

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Loperamide AB 2 mg gélules

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 2 mg de chlorhydrate de

lopéramide Excipients à effet notoire :

Chaque gélule contient 144,6 mg de lactose

monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir

rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Capuchon opaque blanc / Corps blanc opaque, gélules en gélatine de taille «4», avec «2» sur le capuchon et «L» sur le corps à l'encre noire, rempli de poudre blanche à blanc cassé.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

*Adultes et enfants de plus de 12 ans:*

Deux capsules à prendre au départ, suivies d'une capsule après chaque mouvement lâche, jusqu'à un maximum de six capsules par 24 heures.

*Enfants de moins de 12 ans*

Non recommandé

##### Sujets âgés

Aucune adaptation de la dose n'est exigée chez les personnes âgées.

##### Diminution de la fonction rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients dont la fonction rénale est diminuée.

#### Diminution de la fonction hépatique

Bien qu'on ne dispose pas de données pharmacocinétiques relatives aux patients souffrant d'une

insuffisance hépatique, Loperamide AB doit être utilisé avec précaution chez ces patients du fait de la diminution du métabolisme de premier passage (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

#### Méthode

d'administration Voie orale.

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant plus de 2 jours sans avis médical et surveillance.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Le lopéramide ne doit pas être utilisé comme traitement primaire:

- Chez les enfants de moins de 12 ans.
- Chez les patients atteints de colite ulcéreuse aiguë.
- Chez les patients atteints d'entéocolite bactérienne causée par des organismes envahissants, y compris Salmonella, Shigella et Campylobacter.
- Chez les patients atteints de colite pseudomembraneuse associée à l'utilisation d'antibiotiques à large spectre.
- Dans la dysenterie aiguë, caractérisée par du sang dans les selles et une forte fièvre
- Lorsque l'inhibition du péristaltisme gastro-intestinal doit être évitée, comme dans le cas de subileus, mégacôlon, mégacôlon toxique et certaines intoxications..

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le traitement de la diarrhée par le lopéramide est seulement symptomatique. Chaque fois qu'une étiologie sous-jacente peut être déterminée, un traitement spécifique doit être administré lorsque cela est approprié.

Chez les patients souffrant de diarrhée, en particulier chez les jeunes enfants et les personnes âgées, des déplétions liquidiennes et électrolytiques peuvent survenir. L'administration d'une thérapie de remplacement des liquides et électrolytes (SRO) appropriée est alors la mesure la plus importante. Une bouche sèche peut aussi être un signe de déshydratation. En cas de déshydratation, un enfant peut devenir étourdi et commencer à vomir. Ensuite, l'administration de fluides appropriés et la thérapie de remplacement des électrolytes (SRO) est la mesure la plus importante.

Si aucune amélioration clinique n'est observée dans les cas de diarrhée aiguë dans les 48 heures, le traitement par lopéramide doit être arrêté et le patient doit être invité à consulter

son médecin.

Dès que les selles deviennent plus fermes ou dès qu'il n'y a plus de selles pendant plus de 12 heures, la prise de lopéramide doit être interrompue.

Le traitement par le chlorhydrate de lopéramide doit être interrompu immédiatement en cas de constipation, de distension abdominale ou de sous-iléus.

Lorsque la dose recommandée est dépassée, le risque de développer un iléus est augmenté. Étant donné que la diarrhée persistante peut être un indicateur de conditions potentiellement plus graves, le chlorhydrate de lopéramide ne doit pas être utilisé pendant des périodes prolongées jusqu'à ce que la cause sous-jacente de la diarrhée ait été étudiée.

Bien qu'aucune donnée pharmacocinétique ne soit disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, ce médicament doit être utilisé avec précaution chez ces patients en raison d'un métabolisme de premier passage réduit, car il peut entraîner une surdose relative entraînant une toxicité du SNC. Le chlorhydrate de lopéramide doit être utilisé sous surveillance médicale chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique sévère.

Les patients atteints du SIDA traités par du chlorhydrate de lopéramide pour la diarrhée doivent avoir un traitement arrêté dès les premiers signes de distension abdominale. Des cas isolés de mégacôlon toxique ont été rapportés chez des patients atteints de SIDA atteints de colite infectieuse à la fois par des pathogènes viraux et bactériens traités par le chlorhydrate de lopéramide. Étant donné que le lopéramide n'est pas excrété dans l'urine, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Le chlorhydrate de lopéramide ne doit pas être utilisé dans les cas de diarrhée chronique nécessitant un suivi médical.

Des événements cardiaques incluant une prolongation de l'intervalle QT et du complexe QRS, ainsi que des torsades de pointes ont été rapportés en association avec un surdosage. Une surdose peut démasquer le syndrome de Brugada existant. Certains cas ont eu une issue fatale (voir la section 4.9). Les patients ne doivent pas dépasser la dose recommandée et / ou la durée de traitement recommandée.

#### Informations sur l'excipient:

Loperamide AB contient du lactose monohydraté. 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 révélé que le lopéramide est un substrat de la glycoprotéine P. L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) avec de la quinidine ou du ritonavir, lesquels sont deux inhibiteurs de la glycoprotéine P, a donné lieu à des concentrations plasmatiques de lopéramide de 2 à 3 fois plus élevées. On ignore dans quelle mesure cette interaction pharmacocinétique avec des 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) avec l'itraconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a augmenté la concentration plasmatique de lopéramide de 3 à 4 fois. Dans cette même étude, le gemfibrozil, un inhibiteur du CYP2C8, a augmenté la concentration de lopéramide d'environ 2 fois. L'association d'itraconazole et de gemfibrozil a augmenté la concentration plasmatique maximale du lopéramide de 4 fois et l'exposition plasmatique totale de 13 fois. Ces augmentations n'ont pas été accompagnées d'effets sur le système nerveux central (SNC), tels que mesurés par des tests psychomoteurs (p. ex. une somnolence subjective et le test de substitution chiffre-symbole).

L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) avec le kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a augmenté la concentration plasmatique de lopéramide de 5 fois. Cette augmentation n'allait pas de pair avec un renforcement des effets pharmacodynamiques tels que mesurés par pupillométrie.

Le traitement concomitant avec la desmopressine orale a augmenté la concentration plasmatique de la desmopressine de 3 fois, probablement à cause du ralentissement de la motilité gastro-intestinale.

On s'attend à ce que les médicaments présentant des propriétés pharmacologiques comparables puissent renforcer l'effet du lopéramide et que les médicaments accélérant le transit gastro-intestinal puissent atténuer son effet.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Une quantité limitée de données provenant de l'utilisation de loperamide chez les femmes enceintes est disponible. Dans l'une des deux études épidémiologiques, l'utilisation du lopéramide au début de la grossesse suggérait un risque accru modéré possible d'hypospadias, mais un risque accru de malformations majeures n'a pas pu être identifié. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). L'innocuité chez la femme enceinte n'a pas été établie, bien qu'aucune étude n'ait démontré que le lopéramide possède des propriétés tératogènes ou embryotoxiques.

Si possible, l'utilisation du lopéramide doit être évitée pendant le premier trimestre de la grossesse, cependant, il peut être utilisé pendant les deuxième et troisième trimestres de

la grossesse.

#### Allaitement maternel

De petites quantités de lopéramide peuvent apparaître dans le lait maternel humain. Par conséquent, ce médicament n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Les femmes qui sont enceintes ou qui allaitent doivent être invitées à consulter leur médecin pour un traitement approprié.

#### Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles sur les effets du chlorhydrate de lopéramide sur la fertilité chez l'homme. Les résultats des études animales n'indiquent aucun effet du chlorhydrate de lopéramide sur la fertilité à des doses thérapeutiques.

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

Le chlorhydrate de lopéramide a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une perte de conscience, un niveau de conscience dépressif, de la fatigue, des étourdissements ou une somnolence peuvent survenir lorsque la diarrhée est traitée par le chlorhydrate de lopéramide.

Par conséquent, il est conseillé de faire preuve de prudence lors de la conduite ou de l'utilisation de machines. (Voir rubrique 4.8 Effets indésirables)..

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Adultes et enfants à partir de 12 ans

La sécurité du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée auprès de 2755 adultes et enfants à partir de 12 ans ayant participé à 26 essais cliniques contrôlés et non contrôlés, lors desquels le chlorhydrate de lopéramide a été utilisé pour le traitement de la diarrhée.

Les effets indésirables les plus souvent signalés (avec une incidence  $\geq 1\%$ ) lors des essais cliniques avec le chlorhydrate de lopéramide en cas de diarrhée aiguë étaient: constipation (2,7 %), flatulence (1,7 %), céphalées (1,2 %) et nausées (1,1 %).

Le tableau 1 montre les effets indésirables signalés lors de l'utilisation du chlorhydrate de lopéramide pendant les essais cliniques (diarrhée aiguë) ou pendant l'expérience acquise après la commercialisation.

Les catégories de fréquence utilisées dans le tableau ci-dessous ont été déterminées selon la convention suivante: 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 ( $< 1/10\ 000$ ) et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1:Fréquence des effets indésirables

Classes de	Indication
------------	------------

ystème ane	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminée
Affections du système immunitaire			Réaction d'hypersensibilité <sup>a</sup> , Réaction anaphylactique (incluant choc anaphylactique) <sup>a</sup> , Réaction anaphylactoïde <sup>a</sup>	
Affections du système nerveux	Céphalées Sensations vertigineuses	Somnolence <sup>a</sup>	Perte de conscience <sup>a</sup> , Stupeur <sup>a</sup> , Diminution du niveau de conscience <sup>a</sup> , Hypertonie <sup>a</sup> , Troubles de la coordination <sup>a</sup>	
Affections oculaires			Myosis <sup>a</sup>	
Affections gastro-intestinales	Constipation, nausées, flatulences	Douleurs abdominales, gêne abdominale, sècheresse buccale Douleur abdominale haute, vomissements Dyspepsie <sup>a</sup>	Iléus <sup>a</sup> (y compris iléus paralytique), Mégacôlon <sup>a</sup> (y compris colectasie <sup>b</sup> ), Glossodynie, Distension abdominale	Pancréatite aiguë
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash	Eruption bulleuse <sup>a</sup> (incluant syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique et érythème multiforme), œdème de Quincke <sup>a</sup> , Urticair <sup>a</sup> , Prurit <sup>a</sup>	
Affections du rein et des voies urinaires			Rétention urinaire <sup>a</sup>	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Fatigue <sup>a</sup>	

a: L'inclusion de ce terme est basée sur les rapports post-commercialisation de l'hydrochlorure de lopéramide. Comme le processus de détermination des effets indésirables post-commercialisation ne faisait pas de distinction entre les indications chroniques et aiguës, ni chez l'adulte et l'enfant, la fréquence est estimée pour tous les essais cliniques portant sur l'hydrochlorure de lopéramide (aigu et

chronique), y compris des essais chez l'enfant de moins de 12 ans (N = 3683).  
b: Voir la section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions spéciales d'utilisation.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée auprès de 607 patients âgés de 10 jours à 13 ans qui ont participé à 13 essais cliniques contrôlés ou non contrôlés lors desquels le chlorhydrate de lopéramide a été utilisé pour le traitement de la diarrhée aiguë. En général, le profil d'effets indésirables dans cette population de patients était comparable à celui qui a été constaté dans des essais cliniques avec du chlorhydrate de lopéramide chez des adultes et des enfants à partir de 12 ans.

#### 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, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou  
Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)  
e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

### **4.9 Surdosage**

#### Symptômes

Après l'ingestion d'un surdosage, des plaintes gastro-intestinales peuvent survenir, consistant en des nausées et des vomissements, des douleurs abdominales et des crampes abdominales ainsi qu'une bouche sèche.

En cas de surdosage (également de surdosage relatif par suite d'une insuffisance hépatique), une dépression du système nerveux central (stupeur, troubles de la coordination, somnolence, myosis, hypertonie musculaire et dépression respiratoire), une rétention urinaire et un iléus peuvent se produire. Les enfants peuvent être plus sensibles aux effets sur le SNC que les adultes.

Des effets cardiaques, tels qu'une prolongation de l'intervalle QT et 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 lopéramide (voir rubrique 4.4). Des cas d'issue fatale ont également été rapportés. Une surdose peut démasquer le syndrome de Brugada existant.

#### Traitement

En cas de surdosage, une surveillance ECG pour l'allongement de l'intervalle QT doit être initiée. En cas de symptômes de surdosage, de la naloxone peut être donnée comme antidote. Si aucun effet ne se produit dans les 10 minutes, une autre cause doit également être envisagée. Comme la durée d'action du lopéramide est plus longue que celle de la naloxone (1 à 3 heures), il peut être nécessaire d'administrer la naloxone à plusieurs reprises. Par conséquent, il faut suivre le patient de près pendant au moins 48 heures,

afin de détecter toute dépression éventuelle du système nerveux central.  
Pour 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. En cas de dépression respiratoire, ventiler si nécessaire. Les autres symptômes doivent être traités comme tels par une méthode appropriée.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique:  
Antipropulsifs code ATC: A07DA03

Le chlorhydrate de lopéramide se lie au récepteur des opiacés dans la paroi intestinale. Par conséquent, il inhibe la libération d'acétylcholine et de prostaglandines, réduisant ainsi le péristaltisme propulsif et augmentant le temps de transit intestinal. Le lopéramide augmente l'absorption de l'eau et des électrolytes, en particulier dans l'iléon. Cela se fait en augmentant le co-transport de NaCl ou directement en bloquant la sécrétion dépendante du calcium. Peut également réduire les sécrétions gastro- intestinales, entraînant une amélioration des symptômes de la diarrhée.

Le lopéramide augmente le tonus du sphincter anal, qui aide à réduire l'incontinence fécale et l'urgence. L'apparition d'un effet antidiarrhéique s'est produite une heure après la prise d'une dose de 4 mg de lopéramide.

Dans un essai clinique randomisé en double aveugle chez 56 patients atteints de diarrhée aiguë recevant du lopéramide, un début d'action anti-diarrhéique a été observé dans l'heure suivant une dose unique de 4 mg. Des comparaisons cliniques avec d'autres médicaments antidiarrhéiques ont confirmé ce début d'action exceptionnellement rapide du lopéramide.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption

Le chlorhydrate de lopéramide est bien absorbé par l'intestin mais en raison d'un métabolisme de premier passage important, la biodisponibilité systémique n'est que d'environ 0,3 %..

#### Distribution

Des études sur la distribution chez les rats montrent une forte affinité pour la paroi intestinale avec une préférence pour la liaison aux récepteurs dans la couche musculaire longitudinale. La liaison aux protéines plasmatiques du lopéramide est d'environ 95 %, principalement à l'albumine. Des données non cliniques ont montré que le lopéramide est un substrat de glycoprotéine P.

### Biotransformation

Le lopéramide est presque complètement extrait et métabolisé par le foie où il est conjugué et excrété par la bile. La N-déméthylation oxydative est la principale voie métabolique du lopéramide et est médiée principalement par le CYP3A4 et le CYP2C8. En raison de sa forte affinité pour la paroi intestinale et de son métabolisme de premier passage élevé, très peu de chlorhydrate de lopéramide atteint la circulation systémique.

### Élimination

La demi-vie du chlorhydrate de lopéramide chez l'homme est d'environ 11 heures avec une plage de 9 à 14 heures. L'excrétion se fait principalement par 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 similaires à celles des patients adultes.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études aiguës et chroniques sur le lopéramide n'ont montré aucune toxicité spécifique.

Le lopéramide n'a eu aucun effet sur la fertilité chez les rats mâles lorsqu'il a été administré par voie orale avant l'accouplement à des doses allant jusqu'à environ 40 mg / kg. Aucune grossesse n'est survenue chez les femelles recevant environ 40 mg / kg. Des doses plus faibles (environ 10 et 2,5 mg / kg) n'ont pas affecté la fertilité féminine. Chez les lapins, aucune différence dans le taux de grossesse n'a été observée lorsque les femelles ont reçu des doses orales allant jusqu'à 40 mg / kg.

Aucune malformation de la progéniture n'a été observée chez les rats et les lapins recevant jusqu'à 40 mg / kg. Le lopéramide n'a montré aucun potentiel génotoxique.

Dans une étude de cancérogénicité de 18 mois chez le rat, avec des doses jusqu'à 100 fois supérieures à la dose humaine maximale, aucun signe de carcinogénèse n'a été trouvé.

Les effets précliniques n'ont été observés qu'à des expositions qui dépassent l'exposition humaine maximale de manière significative, ce qui suggère une pertinence clinique mineure.

L'évaluation non clinique *in vitro* et *in vivo* du lopéramide n'indique pas d'effets électrophysiologiques cardiaques significatifs dans sa gamme de concentration thérapeutiquement pertinente et à des multiples significatifs de cette plage (jusqu'à 47

fois). Cependant, à des concentrations extrêmement élevées associées à des surdoses (voir rubrique 4.4), le loperamide a des actions électrophysiologiques cardiaques consistant en une inhibition du potassium (hERG) et des courants sodiques, et des arythmies.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la capsule:

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Talc (E553b)

Stéarate de magnésium (E470b)

#### Enveloppe de la capsule :

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine (E441)

#### Encre d'impression:

Gomme-laque (E904)

Oxyde de fer noir (E172)

### **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.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Loperamide AB 2 mg gélules sont disponibles en plaquettes transparentes en PVC / Aluminium.

#### **Tailles :**

Plaquettes de 6, 10, 12, 20, 30, 60 ou 200 gélules.

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 aux exigences locales.

**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**

Loperamide AB 2 mg gélules            BE532826

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

Date de première autorisation: 06/06/2018

**10. DATE DE MISE A JOUR / D'APPROBATION DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte : 09/2022

Date d'approbation du texte: 07/2023.