

ANNEXE III : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DIAREN Enfant 30 mg Poudre orale boites de 30 sachets

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Racécadotril.....0,03 g

Pour un sachet de 3 g

Excipients à effet notoire: saccharose

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre orale

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

En complément à la réhydratation orale, traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'enfant. 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 et des particularités de l'enfant (maladies associées...).

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Diaren 30 mg est indiqué chez l'enfant d'un poids supérieur ou égal à 13 kg.

Posologie :

La posologie usuelle journalière est établie en fonction du poids corporel sur la base de 1,5 mg/kg par prise, avec une prise d'emblée, puis trois prises réparties dans la journée.

En pratique :

Nombre de sachet(s) par prise en fonction du poids corporel de l'enfant :

Age	Nombre de sachets
Enfant de 13 à 27 kg	1 sachet de 30 mg, 3 fois par jour
Enfant de plus de 27 kg	2 sachets de 30 mg, 3 fois par jour

Mode d'administration :

La poudre peut être versée soit dans l'alimentation, soit dans un verre d'eau ou un biberon, en remuant bien et en faisant avaler la totalité du mélange immédiatement.

- Le 1^{er} jour : une prise d'emblée, puis 3 prises réparties dans la journée.
- Les jours suivants : 3 prises réparties dans la journée.

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

Populations particulières :

Aucune étude n'a été menée chez les enfants souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par Diaren n'est qu'un traitement adjuvant, en complément de 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 l'enfant repose essentiellement sur la correction des pertes en eau et électrolytes par utilisation de solutés de réhydratation orale et la réalimentation précoce dont les modalités dépendent en fonction de l'âge de l'enfant et du type de l'alimentation antérieure à la diarrhée.

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 fièvre peut être le signe d'une diarrhée à germe invasif ou de la présence d'autres maladies en cours. En cas de diarrhée infectieuse avec des manifestations cliniques suggérant un phénomène invasif, recourir à des antibactériens à bonne diffusion systémique.

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.

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, Diaren ne devra pas être administré en raison de l'absence de données.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient environ 2,899 g de saccharose par sachet (poudre orale enfant) ou environ 0,966 g de saccharose par sachet (poudre orale nourrisson). Si la quantité de saccharose (source de glucose et de fructose) dans la dose journalière de ce médicament dépasse 5 g par jour, il faut en tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

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'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 angio-œdème du visage, des extrémités, des lèvres, des muqueuses peut se produire. Lorsque l'angio-œdème 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

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

L'utilisation concomitante de racécadotril et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) peut augmenter le risque d'angio-œdème (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.

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

Interaction du racécadotril avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

Association déconseillée :

L'utilisation concomitante de racécadotril et d'inhibiteurs de l'**enzyme de conversion (IEC)** par exemple captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril) peut augmenter le risque d'angio-oedème (voir rubrique 4.4).

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 chez 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, il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser Diaren 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, Diaren 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

Les essais cliniques conduits 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 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.

La fréquence des effets indésirables a été définie selon la convention suivante : très fréquents ($> 1/10$) ; fréquents ($> 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquents ($> 1/1000$ à $< 1/100$) ; rares ($> 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rares ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquents : rash, érythème.
- Fréquence indéterminée : urticaire, angioedème (œdème de la langue, de la face, de la lèvre, ou de la paupière), érythème polymorphe, érythème noueux, rash papulaire, prurit, prurigo.

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 : 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 thiopran, 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, sans modification du temps de transit intestinal.

Dans deux études cliniques effectuées chez l'enfant, le racécadotril a réduit de 40 % et 46 %, respectivement, les 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, racécadotril 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 le racécadotril.

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 moxifloxacine, 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 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 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 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.

Métabolisme :

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-methylthiorphan, acide 2-methanesulfinylméthyl propionique et acide 2-methylsulfonylméthyl 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 phénytoïne. Chez des patients insuffisants hépatiques (cirrhose, Child-Pugh B), le profil cinétique du métabolite montre les mêmes T_{max} et T_{1/2}, et de plus faibles C_{max} (- 65 %) et aires 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 cinétique du métabolite montre une plus faible C_{max} (- 49 %) et de plus grandes aires 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.

Excrétion :

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

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Saccharose, arôme abricot, silice colloïdale

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

24 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de conditions particulières de conservation

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Triplex de papier 40 g/m² + Aluminium 15µm + Polyéthylène Co extrudé 29 g/m²

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

Laboratoires PHARMAGHREB
Z.I. ARIANA AÉROPORT
BP7 – 1080 CEDEX TUNIS
TEL : 00 (216) 71.940.300
FAX : 00 (216) 71.940.309

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

9014041

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

AMM du 13/03/2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/12/2018

11. DOSIMETRIE

Sans objet

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I (Produit inscrit au tableau A des substances vénéneuses)