

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DIARETYL 2 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

| | |
|---|------|
| Chlorhydrate de lopéramide..... | 2,00 |
| mg | |
| Quantité correspondant à lopéramide base..... | 1,86 |
| mg | |

Pour une gélule

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de courte durée des diarrhées aiguës passagères de l'adulte (à partir de 15 ans).
Ce traitement est un complément des mesures diététiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

Posologie

Posologie initiale : 2 gélules, puis 1 gélule supplémentaire, à prendre après chaque selle non moulée, mais :

- ne jamais dépasser 6 gélules par jour,
- ne jamais dépasser 2 jours de traitement.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Poussées aiguës de rectocolite hémorragique (risque de colectasie).

Hypersensibilité à l'un des constituants de la gélule.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en gardes spéciales

- Ce médicament n'est pas adapté à l'enfant (moins de 15 ans).
- Si au bout de 2 jours de traitement la diarrhée persiste, la conduite à tenir devra être réévaluée et la nécessité d'une réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse devra être envisagée.

Précautions d'emploi

- Le loperamide ne doit pas être utilisé comme traitement de première intention dans les dysenteries aiguës avec présence de sang dans les selles et fièvre importante.
- Le loperamide ne doit pas être utilisé en cas de diarrhées survenant au cours d'un traitement antibiotique à large spectre. En effet, on doit craindre alors une colite pseudomembraneuse avec toxi-infection. Dans ce cas, tout traitement entraînant une stase fécale doit être évité.
- En règle générale, le loperamide ne doit pas être utilisé lorsqu'une inhibition du péristaltisme doit être évitée et son administration doit être interrompue en cas d'apparition de constipation ou de distension abdominale.
- L'insuffisance hépatique doit faire l'objet d'une surveillance particulière du fait de l'important effet de 1^{er} passage.

Des effets cardiaques y compris un allongement de l'intervalle QT et un élargissement du complexe QRS, et des torsades de pointes ont été signalés en relation avec un surdosage. Pour certains de ces cas l'évolution a été fatale (voir rubrique 4.9). Le surdosage peut révéler un syndrome de Brugada existant. Les patients ne doivent pas dépasser la dose et/ou la durée de traitement recommandées.

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

L'administration concomitante de loperamide (dose unique de 4 mg) et d'itraconazole, un inhibiteur du CYP 3A4 et de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de loperamide d'un facteur 3 à 4. Dans la même étude, le gemfibrozil, un inhibiteur du CYP 2C8 a augmenté les concentrations en loperamide d'un facteur 2.

L'association de l'itraconazole et du gemfibrozil a entraîné une augmentation des pics de concentrations plasmatiques de loperamide d'un facteur 4 et une augmentation de l'exposition plasmatique totale d'un facteur 13. Ces augmentations n'ont pas été associées à des effets sur le système nerveux central lors de tests psychomoteurs (sommolence subjective et Digit Symbol Substitution Test).

L'administration concomitante de loperamide (dose unique de 16 mg) et de kétoconazole, un inhibiteur du CYP 3A4 et de la glycoprotéine P., a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de loperamide d'un facteur 5. Cette augmentation n'a pas été associée à une augmentation des effets pharmacodynamiques lors de mesures par pupillométrie.

L'association avec la desmopressine orale a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de desmopressine d'un facteur 3, sans doute due au ralentissement de la motilité intestinale.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation du lopéramide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour.

Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, l'utilisation du lopéramide ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

En cas de traitement prolongé, tenir compte de ses propriétés opiacées pouvant en particulier retentir sur les fonctions digestives du nouveau-né.

Allaitement

Le passage du lopéramide dans le lait maternel est très faible; en conséquence, l'allaitement est possible en cas de traitement ponctuel par ce médicament.

En cas de traitement prolongé, tenir compte de ses propriétés opiacées.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ce médicament provoque parfois une somnolence discrète et transitoire. L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de certaines machines, sur les risques éventuels de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

4.8. Effets indésirables

Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation de DIARETYL, gélule. Les effets indésirables sont classés par système organe et fréquence en utilisant la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| SOC (MedDRA) | Fréquence | Effet indésirable |
|---|--------------|--------------------------------------|
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | Indéterminée | Vertiges |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Rare | Rash cutané, urticaire, angio-oedème |
| Affections du système immunitaire | Rare | Réactions d'hypersensibilité |
| | Très rare | Choc anaphylactique |
| Affections du système nerveux | Indéterminée | Somnolence |

| | | |
|---|--------------|---|
| Affections gastro-intestinales | Indéterminée | Constipation, distension abdominale (voir rubriques 4.2 et 4.3), douleurs abdominales, ballonnements, nausées, vomissements, sécheresse buccale |
| | Très rare | Pancréatite aiguë Iléus (risque pouvant être majoré dans le cas où les informations concernant l'utilisation n'ont pas été respectées voir rubriques 4.2 et 4.3) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Indéterminée | Asthénie |

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

Symptômes

En cas de surdosage (y compris de surdosage lié à une insuffisance hépatique), une dépression du système nerveux central (diminution de la vigilance, somnolence, myosis, hypertonie, dépression respiratoire, incoordination motrice) et un iléus peuvent être observés. Les enfants peuvent être plus sensibles aux effets sur le système nerveux central.

Des effets cardiaques, tels qu'un allongement de l'intervalle QT, et un élargissement du complexe QRS, des torsades de pointes, d'autres arythmies ventriculaires graves, un arrêt cardiaque et une syncope, ont été observés chez les personnes ayant ingéré des doses excessives de l'opéramide (voir rubrique 4.4). Des cas mortels ont également été signalés. Le surdosage peut révéler un syndrome de Brugada existant.

Procédure d'urgence, antidote :

La Naloxone peut être utilisée comme antidote. La durée d'action de la spécialité étant plus longue que celle de la Naloxone (1 à 3 heures), il peut être nécessaire de renouveler l'administration de cette dernière. En conséquence, le patient doit être maintenu sous surveillance médicale pendant au moins 48 heures pour déceler toute dépression du système nerveux central.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-DIARRHEIQUE (A : appareil digestif et métabolisme) , code ATC : A07DA03

- Antidiarrhéique analogue structurel des opiacés.
- Activité antisécrétoire par augmentation du flux hydro-électrolytique de la lumière intestinale vers le pôle plasmatisque de l'entérocyte et réduction du flux inverse.
- Ralentissement du transit colique avec augmentation des contractions segmentaires.
- Effets rapides et durables.
- Respecte les caractères bactériologiques et parasitologiques des selles

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le lopéramide est peu résorbé par voie digestive. Il subit un important effet de premier passage hépatique.

Les concentrations plasmatiques sont faibles (2 ng/ml après l'administration d'environ 8 mg de lopéramide par jour).

Chez l'homme, le pic plasmatique se situe entre 2 et 4 heures.

Le lopéramide est principalement métabolisé par le foie, et sa demi-vie d'élimination est de 10 à 15 heures. Son élimination se fait essentiellement dans les fèces

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études non cliniques in vitro et in vivo avec le chlorhydrate de lopéramide n'indiquent aucun effet significatif sur l'électrophysiologie cardiaque à des concentrations correspondantes à la marge thérapeutique et pour d'importants multiples de cette marge (jusqu'à 47 fois).

Cependant, à des concentrations extrêmement élevées associées à un surdosage (voir rubrique 4.4), le lopéramide agit sur l'électrophysiologie cardiaque en inhibant les canaux potassiques (hERG) et sodiques, et provoque des arythmies.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs modifié (STARCH 1500), cellulose microcristalline (AVICEL pH 102), talc
Composition de l'enveloppe de la gélule :

- Tête (vert foncé) : jaune de quinoléine, indigotine.
- Corps (vert clair) : jaune de quinoléine, bleu patenté V

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

6 ou 12 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE

PLACE LUCIEN AUVERT

77020 MELUN CEDEX

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

- 34009 341 154 8 6 : 6 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- 34009 358 421 4 5 : 12 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC / 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.