

ANNEXE III : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DIAREN Nourrisson 10 mg Poudre orale boites de 16 sachets

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Racécadotril.....0,01 g

Pour un sachet de 1 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 du nourrisson. 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 10 mg est indiqué chez le nourrisson à partir d'un mois et de moins de 13 kg.

Posologie

La posologie usuelle journalière est établie en fonction du poids corporel sur la base de 1,5 mg/kg par prise, jusqu'à un maximum de trois prises réparties dans la journée.

En pratique :

Nombre de sachet(s) par prise en fonction du poids corporel du nourrisson:

Pour un nourrisson de moins de 9 Kg: 1 sachet, 3 fois par jour

Pour un nourrisson de 9 à 13 kg: 2 sachets, 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 premier jour: une première prise d'emblée, puis selon l'heure de la première prise, jusqu'à un maximum de trois prises réparties dans la journée, en comptant dans ces trois prises la première prise d'emblée. Les prises doivent se faire de préférence au début des trois principaux repas.

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

La posologie journalière maximale est de trois prises.

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

Populations particulières

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

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 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 hydro électrolytiques.

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 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.

Insuffisance rénale et hépatique :

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

Excipients :

Ce médicament contient du saccharose. 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 0,966 g de saccharose par sachet. 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.

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'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.

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 (voir rubrique 4.8).

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) (p.ex. : 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).

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

Association déconseillée :

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 (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'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

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

4.6. 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'immaturation 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).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections de la peau et du tissu sous-cutané (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	Rash, érythème.
	Fréquence indéterminée	Urticaire, angio-œdème, œdème de la langue, de la face, de la lèvre, de la paupière, érythème polymorphe, érythème noueux, rash papulaire, prurit, prurigo

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 : Centre National de Pharmacovigilance - Site internet:

www.pharmacovigilance.rns.tn

4.9. Surdosage

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

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 DIAREN, 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 L/kg démontre une distribution modérée du ¹⁴C dans les autres tissus.

Quatre-vingt-dix pour cent du métabolite actif du racécadotril, tiorphan, (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 tiorphan (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-methylsulfonylmethyl 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 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 de 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

Sans objet

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 conservation particulière de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Triplex de papier + Aluminium + Polyéthylène Co extrudé

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières

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

Laboratoires PHARMAGHREB

Z.I. ARIANA AÉROPORT

BP7 – 1080 CEDEX TUNIS - TUNISIE

TEL : 00 (216) 71.940.300

FAX : 00 (216) 71.940.309

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

9014043

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

AMM du 06/09/2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/04/2024

11. DOSIMETRIE

<Sans objet.>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Sans objet. >

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A (Liste I