ANSM - Mis à jour le : 14/09/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TIORFANOR 175 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Racécadotril..... 175 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient(s) à effet notoire : chaque comprimé contient 139.6 mg (0,4 mmol) de lactose anhydre, équivalent à 144,1 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé de couleur blanche, sans marquage.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

TIORFANOR 175 mg est indiqué dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës chez l'adulte, en l'absence de traitement étiologique.

En cas de traitement étiologique, racécadotril peut être administré en complément.

4.2. Posologie et mode d'administration

Médicament réservé à l'adulte.

Posologie

Le premier jour : un comprimé d'emblée, quel que soit le moment, puis selon l'heure de la première prise, jusqu'à un maximum de 2 comprimés répartis dans la journée, en comptant dans ces 2 comprimés le premier comprimé pris d'emblée. Les prises doivent se faire de préférence avant les repas.

Les jours suivants : un comprimé le matin et un comprimé le soir, soit 2 comprimés par jour, de préférence avant les repas.

Le traitement sera poursuivi jusqu'à l'obtention de deux selles moulées.

Ne jamais dépasser 7 jours de traitement.

Populations particulières :

Populations pédiatriques :

TIORFANOR 175 mg, comprimé pelliculé, ne doit pas être utilisé chez le nourrisson et chez l'enfant.

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

La sécurité et l'efficacité de TIORFANOR 175 mg comprimé pelliculé chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Des formulations plus appropriées de racécadotril indiquées pour la population pédiatrique, telles que des granules en sachet, doivent être utilisées.

Populations âgées :

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

Des précautions sont à prendre chez les insuffisants hépatiques ou rénaux.

Mode d’administration

Voie orale.

Avaler avec un verre d'eau.

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 TIORFANOR 175 mg ne dispense pas d'une réhydratation et de mesures diététiques.

La présence de sang ou de pus dans les selles et d'une fièvre peut indiquer la présence de bactéries invasives, causant des diarrhées ou l’existence d’autres maladies sévères.

Le racécadotril n'a également pas été évalué dans les diarrhées associées aux antibiotiques et ne doit donc pas être administré au cours de celles-ci.

Une réduction de la biodisponibilité est possible chez les patients ayant des vomissements prolongés.

La diarrhée chronique n’a pas été suffisamment étudiée avec le racécadotril.

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 rubrique 5.2).

Excipients :

Ce médicament contient 139.6 mg (0,4 mmol) de lactose anhydre. 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.

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 angioedème du visage, des extrémités, des lèvres et des muqueuses peut se produire.

En cas d'angio-œdème 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.

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) (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).

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 angioedème

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 angioedème**)

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

Il n’existe pas de données suffisantes sur l’utilisation du racécadotril chez la femme enceinte.

Les études sur l'animal n'ont montré aucun effet nocif direct ou indirect concernant la grossesse, la fertilité, le développement embryo-foetal, au cours de l’accouchement ou du développement post-natal.

Cependant, compte-tenu qu’aucune étude clinique ne soit disponible, il est préférable d'éviter d'utiliser le TIORFANOR 175 mg 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, TIORFANOR 175 mg 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

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 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	Fréquences	Effets indésirables
Affections du système nerveux central	Fréquents	Céphalée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquents	Rash, érythème

Fréquence indéterminée	Erythème polymorphe, œdème de la langue, de la face, des lèvres ou des paupières, angio-œdème (œdème de Quincke), urticaire, érythème noueux, rash papulaire, prurit, prurigo, toxidermie, 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

Chez l'adulte, des doses uniques supérieures à 2 g, équivalant à 20 fois la dose thérapeutique, ont été administrées et aucun effet nocif n'a été décrit.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autre antidiarrhéique (médicament 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 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).

Efficacité clinique: Les comprimés pelliculés de racécadotril à 175 mg, administrés deux fois par jour (T = 175, n_{total} = 227) et les comprimés de 100 mg administrés trois fois par jour (C100, n = 229) ont été comparés pour le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez l'adulte, dans 2 études randomisées (P05-12 et P04-02).

Dans l'étude P05-12, le nombre moyen de selles dans les 24 heures précédant l'inclusion était de 5 dans le groupe de traitement T175 (n = 117) et de 5,5 dans le groupe de traitement C100 (n = 118). La durée moyenne de la diarrhée jusqu'à l'inclusion était de 29,5 et 29,3 heures dans les groupes de traitement respectifs.

Dans l'étude P04-02, le nombre moyen de selles dans les 24 heures précédant l'inclusion était de 5,2 dans le groupe de traitement T175 (n = 110) et de 5,3 dans le groupe de traitement C100 (n = 111). La durée moyenne de la diarrhée jusqu'à l'inclusion était de 32,6 et 31,3 heures dans les groupes de traitement respectifs.

Le tableau suivant indique le nombre moyen de selles non moulées (NDS, critère principal) et la durée médiane de l'épisode diarrhéique (DD) pour chaque étude et chaque groupe de traitement:

	P05-12 Study		P04-02 Study	
	NDS* moyen	DD** médiane (heure)	NDS* moyen	DD** médiane (heure)
C100	6	33	6.2	17.5
T175	4	24	4	13.7

* Nombre de selles diarrhéiques

** Durée de la Diarrhée

Une méta-analyse des 2 études a été réalisée: à partir d'un nombre moyen observé de selles non moulées au cours des 24 heures précédant l'inclusion de 5,96, le NDS moyen observé de l'inclusion jusqu'à la récupération était de 4 chez les patients du groupe de traitement T175 (n_{total} = 227) et 6 chez les patients du groupe de traitement C100 (n_{total} = 229) (différence = -2,0 [p25-p75: -3,21, - 0,78] (P 0,001).

Les DD médianes de l'inclusion jusqu'à la récupération étaient respectivement de 20h (T175) et 26h (C100) avec un rapport de risque T175 / C100 de 0, 0,73 [95% IC : 0,60-0,88], p = 0,001).

Par conséquent, la diarrhée s'est résorbée plus rapidement chez les patients du groupe de traitement

T175 que chez les patients du groupe de traitement C100.

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 d'activité sur l'enképhalinase plasmatique survient 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.

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-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 T_{max} et T½, 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/mn), le profil cinétique du métabolite montre une plus faible C_{max} (-49 %) et de plus grandes Aire sous la Courbe (+15 %) et T½, 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 30minutes après l'administration. Il n'y a pas d'accumulation après administration des 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

Les études de toxicité chronique de 4 semaines réalisée chez le singe et chez le chien, pertinentes pour de la durée du traitement chez l'homme, n'ont montré aucun effet à des doses allant jusqu'à 1250 mg/kg/jour et 200 mg/kg/jour, correspondant à une marge de sécurité de 625 et 62, respectivement (par rapport à l'homme).

Le racécadotril ne s'est pas révélé immunotoxique sur la souris ayant reçu du racécadotril 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 recevant la dose de 200 mg/kg/jour pendant, 26 semaines, quelques paramètres infectieux/immuns ont été touchés. 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.

Les tests de cancérogénicité n'ont pas été effectués avec le racécadotril car il s'agit d'un traitement de courte durée.

Les études de toxicité sur la reproduction et le 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 (par exemple, anémie aplasique sévère, augmentation de la diurèse, cétonurie, diarrhée) ont été observés uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition humaine maximale.

Leur signification clinique est inconnue.

D'autres études pharmacologiques n'ont mis en évidence aucun effet délétère du racecadotril sur le système nerveux central, le système cardiovasculaire et la fonction respiratoire.

Chez l'animal, le racécadotril a renforcé les effets de la butylhyoscine sur le transit intestinal et l'effet anticonvulsivant de la phénythoïne.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, carmellose calcique, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium.

Pelliculage: OPADRY blanc (alcool polyvinylique, dioxyde de titane, macrogol 3350, talc).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

12 comprimés sous plaquettes thermoformées (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

115 RUE D'ABOUKIR

75002 PARIS

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

- 34009 382 003 4 8: 12 comprimés sous plaquettes thermoformées (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 soumis à prescription médicale.
Liste II