

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LOPERAMIDE TEVA CONSEIL 2 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de loperamide 2,00 mg
Quantité correspondant à loperamide base 1,86
mg

Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : lactose.

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 et l'enfant à partir de 15 ans.

Ce traitement est un complément des mesures diététiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Réservé à l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans.

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.

Population pédiatrique

LOPERAMIDE TEVA CONSEIL ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 15 ans.

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients insuffisants hépatiques, le lopéramide doit être utilisé avec précaution chez ces patients du fait de la réduction de l'effet de premier passage (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale

Les gélules doivent être prises 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.
- Enfant de moins de 15 ans.
- Le chlorhydrate de lopéramide ne doit pas être utilisé en traitement de 1^{ère} intention en cas de :
 - dysenterie aiguë caractérisée par la présence de sang dans les selles et par une fièvre importante,
 - poussées aiguës de rectocolite hémorragique,
 - entérocolite bactérienne due à une bactérie invasive telle que Salmonella, Shigella ou Campylobacter,
 - colite pseudomembraneuse associée à l'utilisation d'antibiotiques à large spectre.
- Le chlorhydrate de lopéramide ne doit pas être utilisé lorsqu'une inhibition du péristaltisme doit être évitée en raison du risque de séquelles importantes incluant iléus, mégacolon et colectasie. Le traitement doit être interrompu rapidement en cas d'apparition d'une constipation, d'une distension abdominale ou d'un iléus.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement de la diarrhée par le chlorhydrate de lopéramide est uniquement symptomatique. Chaque fois que l'étiologie de la diarrhée peut être déterminée, un traitement spécifique doit être instauré dans la mesure du possible.

Une déshydratation et une perte électrolytique peuvent survenir chez les patients souffrant de diarrhée. Dans ce cas, l'administration de liquides adaptés et d'électrolytes est une mesure essentielle.

Si la diarrhée persiste après 2 jours de traitement, il faudra conseiller au patient d'arrêter la prise de ce médicament et de consulter un médecin. Ainsi, la conduite à tenir devra être réévaluée et la nécessité d'une réhydratation orale ou par voie intraveineuse devra être envisagée.

Les patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et traités pour une diarrhée par le chlorhydrate de lopéramide doivent arrêter le traitement dès les premiers signes de distension abdominale. Des cas isolés de constipation opiniâtre ont été rapportés avec un risque accru de colectasie chez les patients infectés par le VIH ayant une colite infectieuse bactérienne et virale et traités par le chlorhydrate de lopéramide.

Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients insuffisants hépatiques, le chlorhydrate de lopéramide doit être utilisé avec précaution chez ces patients du fait de la réduction de l'effet de premier passage. Les patients présentant des troubles hépatiques doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes de toxicité au niveau du système nerveux central.

Le patient devra être informé de la nécessité de :

- se réhydrater par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes de liquides dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau de l'adulte est de 2 litres),
- s'alimenter le temps de la diarrhée,
 - en évitant certains apports et particulièrement le lait, les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés ainsi que les aliments ou boissons glacées,
 - en privilégiant les viandes grillées, le riz.

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 la 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.

Ce médicament contient du lactose. 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.

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

Des données non-cliniques ont indiqué que le lopéramide est un substrat de la glycoprotéine P. L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) avec la quinidine, ou le ritonavir, qui sont des inhibiteurs de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de lopéramide de 2 à 3 fois la normale. On ignore dans quelle mesure cette interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P est cliniquement significative lorsque le lopéramide est utilisé aux doses recommandées.

L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 4 mg) et d'itraconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de lopéramide d'un facteur 3 à 4. Dans la même étude, le gemfibrozil, un inhibiteur du CYP2C8 a augmenté les concentrations en lopéramide d'un facteur 2.

L'association de l'itraconazole et du gemfibrozil a entraîné une augmentation des pics de concentrations plasmatiques de lopéramide 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 des tests psychomoteurs (sommolence subjective et Digit Symbol Substitution Test).

L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) et de kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation des concentrations

plasmatiques de l'opéramide 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.

Il est attendu que les médicaments ayant les mêmes propriétés pharmacologiques peuvent potentialiser l'effet de l'opéramide, et que les médicaments accélérant le transit gastro-intestinal peuvent diminuer son effet.

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 l'opéramide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, le bénéfice thérapeutique attendu doit être évalué au regard des risques encourus et l'utilisation du l'opéramide ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire, particulièrement lors du 1^{er} trimestre.

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

Allaitement

Bien que le passage du l'opéramide dans le lait maternel soit très faible, de petites quantités de l'opéramide peuvent être retrouvées dans le lait maternel. En conséquence, l'allaitement n'est pas recommandé lors d'un traitement par l'opéramide.

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

Fertilité

Une diminution de la fertilité mâle et femelle a été observée chez le rat à de très fortes doses de l'opéramide (40 mg/kg/jour - 20 fois la dose maximale chez l'homme) (voir rubrique 5.3).

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

Ce médicament peut provoquer une somnolence, des sensations vertigineuses ou de la fatigue.

En conséquence, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

La sécurité d'emploi du chlorhydrate de l'opéramide a été évaluée chez 3076 adultes et enfants âgés de 12 ans ou plus, qui ont participé à 31 essais cliniques contrôlés et non contrôlés, portant sur le traitement de la diarrhée par le chlorhydrate de l'opéramide. Parmi ces essais, 26 concernaient le traitement de la diarrhée aiguë (N=2755), et 5 le traitement de la diarrhée chronique (N=321).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (avec une incidence \geq 1 %) dans les essais cliniques au cours d'un traitement par le chlorhydrate de l'opéramide dans la diarrhée aiguë ont été la constipation (2,7 %), les flatulences (1,7 %), les maux de tête (1,2 %) et les

nausées (1.1 %).

Dans les essais cliniques portant sur la diarrhée chronique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (avec une incidence ? 1 %) ont été les flatulences (2,8 %), la constipation (2,2 %), les nausées (1.2 %) et les sensations vertigineuses (1,2 %).

Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation du chlorhydrate de lopéramide au cours des essais cliniques ou lors de l'expérience post-marketing. Les effets indésirables sont classés par système organe et fréquence en utilisant 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 rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Le procédé de détermination des effets indésirables rapportés depuis la commercialisation pour le chlorhydrate de lopéramide ne permet pas de différencier les indications (aiguë ou chronique) ou la population (adulte, enfant).

Classes de système d'organe	Effets indésirables			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalées ^a Sensations vertigineuses ^b	Céphalées ^b Sensations vertigineuses ^a		Somnolence, perte de conscience, stupeur, diminution du niveau de conscience, hypertonie, troubles de la coordination
Affections gastro-intestinales	Constipation, nausées, flatulences	Douleurs abdominales, gêne abdominale, sécheresse buccale Douleur abdominale haute ^a , vomissements ^a Dyspepsie ^b Rash ^a	Distension abdominale ^a	Iléus (y compris iléus paralytique), mégacôlon (y compris colectasie), glossodynie, Pancréatite aiguë
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Eruption bulleuse (incluant syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique et érythème multiforme), ?dème de Quincke, urticaire, prurit
Affections du système immunitaire				Réaction d'hypersensibilité, réaction anaphylactique (incluant choc anaphylactique), réaction anaphylactoïde
Affections oculaires				Myosis
Affections du rein et des voies urinaires				Rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Fatigue

a : indication diarrhée aiguë

b : indication diarrhée chronique

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, stupeur, somnolence, myosis, hypertonie, dépression respiratoire, incoordination motrice), une rétention urinaire 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 lopéramide (voir la rubrique 4.4). Des cas d'issue fatale ont également été rapportés. Le surdosage peut révéler un syndrome de Brugada existant.

Procédure d'urgence, antidote

En cas de surdosage, l'allongement de l'intervalle QT et du complexe QRS doivent être surveillés par ECG.

En cas de troubles du système nerveux central associés à un surdosage, la Naloxone peut être utilisée comme antidote. La durée d'action du lopéramide 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, code ATC : A07DA03

(A : appareil digestif et métabolisme)

Anti-diarrhéique analogue structurel des opiacés.

Activité antisécrétoire par augmentation du flux hydro-électrolytique de la lumière intestinale vers le pôle plasmatique 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 10,8 heures avec des variations allant de 9 à 14 heures. Les études de distribution chez le rat montrent une forte affinité pour la paroi intestinale, le lopéramide se liant préférentiellement aux récepteurs de la couche musculaire longitudinale. Chez l'homme, le lopéramide est bien absorbé par l'intestin, mais il est pratiquement complètement métabolisé par le foie où il est conjugué et excrété par la bile. Du fait du très grand effet de premier passage hépatique, les concentrations plasmatiques en lopéramide restent extrêmement faibles. Son élimination se fait principalement dans les fèces.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicologie chronique en administrations répétées de lopéramide jusqu'à 12 mois chez le chien et jusqu'à 18 mois chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effet toxique autres qu'une réduction ou une augmentation du poids corporel, et de la consommation alimentaire à des doses quotidiennes allant jusqu'à 5 mg/kg/jour (8 fois la dose maximale chez l'homme de 16 mg/jour, sur la base de la comparaison des doses en fonction de la surface corporelle (mg/m²)) chez le chien et 40 mg/kg/jour (20 fois la dose maximale chez l'homme sur la base de la comparaison des doses en fonction de la surface corporelle (mg/m²)) chez le rat. La dose sans effet indésirable observé (NOAEL) dans ces études était de 0,3 mg/kg/jour (environ 0,5 fois la dose maximale chez l'homme sur la base de la comparaison des doses en fonction de la surface corporelle (mg/m²)) et 2,5 mg/kg/jour (environ 1,3 fois la dose maximale chez l'homme, sur la base de la comparaison des doses en fonction de la surface corporelle (mg/m²)) chez le chien et le rat, respectivement.

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.

Cancérogénicité et mutagénicité

Il n'y a pas eu de potentiel cancérogène. Les résultats des études de génotoxicité in vivo et in vitro montrent que le lopéramide n'est pas génotoxique.

Toxicologie de la reproduction

Des études de reproduction chez le rat ont montré à de fortes doses de lopéramide (40 mg/kg/jour, soit 20 fois la dose maximale chez l'homme sur la base de la comparaison des doses en fonction de la surface corporelle (mg/m²)) une toxicité maternelle, une diminution de la fertilité mâle et femelle, et une diminution de la survie fœtale. Des doses plus faibles (10 mg/kg, soit 5 fois la dose maximale humaine sur la base de la comparaison des doses en fonction de la surface corporelle (mg/m²)) n'ont pas révélé d'effet toxique chez la mère ou le fœtus et n'affectent pas le développement péri et postnatal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de riz, talc, stéarate de magnésium.

Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

6 gélules sous plaquette (PVC/Aluminium)

12 gélules sous plaquette (PVC/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 MARCHÉ

TEVA SANTE

100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 346 418 3 1 : 6 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 382 350 6 7 : 12 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A 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.