

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Loperamide Grindeks 2 mg gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 2 mg de chlorhydrate de lopéramide.

Excipient à effet notoire : Chaque gélule contient 95 mg de lactose (sous la forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Gélule en gélatine de taille 3 (environ 16 mm x 6 mm), avec un corps rose et une coiffe vert foncé, contenant une poudre blanche.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pour le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose initiale est de 2 gélules (4 mg) suivies de 1 gélule (2 mg) après chaque selle molle suivante. La dose journalière totale ne doit pas dépasser 6 gélules (12 mg).

Adolescents âgés de plus de 12 ans

La dose initiale est de 2 gélules (4 mg) suivies de 1 gélule (2 mg) après chaque selle molle suivante. La dose journalière totale en doit pas dépasser 4 gélules (8 mg).

Enfants âgés de moins de 12 ans

Il existe des données limitées sur l'utilisation chez les enfants âgés de moins de 12 ans (voir rubrique 4.8).

Pour les enfants âgés de 2 à 12 ans, d'autres médicaments à base de lopéramide, sous une forme pharmaceutique différente (p. ex. solution orale) et moins dosée, peuvent être plus appropriés. Pour les enfants âgés de moins de 2 ans, voir rubrique 4.3.

La durée maximale du traitement est de 48 heures.

Patients âgés

Aucun ajustement de la dose n'est requis pour les patients âgés.

Altération de la fonction rénale

Aucun ajustement de la dose n'est requis pour les patients dont la fonction rénale est altérée.

Insuffisance hépatique

Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients dont la fonction hépatique est altérée, le chlorhydrate de loperamide 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

Voir orale.

Loperamide Grindeks gélules doit être avalé entier, avec du liquide. Les gélules ne doivent pas être mâchées, car elles ont un goût amer. Les gélules peuvent être prises à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Le chlorhydrate de loperamide ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans.
- Le chlorhydrate de loperamide ne doit pas être utilisé en première intention :
 - chez les patients qui présentent une dysenterie aiguë avec une fièvre élevée et du sang dans les selles
 - chez les patients qui souffrent de rectocolite hémorragique aiguë
 - chez les patients ayant une colite pseudomembraneuse associée à l'utilisation d'antibiotiques à large spectre
 - chez les patients qui présentent une entérocolite bactérienne due à des organismes invasifs tels que *Salmonella*, *Shigella* et *Campylobacter*.

Le chlorhydrate de loperamide ne doit pas être utilisé lorsque l'inhibition du péristaltisme peut être dangereuse (p. ex. subiléus, mégacolon, mégacolon toxique, etc.). Le chlorhydrate de loperamide doit être rapidement arrêté si une constipation, une distension abdominale ou un iléus apparaît.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients doivent être avertis qu'il est nécessaire de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des selles formées et inhabituellement dures ou s'ils cessent de ressentir l'évacuation de leurs selles pendant leur traitement par ce médicament.

Le traitement ne remplace pas un traitement antibactérien en cas de diarrhée infectieuse.

Il doit être conseillé aux patients d'arrêter leur traitement et de consulter leur médecin en cas de diarrhée aiguë ne présentant pas d'amélioration clinique dans les 48 heures.

Le traitement de la diarrhée par chlorhydrate de loperamide est uniquement symptomatique. Lorsqu'une étiologie sous-jacente peut être déterminée, un traitement spécifique doit être donné si nécessaire. La priorité en cas de diarrhée aiguë est de prévenir ou d'inverser la déplétion hydrique et électrolytique. En cas de déshydratation, l'administration d'un traitement de substitution hydrique et électrolytique constitue alors la mesure la plus importante. Ceci est particulièrement important chez les jeunes enfants, chez les patients fragiles et âgés atteints de diarrhée aiguë. En cas de déshydratation, un patient peut présenter des étourdissements et se mettre à vomir. La sécheresse buccale peut également être un signe de déshydratation.

Les patients atteints du SIDA et traités par ce médicament doivent arrêter le traitement dès les premiers signes de distension abdominale. Des cas isolés de mégacolon toxique ont été rapportés chez des patients atteints du SIDA ayant une colite infectieuse bactérienne et virale et traités par le chlorhydrate de loperamide.

Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients dont la fonction hépatique est altérée, le chlorhydrate de loperamide doit être utilisé avec prudence chez ces patients en raison de la diminution du métabolisme de premier passage.

Ce médicament doit être utilisé avec grande prudence par les patients dont la fonction hépatique est altérée, car un surdosage relatif peut conduire à une toxicité au niveau du SNC.

Des événements cardiaques incluant un allongement de l'intervalle QT et du complexe QRS ainsi que des *torsades de pointes* ont été rapportés en association avec des surdosages. Certains de ces cas ont eu une issue fatale (voir rubrique 4.9). Un surdosage peut révéler un syndrome de Brugada existant. Les patients ne doivent pas dépasser la dose et/ou la durée de traitement recommandées.

Excipients

Les patients doivent être informés que chaque gélule de Loperamide Grindeks contient 95 mg de 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

Les données non cliniques ont montré que le chlorhydrate de loperamide est un substrat de la glycoprotéine P. L'administration concomitante de loperamide (dose unique de 16 mg) avec la quinidine ou le ritonavir (inhibiteurs de la glycoprotéine P) a multiplié par deux à trois les concentrations plasmatiques du loperamide. On ignore quelle est la pertinence clinique de cette interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P lorsque le loperamide est administré aux doses recommandées (2 à 16 mg par jour).

L'administration concomitante de loperamide (dose unique de 4 mg) et d'itraconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a multiplié par trois à quatre les concentrations plasmatiques du loperamide. Dans la même étude, un inhibiteur du CYP2C8, le gemfibrozil, a multiplié par deux la concentration de loperamide. L'association de l'itraconazole et du gemfibrozil a multiplié par quatre les concentrations plasmatiques maximales du loperamide et par treize l'exposition plasmatique totale. Ces augmentations n'étaient pas associées à des effets sur le système nerveux central lors de tests psychomoteurs (tels que le test de la somnolence subjective et le test de substitution de codes).

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

Le traitement concomitant par desmopressine orale a multiplié par trois les concentrations plasmatiques de desmopressine, vraisemblablement en raison du ralentissement de la motilité gastro-intestinale.

On s'attend à ce que les médicaments ayant des propriétés pharmacologiques similaires puissent potentialiser les effets du chlorhydrate de loperamide et que les médicaments qui accélèrent le transit gastro-intestinal puissent diminuer ses effets.

Le loperamide peut interagir avec le saquinavir, le millepertuis et la valériane.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du chlorhydrate de loperamide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directes ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du chlorhydrate de loperamide pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre.

Allaitement

De petites quantités de loperamide peuvent être sécrétées dans le lait maternel. De ce fait, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Les femmes qui sont enceintes ou qui allaitent doivent consulter leur médecin quant à l'utilisation de ce médicament.

Fertilité

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

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

Loperamide Grindeks a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue, des étourdissements ou de la somnolence peuvent se produire lorsque la diarrhée est traitée par chlorhydrate de loperamide. La prudence est donc recommandée lors de la conduite de véhicules ou de la réalisation de travaux potentiellement dangereux.

4.8 Effets indésirables

Adultes et adolescents âgés ≥ 12 ans

La sécurité du chlorhydrate de loperamide a été évaluée auprès d'un total de 3076 patients adultes et adolescents âgés ≥ 12 ans qui ont participé à 31 essais cliniques contrôlés et non contrôlés sur le traitement de la diarrhée.

Parmi ces patients, 2755 ont été traités pour une diarrhée aiguë dans 26 études et 321 ont été traités pour une diarrhée chronique dans 5 études.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence ≥ 1 %) dans les essais cliniques avec le chlorhydrate de loperamide 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 %). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence ≥ 1 %) dans les essais cliniques avec le chlorhydrate de loperamide dans la diarrhée chronique ont été : les flatulences (2,8 %), la constipation (2,2 %), les nausées (1,2 %) et les étourdissements (1,2 %).

Les catégories de fréquence utilisent la convention suivante : 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).

Tableau 1 Effets indésirables rapportés lors de l'utilisation du chlorhydrate de loperamide pendant les essais cliniques menés chez les adultes et les enfants à partir de 12 ans ou lors de l'expérience post-marketing

Classe de système d'organes	Indication	
	Diarrhée aiguë (N=2755)	Expérience post-marketing – Diarrhée aiguë et chronique
Affections du système immunitaire		
Réaction d'hypersensibilité*		Rare
Réaction anaphylactique (y compris choc anaphylactique)*		Rare
Réactions anaphylactoïde*		Rare
Affections du système nerveux		
Mal de tête	Fréquent	
Étourdissements	Peu fréquent	
Somnolence*		Peu fréquent

Classe de système d'organes	Indication	
	Diarrhée aiguë (N=2755)	Expérience post-marketing – Diarrhée aiguë et chronique
Perte de conscience*		Rare
Stupeur*		Rare
Diminution du niveau de conscience*		Rare
Hypertonie*		Rare
Difficultés de coordination*		Rare
Affections oculaires		
Myosis*		Rare
Affections gastro-intestinales		
Pancréatite aiguë		Fréquence indéterminée
Constipation, nausées, flatulences	Fréquent	
Douleurs abdominales, gêne abdominale, sècheresse buccale	Peu fréquent	
Douleurs abdominales hautes, vomissements	Peu fréquent	
Dyspepsie		
Ballonnements	Rare	
Iléus* (y compris iléus paralytique)		Rare
Mégacôlon* (y compris mégacôlon toxique)		Rare
Glossalgie*		Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	Peu fréquent	
Éruption bulleuse* (y compris syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et érythème polymorphe)		Rare
Angio-œdème*		Rare
Urticair*		Rare
Prurit*		Rare
Affections du rein et des voies urinaires		
Rétention urinaire*		Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue*		Rare

* Symptômes rapportés dans le cadre de l'expérience post-marketing. Étant donné que les rapports issus de l'expérience post-marketing ne distingue pas l'indication chronique de l'indication aiguë ni la population adulte de la population pédiatrique, la fréquence est estimée sur la base de l'ensemble des essais cliniques réalisés sur le chlorhydrate de loperamide.

Population pédiatrique

La sécurité du chlorhydrate de loperamide a été évaluée auprès de 607 enfants âgés de 10 jours à 12 ans qui ont participé à un ensemble de 13 essais cliniques contrôlés et non contrôlés sur le traitement de la diarrhée aiguë. En général, les effets indésirables observés dans cette population étaient comparables à ceux observés dans les essais cliniques réalisés chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	--

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

En cas de surdosage (y compris de surdosage relatif dû à un dysfonctionnement hépatique), une dépression du SNC (stupeur, troubles de la coordination, somnolence, myosis, hypertonie musculaire et dépression respiratoire), une sécheresse buccale, une gêne abdominale, des nausées, des vomissements, une constipation, une rétention urinaire et un iléus peuvent survenir.

Les enfants peuvent être plus sensibles aux effets sur le SNC que les adultes.

Chez les personnes qui ont ingéré une dose excessive de lopéramide (des doses de 40 mg à 792 mg ont été rapportées), des événements cardiaques, tels qu'un allongement de l'intervalle QT et/ou d'autres arythmies ventriculaires graves (y compris des *torsades de pointes*), un arrêt cardiaque et une syncope, ont été observés (voir rubrique 4.4). Des cas d'issue fatale ont également été rapportés. Un surdosage peut révéler un syndrome de Brugada existant.

Traitement

En cas de surdosage, une surveillance par ECG doit être instaurée pour déceler tout allongement de l'intervalle QT.

Si des symptômes de surdosage associés au SNC apparaissent, de la naloxone peut être administrée comme antidote. La durée d'action du lopéramide étant plus longue que celle de la naloxone (1 à 3 heures), il pourrait être indiqué de répéter l'administration de la naloxone. Il convient dès lors de garder le patient en étroite observation pendant au moins 48 heures afin de déceler toute dépression éventuelle du SNC.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-propulsifs ; Code ATC : A07DA03

Mécanisme d'action

Le lopéramide se lie au récepteur opiacé dans la paroi de l'intestin, ce qui diminue le péristaltisme propulsif et augmente la durée du transit intestinal en inhibant la libération de l'acétylcholine et de la prostaglandine. Le lopéramide augmente l'absorption de l'eau et des électrolytes, en particulier dans l'iléon. Le lopéramide augmente également le tonus du sphincter anal, ce qui aide à diminuer l'incontinence et l'urgence fécales.

En raison de sa haute affinité pour la paroi intestinale et son métabolisme de premier passage élevé, le lopéramide n'entre pratiquement pas dans la circulation systémique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La majeure partie du lopéramide ingéré est principalement absorbée dans l'intestin mais, en raison de son métabolisme de premier passage important, sa biodisponibilité systémique n'est que d'environ 0,3 %.

Distribution

Les études de distribution chez le rat montrent une haute affinité pour la paroi intestinale, avec une préférence pour les récepteurs de la couche musculaire longitudinale. Le taux de liaison du lopéramide aux protéines plasmatiques est de 95 %, principalement à l'albumine. Les données non cliniques ont montré que le chlorhydrate de lopéramide est un substrat de la glycoprotéine P.

Biotransformation

Le chlorhydrate de lopéramide 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 elle est médiée principalement par le CYP3A4 et le CYP2C8. En raison de cet effet de premier passage très important, les concentrations plasmatiques du médicament sous forme inchangée restent extrêmement faibles.

Élimination

La demi-vie d'élimination du lopéramide chez l'homme est de 11 heures environ avec une fourchette allant de 9 à 14 heures. L'excrétion du lopéramide inchangé et des métabolites se fait essentiellement via les fèces.

Population pédiatrique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée dans la population pédiatrique. On s'attend à ce que le comportement pharmacocinétique du lopéramide et les interactions des autres médicaments avec le lopéramide soient comparables à ceux observés chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets précliniques n'ont été observés qu'à des expositions supérieures à l'exposition maximale chez l'homme, ce qui suggère que la pertinence clinique est mineure. Dans les études aiguës et chroniques sur le lopéramide, aucune toxicité pertinente n'a été observée.

Des études non cliniques *in vitro* et *in vivo* sur le chlorhydrate de lopéramide n'indiquent aucun effet électrophysiologique cardiaque significatif 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 délibéré (voir rubrique 4.4), le lopéramide agit sur l'électrophysiologie cardiaque en inhibant les canaux potassiques (hERG) et sodiques, et provoque des arythmies.

Aucune indication d'effets mutagènes n'a été observée dans les études *in vivo* et *in vitro* sur le chlorhydrate de lopéramide et l'oxyde de chlorhydrate de lopéramide, un promédicament du chlorhydrate de lopéramide. Les études de carcinogénicité sur le chlorhydrate de lopéramide n'ont montré aucune indication de potentiel tumorigène.

Le lopéramide n'avait aucun effet sur la fertilité chez les rats mâles lorsqu'il était administré par voie orale, avant l'accouplement, à des doses allant jusqu'à environ 40 mg/kg. Dans des études sur la toxicité sur la reproduction, aucun effet pertinent n'a été observé sur la fertilité, le développement des embryons et l'allaitement après l'administration de doses non toxiques pour la mère. Aucune indication de tératogénicité n'a été observée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté

Amidon de maïs
Stéarate de magnésium (E572)

Enveloppe de la gélule : Gélatine (E441)

Dioxyde de titane (E171)
Oxyde d fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Bleu brillant FCF (E133)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionnements : 6, 8, 10, 12, 18 ou 20 gélules dans des plaquettes en PVC/Alu conditionnées dans une boîte en carton.

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 MARCHÉ

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lettonie
Tél. : +371 67083205
Fax : +371 67083505
E-mail : grindeks@grindeks.lv

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

BE661956

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

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : Avril 2023

Date d'approbation : 11/2023