ANSM - Mis à jour le : 20/10/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TIORFAN 30 mg ENFANTS, poudre orale en sachet-dose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Racécadotril ..... 30 mg.

Pour un sachet-dose.

Excipient à effet notoire: chaque sachet contient 2,9 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre orale en sachet-dose

Poudre blanche avec une odeur caractéristique d'abricot

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.

Tiorfan 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, jusqu'à un maximum de trois prises réparties dans la journée.

En pratique :

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

- Pour un enfant de 13 à 27 Kg : 1 sachet de 30 mg 3 fois par jour
- Pour un enfant de plus de 27 Kg : 2 sachets de 30mg, 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 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 Tiorfan 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 aigüe, 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 racecadotril 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, Tiorfan 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 2,899 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.

Hypersensibilité :

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 évènements peuvent survenir à tout moment au cours du traitement.

Un angio-oedème 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

Angiocœdème bradykinique :

Le racécadotril ou certaines classes thérapeutiques sont susceptibles de provoquer une réaction vasculaire à type d'angiocœdème de la face et du cou, résultant de l'inhibition de la dégradation de la bradykinine.

Les conséquences de l'angiocœdème peuvent parfois être fatales, par obstruction des voies respiratoires. L'angiocœdème 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 angiocœdème 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 angiocœdème

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de provoquer une réaction vasculaire à type angiocœdème 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. 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 TIORFAN 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, TIORFAN 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 aigüe 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.

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
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	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, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affection 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, sans modification du temps de transit

intestinal.

Dans deux études cliniques effectués chez l'enfant, le racécadotril réduit de 40% et 46%, r espectivement, les poids de selles dans les premières 48 heures.

Une réduction significative de la durée de la diarrhée et le besoin de réhydratation a également été observée.

Une méta-analyse (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 aigüe 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.

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 racécadotril100 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, 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 du14C 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-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 $T^{1/2}$, 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 $T^{1/2}$, 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 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

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 (1an) 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-fœtal) 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.

Une étude de toxicité réalisée chez des rats juvéniles n'ont mis en évidence aucun effet significatif du au racecadotril à des doses jusqu'à 160mg/kg/jour qui correspond à une dose 35 fois plus élevée que la dose pédiatrique recommandée (ex : 4.5mg/kg/jour).

Malgré l'immaturité de la fonction rénale chez les enfants de moins de 1 an, des niveaux d'exposition supérieurs ne sont pas attendus chez ceux-ci.

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 racecadotril 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

Saccharose, silice colloïdale anhydre, dispersion de polyacrylate à 30 %, arôme abricot (vanilline, gamma undécalactone, gamma nonalactone, caproate d'allyle, citron, néroli, orange, gomme arabique, maltodextrine, sorbitol).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans en zone climatiques I et II

2 ans en zone climatiques III et IV

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

3 g de poudre en sachet-dose (PE/Papier/Aluminium), boîte de 30

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
115 RUE D'ABOUKIR
75002 PARIS

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

- 34009 352 114 2 2 : 3 g de poudre en sachet-dose (PE/Papier/Aluminium), boîte de 30

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

Liste I