1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DIARFIX 100 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Racécadotril : ..... 100 mg

Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : chaque gélule contient 41 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélule de couleur ivoire, taille 2, contenant une poudre blanche ayant une odeur de soufre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

DIARFIX est indiqué dans le traitement symptomatique et de courte durée des diarrhées passagères (aiguës) chez l'adulte, en complément des mesures diététiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie orale.

Médicament réservé à l'adulte

Adulte:

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

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

La posologie journalière maximale est de 3 gélules.

Le traitement sera poursuivi jusqu'à l'obtention de deux selles consécutives consistantes ou jusqu'à arrêt de l'émission de selles pendant plus de 12 heures.

Le traitement ne devra pas être poursuivi au-delà de 3 jours.

Ce traitement est un complément des mesures diététiques.

Populations particulières :

Population pédiatrique

Diarfix 100 mg, gélule ne doit pas être utilisé chez le nourrisson et chez l'enfant.

Il existe d'autres formes pharmaceutiques de racécadotril adaptées à l'administration dans la population pédiatrique.

Population âgée

Un ajustement posologique ne semble pas justifié chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

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 de Diarfix ne dispense pas d'une réhydratation si nécessaire.

En présence de signes d'un syndrome dysentérique aigu, tels la présence de sang dans les selles ou d'une fièvre, le racécadotril ne doit pas être utilisé.

Le racécadotril n'a pas été évalué et ne doit pas être utilisé au cours des diarrhées associées aux antibiotiques.

La biodisponibilité peut être réduite chez les patients ayant des vomissements prolongés.

Si, au bout de 3 jours de traitement, la diarrhée persiste, une consultation médicale est recommandée et la conduite à tenir devra être réévaluée ainsi que les mesures éventuelles de réhydratation.

Insuffisance hépatique et rénale : Les données sont limitées chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale. Ces patients devraient donc être traités avec prudence (voir paragraphe 5.2).

Liées aux excipients :

Ce médicament contient du lactose. 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.

Hypersensibilités :

Des réactions cutanées ont été rapportées avec l'utilisation de ce médicament. 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'?dème de Quincke ont été rapportés chez des patients traités par le racécadotril. Ces évènements peuvent survenir à tout moment au cours du traitement.

Un angio-?dème du visage, des extrémités, des lèvres, des muqueuses peuvent se produire.

En cas d'angio-?dème associé à une obstruction des voies respiratoires supérieures, comme la langue, la glotte et / ou le larynx, un traitement d'urgence doit être administré rapidement.

Le racécadotril doit être interrompu et le patient doit être mis sous étroite surveillance médicale adéquate, celle-ci devant être amorcée et poursuivie jusqu'à la résolution complète et durable des symptômes. Le racécadotril ne doit pas être réintroduit.

Angio?dème bradykinique :

Le racécadotril ou certaines classes thérapeutiques sont susceptibles de provoquer une réaction vasculaire à type d'angio?dème de la face et du cou, résultant de l'inhibition de la dégradation de la bradykinine (voir rubrique 4.8).

Les conséquences de l'angio?dème peuvent parfois être fatales, par obstruction des voies respiratoires. L'angio?dème 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) (p.ex. : perindopril et ramipril) augmente le risque de provoquer un angio?dème 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

Association déconseillée :

Médicaments bradykinine et angio?dème

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de provoquer une réaction vasculaire à type angio?dème 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 (p.ex. : périndopril, ramipril), et dans une moindre mesure les antagonistes de l'angiotensine II (p.ex. : 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'angio?dème peuvent parfois être fatales, par obstruction des voies respiratoires. L'angio?dème 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'angio?dème bradykinique (voir la rubrique Médicaments, bradykinine et angio?dème).

Autres

La prise concomitante de racécadotril avec le lopéramide ou le nifuroxazide ne modifie pas la cinétique du racécadotril.

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 de racécadotril au cours de la grossesse sont très limitées. En conséquence il est préférable par mesure de prudence d'éviter d'utiliser le DIARFIX au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

Allaitement

En l'absence de données sur le passage de racécadotril dans le lait et en raison de ses propriétés pharmacologiques et de l'immaturité du tube digestif du nouveau-né, DIARFIX ne devrait 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

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

4.8. Effets indésirables

Dans le cadre des études cliniques sur la diarrhée aigüe, les données de 2193 adultes traités avec racécadotril et 282 traités avec placebo sont disponibles.

Les effets indésirables listés 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 (?1/10), fréquent (?1/100 à <1/10), peu fréquent (?1/1 000 à <1/100), rare (?1/10 000 à <1/1 000), très rares (<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 Section 4.4).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affection du système nerveux central	Fréquent	Céphalée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	Rash, érythème.
	Fréquence indéterminée	Erythème polymorphe, ?dème de la langue, de la face, des lèvres ou des paupières, angio-?dème (?dème de Quincke), urticaire, érythème noueux, rash papulaire, prurit, prurigo, toxidermie, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).
Troubles 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet :. https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: AUTRE ANTIDIARRHEIQUE (MEDICAMENT ANTISECRETOIRE 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 ainsi les enképhalines de la dégradation enzymatique, prolongeant ainsi leur action au niveau des synapses enképhalinergiques de l'intestin grêle, réduisant ainsi 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 rapide, sans modification du temps de transit intestinal.

Le racécadotril n'entraîne pas de ballonnement abdominal. Durant les essais cliniques, une constipation secondaire est observée avec la même fréquence dans les groupes racécadotril et placebo.

Par voie orale, l'activité est uniquement 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 volontaires sains (contrairement à l'effet observé avec la moxifloxacine, utilisé 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 racecadotril marqué au 14C 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 14C 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 d'activité sur l'enképhalinase plasmatique survient en environ 2 heures après la prise et correspond à une inhibition de 75 % pour la dose de 100 mg.

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-methylthiorphan sulfoxyde, S methyl tiorfan, acide 2-methanesulfinylmethyl propionique et acide 2-methylsulfanylmethyl 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/thiorfan et ses quatre métabolites inactifs majeurs n'agissent pas de manière significative comme inhibiteurs des isoformes du cytochrome CYP 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 et 2C19.

Les données in vitro montrent que, le racécadotril/thiorfan 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 phénytoine.

Chez des patients insuffisants hépatiques (cirrhose, Child-Pugh B}, le profil cinétique du métabolite montre les mêmes Tmax et T1/2, et de plus faibles Cmax (-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/mn), le profil cinétique du métabolite montre une plus faible Cmax (-49 %) et de plus grandes Aire sous la Courbe (+15 %) et T1/2, 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 Cmax atteinte 2 heures 30 minutes après l'administration. Il n'y a pas d'accumulation après administration des doses répétées toutes les 8 heures, pendant 7 jours.

Élimination

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

Des études de toxicité chronique de 4 semaines réalisées chez des singes et des chiens, utiles pour l'évaluation de la durée du traitement chez l'homme, n'ont mis en évidence aucun effet à des dosages jusqu'à 1250 mg/kg/jour et 200 mg/kg qui correspondent à des marges de sécurité de 625 et 62 (par rapport à l'homme) respectivement.

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

Une exposition de plus longue durée (1 an) chez les singes a montré des infections généralisées et des réponses réduites aux anticorps à la vaccination (à la dose de 500mg/kg/jour) et aucune infection/dépression immunitaire à 120 mg/kg/jour.

De même, chez le chien traité à la dose de 200 mg/kg/jour pendant 26 semaines quelques réactions infectieuses/immunes ont été détectées. Leur signification clinique est méconnue : se référer au paragraphe 4.8

Aucun effet mutagénique ou clastogénique du racécadotril n'a été détecté lors des tests standards in vivo et in vitro.

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

Etudes de toxicité reproductive et du développement (développement pré-embryonnaire et fertilité, développement pré-natal et post-natal, études de développement embryo-f?tal) n'ont révélé aucun effet particulier du racécadotril.

D'autres effets précliniques (tels qu'anémie sévère vraisemblablement aplasique, augmentation de la diurèse, cétonurie, diarrhée) ont été observés seulement lors d'une à exposition suffisamment supérieure par rapport à l'exposition maximale chez l'homme. Leur signification clinique n'est pas connue.

D'autres études de pharmacologie de sécurité n'ont mis en évidence aucun effet nocif sur le système nerveux central, sur le système cardiovasculaire et les fonctions respiratoires.

Chez l'animal, le racécadotril renforce l'effet de la butylhyoscine sur le transit intestinal et sur l'effet anticonvulsivant de la phénythoïne.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 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

10 gélules sous plaquettes (PVC-PVDC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de 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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 492 159 9 7 : 10 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.