

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LOPERAMIDE ARROW CONSEIL 2 mg, comprimé orodispersible

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de lopéramide..... 2
mg

Pour un comprimé orodispersible.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé orodispersible contient du saccharose ainsi que 5 mg d'aspartam.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible.

Comprimés ronds, de couleur blanche à blanc cassé, d'environ 7 mm de diamètre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez les adultes et les enfants à partir de 15 ans.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La posologie initiale est de 4 mg de chlorhydrate de lopéramide, suivie de 2 mg de chlorhydrate de lopéramide après chaque selle non moulée.

La dose quotidienne de 6 comprimés orodispersibles (équivalente à 12 mg de chlorhydrate de lopéramide) ne doit pas être dépassée.

Population pédiatrique

Adolescents à partir de 15 ans

Au début du traitement et après chaque selle non moulée, prendre 2 mg de chlorhydrate de lopéramide.

La dose quotidienne de 4 comprimés orodispersibles (équivalant à 8 mg de chlorhydrate de lopéramide) ne doit pas être dépassée.

Si la diarrhée persiste après deux jours de traitement par LOPERAMIDE ARROW CONSEIL, il est conseillé au patient de consulter un médecin. Si nécessaire, un diagnostic complémentaire peut être envisagé.

Enfants de moins de 15 ans

LOPERAMIDE ARROW CONSEIL, comprimé orodispersible ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 15 ans.

D'autres médicaments sont disponibles pour cette population.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Insuffisance rénale

Etant donné que la majorité de la substance active est métabolisée et que les métabolites ou la substance active inchangée sont excrétés dans les fèces, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients insuffisants hépatiques, LOPERAMIDE ARROW CONSEIL 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.

Le comprimé orodispersible doit être placé sur la langue. Le comprimé va se dissoudre immédiatement sur la langue et devra être avalé avec la salive. Aucune autre prise de liquide n'est nécessaire.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Enfants de moins de 15 ans.
- Affections dans lesquelles une inhibition du péristaltisme doit être évitée en raison du risque de séquelles importantes incluant iléus, mégacôlon et colectasie. Le chlorhydrate de lopéramide doit être interrompu rapidement en cas d'apparition d'une constipation, d'une distension abdominale ou d'un iléus.
- Dysenterie aiguë, caractérisée par une diarrhée associée à une fièvre importante et/ou du sang dans les selles.
- Diarrhée survenant pendant ou après la prise d'antibiotiques (colite pseudo-membraneuse [associée à la prise d'antibiotiques]).

- Entérococolite bactérienne causée par des agents pathogènes envahissant la paroi intestinale (par exemple, Salmonella, Shigella et Campylobacter).
- Exacerbation aiguë de rectocolite hémorragique.

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 qu'une étiologie sous-jacente peut être déterminée, un traitement spécifique doit être instauré dans la mesure du possible.

En cas de fièvre ou de sang dans les selles, l'utilisation du chlorhydrate de lopéramide doit être reportée jusqu'à ce que le germe responsable soit identifié.

La diarrhée peut entraîner une carence hydroélectrolytique. Dans ce cas, l'administration de liquide et d'électrolytes est la mesure la plus importante à prendre. Ceci est particulièrement important chez les enfants et les personnes âgées.

Le patient doit se réhydrater en ingérant de nombreuses boissons, 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).

L'ampleur de la réhydratation au moyen d'une solution de réhydratation orale ou intraveineuse doit être adaptée à l'intensité de la diarrhée, à l'âge et aux caractéristiques du patient (maladies associées...).

En cas de diarrhée aiguë, si aucune amélioration clinique n'est observée dans les 48 heures, l'administration de chlorhydrate de lopéramide doit être interrompue et il doit être recommandé aux patients de consulter leur médecin.

Les patients atteints du SIDA et traités par le chlorhydrate de lopéramide pour une diarrhée 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 atteints du virus du SIDA 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 un dysfonctionnement hépatique doivent utiliser le lopéramide avec prudence et être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité pour le système nerveux central (SNC). Le chlorhydrate de lopéramide doit être utilisé sous surveillance médicale chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique sévère.

Des effets cardiaques incluant un allongement de l'intervalle QT et un élargissement du complexe QRS ainsi que des torsades de pointes ont été rapportés lors de surdosage. Dans certains 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.

Un abus et un mésusage du lopéramide à des fins de substitution aux opioïdes ont été rapportés chez des personnes ayant une dépendance aux opioïdes (voir rubrique 4.9).

Informations sur les excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé orodispersible, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 5 mg d'aspartam par comprimé orodispersible. L'aspartam contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de

phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement. Il n'existe aucune donnée clinique ou non clinique concernant l'utilisation de l'aspartam chez les enfants âgés de moins de 12 semaines. 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.

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

Des données non cliniques ont montré 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 tous les deux des inhibiteurs de la glycoprotéine-P, a entraîné une augmentation de 2 à 3 fois des concentrations plasmatiques de lopéramide. La conséquence clinique de cette interaction avec les inhibiteurs de la glycoprotéine-P, quand le lopéramide est donné aux doses recommandées est inconnue.

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

L'association de l'itraconazole et du gemfibrozil a entraîné une augmentation de 4 fois la concentration plasmatique maximale du lopéramide et de 13 fois l'exposition plasmatique totale. Ces augmentations n'ont pas été associées à des effets mesurables sur le système nerveux central (SNC) lors des tests psychomoteurs (par exemple la somnolence subjective et le test de substitution chiffre-symbole (Digit Symbol Substitution Test)).

Les concentrations plasmatiques de lopéramide ont été multipliées par cinq lorsque le lopéramide (dose unique de 16 mg) a été administré de façon concomitante avec le kétoconazole, un inhibiteur du cytochrome CYP3A4 et de la glycoprotéine P. Cette augmentation n'a pas été associée à une augmentation des effets pharmacodynamiques mesurés par pupillométrie.

Les concentrations plasmatiques de la desmopressine ont été multipliées par trois lorsque la desmopressine par voie orale a été administrée de façon concomitante avec le lopéramide, vraisemblablement à cause du ralentissement de la motilité gastro-intestinale.

Les médicaments ayant des propriétés pharmacologiques comparables devraient potentialiser l'effet du lopéramide, tandis que les médicaments qui accélèrent le transit gastro-intestinal devraient en diminuer l'effet.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Bien qu'il n'existe aucune preuve que le chlorhydrate de lopéramide présente des propriétés tératogènes ou embryotoxiques, il convient d'évaluer les bénéfices thérapeutiques attendus pour la mère par rapport aux risques potentiels pour le fœtus avant d'administrer du chlorhydrate de lopéramide pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre.

Le chlorhydrate de lopéramide est déconseillé pendant la grossesse. Il est donc recommandé aux femmes enceintes de consulter leur médecin pour obtenir un traitement approprié.

Allaitement

Le chlorhydrate de lopéramide est excrété dans le lait maternel en petites quantités. Par conséquent, le chlorhydrate de lopéramide est déconseillé pendant l'allaitement. Il est donc

recommandé aux femmes qui allaitent de consulter leur médecin pour obtenir un traitement approprié.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets du chlorhydrate de lopéramide sur la fertilité chez l'Homme. Les résultats des études chez l'animal n'indiquent pas d'effet du chlorhydrate de lopéramide sur la fertilité aux doses thérapeutiques.

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

De la fatigue, des sensations vertigineuses ou une somnolence peuvent survenir lors des syndromes diarrhéiques traités par chlorhydrate de lopéramide. Par conséquent, il est conseillé de faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Dans cette rubrique, les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Enfants ≥ 12 ans et adultes

La sécurité d'emploi du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée chez 3 076 adultes et enfants âgés de 12 ans ou plus, ayant participé à 31 essais cliniques contrôlés et non contrôlés portant sur le traitement de la diarrhée par le chlorhydrate de lopéramide. Parmi ces essais, 26 concernaient le traitement de la diarrhée aiguë (N=2755).

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 lopéramide 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%).

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-commercialisation.

Classes de systèmes d'organes	Indications	
	Diarrhée aiguë (n = 2 755)	Diarrhée aiguë et chronique d'après l'expérience post-commercialisation
Affections du système immunitaire		
Réactions d'hypersensibilité ^a , réactions anaphylactiques (y compris choc anaphylactique) ^a , réactions anaphylactoïdes ^a		Rare
Affections du système nerveux		
Céphalées	Fréquent	Fréquent
Sensations vertigineuses	Peu fréquent	Fréquent
Somnolence ^a		Peu fréquent

Perte de conscience ^a , stupeur ^a , diminution du niveau de conscience ^a , hypertonie ^a , trouble de la coordination ^a		Rare
Affections oculaires		
Myosis ^a		Rare
Affections gastro-intestinales		
Constipation, nausées, flatulences	Fréquent	Fréquent
Douleur et gêne abdominales, sécheresse buccale	Peu fréquent	Peu fréquent
Douleur abdominale haute, vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent
Dyspepsie		Peu fréquent
Iléus ^a (y compris iléus paralytique), mégacôlon ^a (y compris colectasie b), glossodynie ^a		Rare
Distension abdominale	Rare	Rare
Pancréatite aiguë		Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	Peu fréquent	Peu fréquent
Eruption bulleuse ^a (y compris syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et érythème polymorphe), angioedème ^a , urticaire ^a , prurit ^a		Rare
Affections du rein et des voies urinaires		
Rétention urinaire ^a		Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue ^a		Rare

a L'inclusion de ce terme est basée sur les effets indésirables signalés après la commercialisation du chlorhydrate de lopéramide. Puisque le processus de recueil des effets indésirables post-commercialisation ne fait pas de distinction entre les indications chroniques et aiguës ou entre les adultes et les enfants, la fréquence est déterminée sur la base de l'ensemble des essais cliniques conduits sur le chlorhydrate de lopéramide incluant celles portant sur les enfants âgés de 12 ans ou moins (N = 3683).

b Voir rubrique 4.4.

Dans le cas des effets indésirables rapportés au cours des études cliniques sans données de fréquence, l'effet n'a pas été pris en compte ou n'a pas été considéré comme un effet

secondaire dans cette indication.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée chez 607 patients âgés de 10 jours à 13 ans ayant participé à 13 essais cliniques contrôlés et non contrôlés utilisant le chlorhydrate de lopéramide dans le traitement de la diarrhée aiguë. En général, le profil d'effets indésirables dans cette population de patients était similaire à celui observé dans des essais cliniques avec du chlorhydrate de lopéramide chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans ou plus.

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable	Indication : Diarrhée aiguë (n = 607)
Affections du système nerveux	Somnolence	Peu fréquent
	Céphalées	Peu fréquent
	Sensations vertigineuses	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Fréquent
	Nausées	Peu fréquent
	Douleur abdominale	Peu fréquent
	Constipation	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	Peu fréquent

Remarque

Certains effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et après la commercialisation du chlorhydrate de lopéramide sont souvent des symptômes diarrhéiques sous-jacents (douleur et gêne abdominales, nausées, vomissements, somnolence, fatigue, sensations vertigineuses, constipation et flatulences). Ces symptômes sont souvent difficiles à distinguer des effets indésirables du médicament.

Immédiatement après la prise de comprimés orodispersibles de chlorhydrate de lopéramide, une sensation temporaire de brûlure ou de picotement sur la langue peut survenir.

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 : www.signalement-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 (SNC) (stupeur, incoordination motrice, somnolence, myosis, hypertonie, dépression respiratoire), une constipation, un iléus et une rétention urinaire peuvent

être observés. Les enfants peuvent être plus sensibles aux effets sur le SNC que les adultes, car la barrière hémato-encéphalique ne fonctionne pas encore correctement.

Des effets cardiaques, tels qu'un allongement de l'intervalle QT et un élargissement du complexe QRS ainsi que des torsades de pointes, d'autres arythmies ventriculaires graves, un arrêt cardiaque et une syncope, ont été observés chez des personnes ayant ingéré des doses excessives de chlorhydrate de lopéramide (voir rubrique 4.4). Des cas d'issue fatale ont également été rapportés.

Le surdosage peut révéler un syndrome de Brugada existant.

Traitement

En cas de surdosage, une surveillance ECG doit être instaurée pour détecter un éventuel allongement de l'intervalle QT.

En cas de troubles du SNC après un surdosage, la naloxone, un antagoniste opioïde 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 éventuelle du SNC.

Chez les enfants, la dose de naloxone est de 0,01 mg/kg, avec une dose totale maximale de 10 mg. Si aucun résultat n'est obtenu, il ne s'agit pas d'un effet morphinomimétique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux, Ralentisseurs de la motricité intestinale, Code ATC : A07DA03.

Le lopéramide se lie avec une forte affinité aux récepteurs opioïdes de la paroi intestinale. Au niveau de ces récepteurs, le lopéramide agit comme un agoniste, qui peut être déplacé par l'antagoniste qu'est la naloxone. Le lopéramide inhibe la libération d'acétylcholine et de certaines prostaglandines dans la paroi intestinale, ralentit le péristaltisme propulsif, prolonge le temps de transit intestinal et augmente la capacité de la paroi intestinale à absorber les liquides. D'autres mécanismes ne dépendant pas de l'activation des récepteurs opioïdes pourraient exister. Le lopéramide ne traverse pratiquement pas la barrière hémato-encéphalique. Le seuil de l'action centrale dépasse largement la dose qui exerce un effet maximal contre la diarrhée. Le lopéramide augmente également le tonus du sphincter anal, ce qui contribue à réduire l'incontinence et l'urgence fécales après une chirurgie anorectale.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le lopéramide est principalement absorbé par la paroi intestinale, mais en raison d'un important effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité systémique n'est que de 0,3 % environ.

Distribution

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. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, est de 95 %. Les études non-cliniques ont montré que le lopéramide est un substrat de la glycoprotéine P.

Biotransformation

Chez l'homme, le lopéramide est bien absorbé par l'intestin, mais il est presque complètement capté par le foie, où il est essentiellement métabolisé, conjugué et excrété dans la bile. La N-déméthylation oxydative est la principale voie métabolique du lopéramide, et est principalement médiée par le CYP3A4 et le CYP2C8. En raison de ce très fort effet de premier passage hépatique, les concentrations plasmatiques du médicament sous forme inchangée restent extrêmement faibles.

Élimination

La demi-vie plasmatique du lopéramide chez l'Homme est en moyenne de 11 heures, avec des variations allant de 9 à 14 heures. Le lopéramide sous forme inchangée et ses métabolites sont principalement excrétés dans les fèces.

Population pédiatrique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée dans la population pédiatrique. Cependant, on s'attend à ce que la pharmacocinétique et les interactions avec d'autres médicaments dans cette population de patients soient comparables à celles observées chez les patients adultes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité aiguë et chronique menées avec le lopéramide n'ont pas montré de toxicité spécifique. Les résultats des études in vivo et in vitro montrent que le lopéramide n'est pas génotoxique. Aucun potentiel cancérogène n'a été prouvé.

Dans les études de reproduction menées chez des rates gravides et allaitantes, de très fortes doses de lopéramide (40 mg/kg/j ? 20 fois la dose maximale pour l'usage humain [MHUL], en fonction de la surface corporelle [mg/m²]) ont entraîné une toxicité maternelle, une altération de la fertilité et une diminution de la survie fœtale. Des doses plus faibles sont sans effet sur la santé maternelle ou fœtale et n'affectent pas le développement péri et postnatal.

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

Croscarmellose sodique, aspartam (E951), stéarate de magnésium, mannitol, arôme fruits (contenant : gomme arabique [E414], sucre [saccharose], maltodextrine [pomme de terre], triacétine, propylène glycol), arôme banane (contenant maltodextrine de maïs).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament est disponible sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

Boîtes de 6, 10, 12, 20, 30, 60 ou 200 comprimés orodispersibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

arrow generiques

26 avenue tony garnier

69007 Lyon

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

- 34009 302 496 2 8 : 12 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

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.