peut accroître le risque d'ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez le nouveau-né (jusqu'à 4 semaines).

Ce médicament contient 1,06 mg de propylène glycol par dose-kg.

Insuffisance rénale et hépatique :

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, Tiorfix nourrissons et enfants 4 mg/ml ne devra pas être administré en raison de l'absence de données.

Hypersensibilité :

Des réactions cutanées ont été rapportées avec l'utilisation de racécadotril. Dans la plupart des cas, ces réactions sont légères et ne requièrent aucun traitement. Cependant dans certaines situations, ces réactions peuvent être sévères et mettre en jeu le pronostic vital. Le lien avec la prise de racécadotril ne peut pas être entièrement exclu. Si des réactions cutanées sévères apparaissent, le traitement par racécadotril doit être immédiatement arrêté.

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

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

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

Le racécadotril doit être interrompu 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).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études sur l'animal n'ont montré aucun effet nocif direct ou indirect concernant la toxicité sur la reproduction. Les données cliniques sur l'utilisation du racécadotril au cours de la grossesse sont très limitées. En conséquence Tiorfix nourrissons et enfants 4 mg/ml ne doit pas être administré au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

Allaitement

En l'absence de données sur le passage du racécadotril dans le lait et en raison de ses propriétés pharmacologiques et de l'immaturité du tube digestif du nouveau-né, Tiorfix nourrissons et enfants 4 mg/ml ne doit pas être administré au cours de l'allaitement.

Fertilité

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé lors des études de fertilité menées chez les rats mâle et femelle.

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

Tiorfix nourrissons et enfants 4 mg/ml 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 essais cliniques conduits sur Tiorfix granulés pour suspension buvable, une autre forme pharmaceutique pour nourrissons et enfants au cours de la diarrhée aiguë ont fourni des données de sécurité d'emploi chez 860 nourrissons et enfants traités par du racécadotril et 441 traités par du placebo.

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous ont été observés plus fréquemment avec racécadotril qu'avec placebo au cours des essais cliniques ou ont été rapportés pendant la période de commercialisation.

Les effets indésirables sont repris selon les classes principales de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La fréquence des effets indésirables a été 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	rash, érythème
	Fréquence indéterminée	urticaire, angioœdème (œdème de Quincke), œdème de la langue, de la face, des lèvres ou des paupières, érythème polymorphe, érythème noueux, rash papuleuse, prurit, prurigo, toxidermie, 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

Dans les cas de surdosage rapportés, les patients n'ont pas présenté d'effets indésirables.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antidiarrhéique antisécrétoire intestinal, code ATC : A07XA04 (A : appareil digestif et métabolisme).

Le racécadotril est une prodrogue qui doit être hydrolysée en son métabolite actif, le thiorphan, qui est un inhibiteur de l'enképhalinase, enzyme de la membrane cellulaire, présente dans différents tissus dont l'épithélium intestinal.

Cette enzyme contribue à l'hydrolyse de peptides exogènes et endogènes, telles que les enképhalines. Le racécadotril protège les enképhalines de la dégradation enzymatique, prolongeant leur action au niveau des synapses enképhalinergiques de l'intestin grêle, réduisant l'hypersécrétion.

Le racécadotril est un antisécrétoire intestinal pur. 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 une activité antidiarrhéique, sans modification de la durée du transit intestinal.

Dans deux études cliniques effectuées chez l'enfant avec les granulés pour suspension buvable, le racécadotril réduit de 40 % et 46 %, respectivement, le poids de selles dans les premières 48 heures. Une réduction significative de la durée de la diarrhée et du besoin de réhydratation a également été observée.

Une méta-analyse fondée sur les données individuelles (9 essais cliniques randomisés avec racécadotril granulés pour suspension buvable *versus* placebo, en plus de la solution de réhydratation orale) a recueilli les données individuelles des 1384 garçons et filles souffrant de diarrhée aiguë de sévérité variée, traités en ambulatoire ou en hospitalisation. L'âge moyen était de 12 mois (intervalle interquartile : 6 à 39 mois). Un total de 714 patients avait moins de 1 an et 670 patients avaient plus de 1 an. Le poids moyen variait de 7,4 kg à 12,2 kg selon les études. La durée globale moyenne de la diarrhée après l'inclusion était de 2,81 jours dans le groupe placebo et de 1,75 jour pour racécadotril. Le pourcentage de patients guéris était plus élevé dans les groupes traités par le racécadotril comparativement au placebo [Rapport de risque (HR) : 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) (HR : 2,01, IC 95 % : 1,71 à 2,36, $p < 0,001$) et les jeunes enfants (> 1 an) (HR : 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. Par voie orale, l'activité du racécadotril reste périphérique sans effet sur le système nerveux central.

Une étude clinique randomisée, croisée, a montré que le racécadotril 100 mg à la dose thérapeutique (1 gélule) ou à une dose supérieure (4 gélules) n'induit pas de prolongation du QT/QTc chez 56 adultes volontaires sains (contrairement à l'effet observé avec la moxifloxacin, utilisée comme contrôle positif).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le racécadotril est rapidement absorbé. L'activité sur l'enképhalinase plasmatique apparaît dès la trentième minute.

La biodisponibilité du racécadotril n'est pas modifiée par les repas, mais le pic d'activité est retardé d'environ 1 heure et demie.

Distribution

Après administration orale de racécadotril marqué au ^{14}C chez des volontaires sains, la concentration de racécadotril était environ 200 fois supérieure dans le plasma que dans les cellules sanguines et environ 3 fois supérieure dans le plasma que dans le volume total de sang. Le racécadotril ne se lie pas aux cellules sanguines de manière importante.

Dans le plasma, le volume apparent moyen de distribution de 66,4 l/kg démontre une distribution modérée du ^{14}C dans les autres tissus.

Quatre-vingt-dix pour cent du métabolite actif du racécadotril, thiorphan, (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptométhyl)-3-phénylpropyl) glycine, sont liés aux protéines plasmatiques, principalement, l'albumine.

Les propriétés pharmacocinétiques du racécadotril ne sont pas modifiées lors de l'administration de doses répétées ou chez le sujet âgé.

L'amplitude et la durée d'action du racécadotril sont liées à la dose administrée. Le pic de concentration est de 2 h 30 environ et correspond à une inhibition de 90 % de l'activité enzymatique pour la dose administrée de 1,5 mg/kg.

Pour une dose de 100 mg, la durée d'activité sur l'enképhalinase plasmatique est d'environ 8 heures.

Biotransformation

La demi-vie biologique du racécadotril, déterminée à partir de l'inhibition plasmatique de l'enképhalinase, est de 3 heures.

Le racécadotril est rapidement hydrolysé en thiorphan (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptométhyl)-3-phénylpropyl) glycine, son métabolite actif, lui-même transformé en métabolites inactifs S-méthylthiorphan sulfoxyde, S-méthyl thiorphan, acide 2-methanesulfinylmethyl propionique et acide 2-méthylsulfonylmethyl propionique, qui ont tous été formés à plus de 10% de l'exposition systémique de la molécule mère.

D'autres métabolites mineurs ont également été détectés et quantifiés dans les urines et les matières fécales. L'administration répétée de racécadotril n'induit pas d'accumulation dans l'organisme.

Les données *in vitro* montrent que le racécadotril/thiorphan et ses quatre métabolites inactifs majeurs n'agissent pas de manière significative comme inhibiteurs des isoformes des cytochromes CYP 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 et 2C19.

Les données *in vitro* montrent que le racécadotril/thiorphan et ses quatre métabolites inactifs majeurs n'agissent pas de manière significative comme inducteurs des isoformes du cytochrome CYP (famille 3A, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, famille 1A, 2E1) et des enzymes qui se lient à la glucuronyltransférase.

Le racécadotril ne modifie pas la liaison protéique de produits fortement liés aux protéines, tels que tolbutamide, warfarine, acide niflumique, digoxine ou phénytoïne.

Chez des patients insuffisants hépatiques (cirrhose, Child-Pugh B), le profil pharmacocinétique du métabolite montre les mêmes T_{max} et $T_{1/2}$ et de plus faibles C_{max} (-65 %) et Aire sous la courbe (-29 %), par rapport à des sujets sains.

Chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 11 et 39 ml/min), le profil pharmacocinétique du métabolite montre une plus faible C_{max} (-49 %) et de plus grandes Aire sous la Courbe (+15 %) et $T_{1/2}$ par rapport à des volontaires sains (clairance de la créatinine > 70 ml/min).

Dans la population pédiatrique, les résultats pharmacodynamiques sont similaires à ceux de la population adulte, avec une C_{max} atteinte 2 heures 30 minutes après l'administration. Il n'y a pas d'accumulation après administration de doses répétées toutes les 8 heures, pendant 7 jours.

Elimination

Le racécadotril est éliminé via ses métabolites actifs et inactifs. L'élimination se fait surtout par voie rénale (81,4 %), et à moindre degré par voie fécale (environ 8%). L'excrétion par voie pulmonaire n'est pas significative (moins de 1 % de la dose).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité ou de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de toxicité chronique de 4 semaines réalisées chez le singe et le chien n'ont mis en évidence aucun effet majeur jusqu'à des doses de 250 mg/kg/jour et 200 mg/kg/jour, respectivement. L'exposition correspondante chez le singe conduit à une marge de sécurité de 21 et 28 sur la base des ratios AUC et C_{max} , respectivement, par rapport à la dose pédiatrique recommandée, soit 4,5 mg/kg/jour. Aux doses plus élevées, les principaux effets indésirables observés chez l'animal étaient une diarrhée abondante, des vomissements, une cétonurie et une anémie sans pertinence clinique connue.

Le racécadotril ne s'est pas révélé immunotoxique chez la souris traitée pendant 1 mois.

Une étude de toxicité orale de 54 semaines chez le singe *Cynomolgus* a montré une mortalité significative due à des infections et des réponses réduites en anticorps à la vaccination (à la dose de 500 mg/kg/jour) et une absence d'effets indésirables y compris de type infection et immunosuppression à la dose de 150 mg/kg/jour. En l'absence de données toxicocinétiques correspondantes, les marges de sécurité basées sur la conversion de la surface corporelle en dose équivalente humaine (DEH) de cette dose sans effet indésirable sont d'au moins 10 par rapport à la dose pédiatrique recommandée.

De même, chez les chiens traités à la dose de 200 mg/kg/jour pendant 26 semaines, quelques infections/réactions immunitaires (nécrose hépatocellulaire d'origine infectieuse, anémie liée à la présence d'anticorps anti-érythrocytaires sans hypoplasie médullaire) et une thrombocytopénie ont été détectées, qui en l'absence de toxicocinétique n'a pas permis le calcul d'une marge de sécurité. Leur signification clinique est inconnue.

Les tests de carcinogénicité n'ont pas été effectués car il s'agit d'un traitement de courte durée.

Une étude de toxicité réalisée chez des rats juvéniles (âgés de 4 à 42 jours) n'a mis en évidence aucun effet significatif dû au racécadotril à des doses jusqu'à 500 mg/kg/jour qui correspond à une marge de sécurité de 63 sur la base du ratio AUC_{0-24h} par rapport à la dose pédiatrique recommandée, soit 4,5 mg/kg/jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Benzoate de sodium

Hydroxyéthylcellulose
Gomme xanthane
Saccharose
Citrate de sodium
Acide lactique (pour ajustement du pH)
Arôme fraise*

* Composition de l'arôme fraise : composés aromatisants, composés aromatisants d'origine naturelle et propylène glycol.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture du flacon : 24 mois
Après première ouverture du flacon : 10 jours.

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

Flacon (PET) de 50 ml muni d'un bouchon sécurité-enfant (PE) avec une seringue de 10 ml pour administration orale, graduée en kg. Boîte de 1 flacon contenant 112 doses-kg.
Flacon (PET) de 180 ml muni d'un bouchon sécurité-enfant (PE) avec une seringue de 10 ml pour administration orale, graduée en kg. Boîte de 1 flacon contenant 440 doses-kg.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Bioprojet Pharma
9 rue Rameau
75002 Paris
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE661445
LU : 2024080213

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

Date de première autorisation : 11/2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/2026

Date d'approbation AFMPS : 03/2026