

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Loperamide AB 2 mg comprimés orodispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé orodispersible contient 2 mg de chlorhydrate de lopéramide.

Excipients à effet notable :

Chaque comprimé orodispersible contient du saccharose et 5 mg d'aspartame.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible. Comprimés ronds, blancs à blanchâtre d'un diamètre de 7 mm.

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 dose initiale pour le traitement est de 4 mg de chlorhydrate de lopéramide suivi de 2 mg de chlorhydrate de lopéramide après chaque selle molle ultérieure.

Une dose quotidienne de 6 comprimés orodispersibles (équivalent 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 molle ultérieure, 2 mg de chlorhydrate de lopéramide.

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

Si la diarrhée persiste après deux jours de traitement par lopéramide AB, il est conseillé au patient de consulter un médecin. Si nécessaire, un diagnostic plus approfondi peut être envisagé.

Enfants de moins de 15 ans

Loperamide AB 2 mg comprimés orodispersibles ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 15 ans. D'autres médicaments sont disponibles pour cette population.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation de la dose n'est requise chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Étant 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 atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Bien qu'on ne dispose pas de données pharmacocinétiques chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, Loperamide AB doit être utilisé avec prudence chez ces patients en raison de la diminution du métabolisme de premier passage (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Par voie orale.

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

4.3 Contre-indications

- hypersensibilité à la substance active (le chlorhydrate de loperamide) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- enfants de moins de 15 ans
- situations dans lesquelles une inhibition du péristaltisme intestinal doit être évitée, en raison du risque éventuel de séquelles incluant un iléus, un mégacôlon et un mégacôlon toxique. L'administration du chlorhydrate de loperamide doit être arrêtée immédiatement en cas de constipation, de distension abdominale ou d'iléus.
- dysenterie aiguë, caractérisée par la présence d'une diarrhée associée à une forte fièvre et/ou du sang dans les selles
- diarrhée survenant pendant ou après l'utilisation d'antibiotiques (colite pseudomembraneuse [associée à l'administration d'antibiotiques])
- inflammation intestinale bactérienne provoquée par l'invasion de la paroi intestinale par des agents pathogènes (p. ex. Salmonella, Shigella et Campylobacter)
- exacerbation aiguë de la rectocolite hémorragique

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement de la diarrhée par le chlorhydrate de loperamide est uniquement symptomatique. Lorsqu'une étiologie sous-jacente peut être déterminée, la cause doit être traitée, dans la mesure du possible.

En présence de fièvre ou de sang dans les selles, l'utilisation de chlorhydrate de loperamide doit être reportée jusqu'à ce que l'on ait identifié le pathogène responsable.

La diarrhée peut entraîner des pertes importantes de liquides et d'électrolytes. Dès lors, la principale mesure thérapeutique à adopter en cas de diarrhée est le remplacement de liquides et d'électrolytes. Ceci est particulièrement important chez les enfants et les personnes âgées.

Le patient doit se réhydrater en buvant beaucoup, des boissons salées ou sucrées, pour compenser la perte de liquide due à la diarrhée (la consommation quotidienne moyenne en eau pour les adultes est de 2 litres). Le degré de réhydratation par solution de réhydratation orale ou intraveineuse doit être ajusté à l'intensité de la diarrhée, âge et caractéristiques du patient (maladies associées...). En cas de diarrhée aiguë, si aucune amélioration clinique n'est observée dans les 48 heures, il faut arrêter l'administration de chlorhydrate de loperamide et conseiller au patient de consulter son médecin.

Les patients atteints du SIDA et traités par le chlorhydrate de loperamide pour une diarrhée doivent arrêter le traitement dès les premiers signes de distension abdominale. Des cas isolés de constipation associée à un risque accru de mégacôlon toxique ont été signalés chez des patients atteints du SIDA traités par chlorhydrate de loperamide à la suite d'une colite infectieuse provoquée par des agents pathogènes tant viraux que bactériens.

Bien qu'on ne dispose pas de données pharmacocinétiques chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, le chlorhydrate de loperamide doit être utilisé avec prudence chez ces patients en raison de la diminution du métabolisme de premier passage. Les patients présentant une dysfonction hépatique doivent utiliser le loperamide avec prudence et être étroitement surveillés pour détecter tout signe de toxicité sur le SNC. Le chlorhydrate de loperamide doit être utilisé sous surveillance médicale chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Des effets cardiaques, y compris un allongement de l'intervalle QT et un élargissement du complexe QRS, ainsi que des torsades de pointes, ont été signalés en relation avec un surdosage. Certains de ces cas ont eu une issue fatale (voir rubrique 4.9). Le surdosage peut révéler un syndrome de Brugada préexistant. Les patients ne doivent pas dépasser la dose et/ou la durée de traitement recommandée

L'abus et le mésusage de loperamide pour la substitution aux opioïdes ont été rapportés chez des sujets présentant 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, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 5 mg d'aspartame par comprimé orodispersible. L'aspartame est une source de phénylalanine. Il 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 par l'organisme. Aucune donnée non clinique ou clinique n'est disponible pour évaluer l'utilisation de l'aspartame chez les nourrissons 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 révélé que le loperamide est un substrat de la glycoprotéine P. L'administration concomitante de loperamide (16 mg en dose unique) et de quinidine ou de ritonavir - tous deux inhibiteurs de la glycoprotéine P - a multiplié par un facteur 2 à 3 les concentrations plasmatiques du loperamide. On ignore dans quelle mesure cette interaction pharmacocinétique avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P est cliniquement significative lorsque le loperamide est utilisé aux doses recommandées.

L'administration concomitante de loperamide (dose unique de 4 mg) et d'itraconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a augmenté les concentrations plasmatiques de loperamide d'un facteur 3 à 4. Dans cette même étude, le gemfibrozil, un inhibiteur du CYP2C8, a environ doublé la concentration de loperamide. L'association d'itraconazole et de gemfibrozil a augmenté la concentration plasmatique maximale du loperamide d'un facteur 4 et l'exposition plasmatique totale d'un facteur 13. Ces augmentations n'ont pas été associées à des effets sur le système nerveux central (SNC), tels que mesurés par des tests psychomoteurs (à savoir, somnolence subjective et test de substitution des symboles de chiffre).

L'administration concomitante de loperamide (16 mg en dose unique) et de kétoconazole (un inhibiteur du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine), a multiplié par 5 les concentrations plasmatiques du loperamide. Cette élévation n'a pas été associée à une augmentation des effets pharmacodynamiques, mesurés par pupillométrie.

Le traitement concomitant par la desmopressine orale a triplé les concentrations plasmatiques de desmopressine, vraisemblablement sous l'effet d'un ralentissement de la motilité gastro-intestinale.

On s'attend à ce que les médicaments dotés de propriétés pharmacologiques comparables renforcent l'effet du loperamide et à ce que les médicaments accélérant le transit gastro-intestinal atténuent son effet.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Bien qu'il n'y ait aucune preuve que le chlorhydrate de loperamide ait des propriétés tératogènes ou embryotoxiques, les avantages thérapeutiques doivent être mis en balance avec les risques potentiels avant d'administrer du chlorhydrate de loperamide pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre.

Allaitement

Le chlorhydrate de loperamide est excrété en petites quantités dans le lait maternel. L'utilisation du chlorhydrate de loperamide n'est donc pas recommandée pendant l'allaitement. Les femmes qui allaitent des nourrissons sont donc invitées à consulter leur médecin afin de recevoir un traitement approprié.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur les effets du chlorhydrate de loperamide sur la fertilité chez l'homme. Les études chez l'animal à des doses thérapeutiques n'indiquent pas d'effet du chlorhydrate de loperamide sur la fertilité.

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

Une fatigue, des étourdissements ou une somnolence peuvent survenir dans le contexte de syndromes diarrhéiques traités par le chlorhydrate de loperamide. Il est donc conseillé d'être prudent lors de la conduite de véhicules 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Enfants âgés de ≥ 12 ans et adultes

La sécurité du chlorhydrate de loperamide a été évaluée chez 3 076 adultes et enfants âgés de 12 ans et plus ayant participé à 31 essais cliniques contrôlés et non contrôlés évaluant le chlorhydrate de loperamide dans le traitement de la diarrhée. Parmi ces essais, 26 portaient sur la diarrhée aiguë ($n = 2\ 755$).

Les effets indésirables les plus souvent signalés (c.à.d. avec une incidence $\geq 1\%$) lors des essais cliniques avec le chlorhydrate de loperamide en cas de diarrhée aiguë étaient: constipation (2,7%), flatulence (1,7%), céphalées (1,2%) et nausées (1,1%). Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables médicamenteux signalés dans le cadre des essais cliniques ou après la mise sur le marché.

Classe de systèmes d'organes		Indication	
	Diarrhée aiguë (n = 2755)		Diarrhée aiguë et chronique suivant l'expérience post- marketing
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
Étourdissements	Peu fréquent		Fréquent
Somnolence ^a			Peu fréquent
Perte de connaissance ^a , Stupeur ^a , Altération de la conscience ^a , Hypertonie ^a , Troubles de la coordination ^a			Rare
Affections oculaires			
Miosis ^a			Rare
Affections gastro-intestinales			
Constipation, Nausées, Flatulence	Fréquent		Fréquent
Douleurs 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 mégacôlon toxique ^b), Glossodynie ^a			Rare
Distension abdominale	Rare		Rare
Pancréatite aigue			Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Eruption cutanée	Peu fréquent		Peu fréquent
Éruption bulleuse ^a ((y compris syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et érythème polymorphe), Angio-œdème ^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 repose sur les rapports postérieurs à la mise sur le marché concernant le chlorhydrate de loperamide. Étant donné que le processus de définition des effets indésirables médicamenteux (EIM) postérieurs à la mise sur le marché n'a pas fait de distinction entre les indications chronique et aiguë ni entre les adultes et les enfants, la fréquence est estimée sur la base de l'ensemble des essais cliniques portant sur le chlorhydrate de loperamide (indication aiguë et chronique), en ce compris les essais cliniques menés chez les enfants de ≤12 ans (n = 3 683).

^b Voir rubrique 4.4.

Dans le cas d'effets indésirables observés dans les études cliniques sans mention de données de fréquence, l'effet indésirable en question n'a soit pas été observé, soit n'a pas été considéré comme un effet secondaire pour cette indication

Population pédiatrique

La sécurité du chlorhydrate de loperamide a été évaluée chez 607 patients âgés de 10 jours à 13 ans, ayant participé à 13 essais cliniques contrôlés et non contrôlés évaluant le chlorhydrate de loperamide dans le traitement de la diarrhée aiguë. En général, le profil des EIM observé dans cette population de patients était comparable à celui constaté dans les essais cliniques évaluant le chlorhydrate de loperamide chez des adultes et des enfants âgés de 12 ans et plus.

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

Remarque

Une grande partie des effets indésirables rapportés durant les essais cliniques et après le début du traitement par chlorhydrate de loperamide consistent en symptômes diarrhéiques sous-jacents (douleur et gêne abdominales, nausées, vomissements, somnolence, fatigue, étourdissements, constipation et flatulences). Ces symptômes sont souvent difficiles à distinguer des effets indésirables du médicament. Immédiatement après la prise des

comprimés orodispersibles de chlorhydrate de lopéramide, une sensation temporaire de brûlure ou de picotements au niveau de 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES; Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

En cas de surdosage (y compris en cas de surdosage relatif secondaire à une insuffisance hépatique), une dépression du SNC (stupeur, troubles de la coordination, somnolence, myosis, hypertonie musculaire et dépression respiratoire), une constipation, un iléus et une rétention urinaire peuvent se produire. Les enfants peuvent être plus sensibles que les adultes aux effets sur le SNC, car la barrière hémato-encéphalique ne fonctionne pas encore de manière adéquate dans cette population.

Des événements 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 des personnes ayant ingéré des doses excessives de chlorhydrate de lopéramide (voir rubrique 4.4). Des cas fatals ont également été signalés. Le surdosage peut révéler un syndrome de Brugada préexistant.

Traitement

En cas de surdosage, une surveillance ECG doit être mise en place afin de détecter tout allongement de l'intervalle QT. Si des symptômes sur le SNC sont observés à la suite du surdosage, de la naloxone (antagoniste des opioïdes) peut être administrée comme antidote. Comme la durée d'action du lopéramide est plus longue que celle de la naloxone (1 à 3 heures), l'administration répétée de naloxone peut être indiquée. Par conséquent, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite pendant au moins 48 heures afin de détecter toute (récidive de) dépression éventuelle du SNC. Chez l'enfant, 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, agents anti-inflammatoires/anti-infectieux intestinaux, freinateurs du transit intestinal, Code ATC: A07 DA03.

Le lopéramide se lie avec une haute affinité au récepteur μ aux opioïdes dans la paroi intestinale. Sur ces récepteurs, le lopéramide agit comme un agoniste, qui peut être déplacé par l'antagoniste naloxone. Le lopéramide inhibe la libération de l'acétylcholine et de certaines prostaglandines dans la paroi intestinale, réduit le péristaltisme propulsif, prolonge le temps de transit intestinal et augmente la capacité de la paroi intestinale à absorber des liquides. D'autres mécanismes ne reposant pas sur l'activation des récepteurs aux opioïdes, pourraient aussi jouer un rôle.

Le lopéramide ne traverse quasi pas la barrière hémato-encéphalique. Le seuil de l'activité centrale est situé bien au-dessus de la dose qui exerce un effet maximal contre la diarrhée. Le lopéramide augmente le tonus du sphincter anal, ce qui contribue à réduire l'incontinence fécale et l'impériosité fécale après une chirurgie anorectale.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le lopéramide est essentiellement absorbé par la paroi intestinale mais du fait d'un métabolisme important de premier passage, la biodisponibilité systémique est seulement d'environ 0,3 %.

Distribution

Les études de distribution menées chez le rat ont montré que le loperamide possède une forte affinité pour la paroi intestinale, où il se lie de préférence aux récepteurs situés dans la couche musculaire longitudinale. La liaison du loperamide aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, est d'environ 95 %. Des données non cliniques ont révélé que le loperamide est un substrat de la glycoprotéine P.

Biotransformation

Chez l'humain, le loperamide est quasi complètement extrait et métabolisé par le foie, où il est conjugué puis excrété avec la bile. La N-déméthylation oxydative est la principale voie métabolique du loperamide, dépendant principalement du CYP3A4 et du CYP2C8. En raison de son effet de premier passage très important, les concentrations plasmatiques du médicament inchangé restent extrêmement faibles.

Elimination

La demi-vie plasmatique du loperamide chez l'être humain est comprise entre 9 et 14 heures, avec une moyenne d'environ 11 heures. L'excrétion du loperamide inchangé et de ses métabolites s'effectue principalement via les fèces.

Population pédiatrique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée dans la population pédiatrique. Toutefois, la pharmacocinétique et les interactions avec d'autres médicaments observées dans cette population de patients devraient être similaires à celles observées chez les patients adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études évaluant le loperamide en administration aiguë et chronique n'ont mis en évidence aucune toxicité spécifique. Les résultats des études réalisées *in vivo* et *in vitro* ont indiqué que le loperamide n'est pas génotoxique. Aucun potentiel carcinogène n'a été démontré.

Dans des études de reproduction menées sur des rates gravides et allaitantes, lors de l'administration de doses très élevées (40 mg/kg/jour - soit 20 fois la dose maximale pour l'usage humain (MHUL [Maximum Human Use Level])), sur la base d'une comparaison de doses selon la surface corporelle (mg/m²), le loperamide a entraîné une toxicité maternelle, une diminution de la fertilité et une diminution de la survie des fœtus. Des doses plus faibles n'ont pas eu d'effets sur la santé maternelle ou fœtale et n'ont pas influencé le développement péri- et post-natal.

Des études non cliniques *in vitro* et *in vivo* menées avec le loperamide n'indiquent aucun effet significatif sur l'électrophysiologie cardiaque à des concentrations correspondantes à la marge thérapeutique ainsi que pour d'importants multiples de cette marge (jusqu'à 47 fois). Cependant, à des concentrations extrêmement élevées entraînant un surdosage (voir rubrique 4.4), le loperamide 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

Aspartame E951

Stéarate de magnésium

Mannitol

Arôme fruit (contient : gomme d'acacia E414, sucre (saccharose), maltodextrine (pommes de terre), triacétine, propylène glycol), arôme banane (contient : maltodextrine (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

Les comprimés orodispersibles sont emballés dans des blisters en PVC/PVdC/Alu.
Présentations 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 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

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE598613

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

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2022

Date d'approbation: 04/2022.