

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Loperamide EG 2 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Loperamide EG 2 mg gélules: 2 mg de chlorhydrate de loperamide par gélule.

Excipients à effet connu :

Loperamide EG 2 mg gélules contient 106,9 mg de lactose.

Loperamide EG 2 mg gélules contient du Jaune orangé S (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë et chronique d'origines diverses.
- Loperamide EG peut être recommandé pour la diarrhée du voyageur ("turista"). Dans cette indication, un traitement de 2 jours doit suffire. Toutefois, en cas de fièvre et de présence de sang dans les selles, il est préférable de différer son utilisation jusqu'à ce que le germe causal soit identifié.
- Après une iléostomie, Loperamide EG peut diminuer le nombre et le volume des selles, et raffermir leur consistance.

4.2 Posologie et mode d'administration

Loperamide EG n'est pas un traitement initial en cas de diarrhée grave allant de pair avec une perte de liquide et d'électrolytes. En particulier chez les nourrissons et les enfants, il est préférable de compenser cette perte par voie parentérale ou orale.

Adultes et enfants de 6 à 17 ans

Les gélules doivent être avalées avec un liquide.

Diarrhée aiguë: la dose initiale est de 2 gélules (4 mg) pour les adultes et 1 gélule (2 mg) pour les enfants. Ensuite, 1 gélule (2 mg) après chaque défécation liquide suivante.

Diarrhée chronique et incontinence anale: la dose initiale est de 2 gélules (4 mg) par jour pour les adultes et de 1 gélule (2 mg) par jour pour les enfants. Cette dose doit être adaptée jusqu'à l'obtention de 1 ou 2 selles moulées par jour, ce qui est généralement possible avec une dose d'entretien de 1 à 6 gélules (2 mg-12 mg) par jour.

Pour la diarrhée aiguë aussi bien que chronique, la dose totale chez les adultes ne peut pas dépasser 8 gélules (16 mg) par jour. Chez les enfants, la dose maximale est liée au poids corporel (3 gélules par 20 kg de poids corporel). Il faut également veiller à ne jamais dépasser 8 gélules par jour.

Arrêter le traitement dès que les selles deviennent plus consistantes, ou s'il n'y a pas de défécation pendant plus de 12 heures.

Enfants de moins de 6 ans

Loperamide EG ne peut pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans.

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 EG 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).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au chlorhydrate de loperamide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Les enfants de moins de 6 ans.
- Comme traitement primaire:
 - des patients atteints de dysenterie aiguë caractérisée par la présence de sang dans les selles et une forte fièvre
 - des patients présentant une forme aiguë de colite ulcéreuse
 - des patients atteints d'une entéocolite bactérienne provoquée par des organismes invasifs, y compris Salmonella, Shigella et Campylobacter
 - des patients souffrant de colite pseudomembraneuse liée à l'administration d'antibiotiques à large spectre

En règle générale, Loperamide EG ne peut pas être utilisé lorsqu'une inhibition du péristaltisme intestinal doit être évitée. Ceci en raison du danger possible de complications significatives telles qu'un iléus, un mégacôlon et un mégacôlon toxique. L'administration de Loperamide EG sera immédiatement arrêtée en cas de constipation, de distension abdominale ou de signes d'iléus.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement de la diarrhée par Loperamide EG est uniquement symptomatique. Si possible, un traitement spécifique doit être instaurée lorsqu'une étiologie sous-jacente peut être déterminée (ou si un tel traitement est indiqué).

Chez les patients avec de la diarrhée et plus particulièrement chez les enfants, la diarrhée peut entraîner une carence de liquide et d'électrolytes. Dans de pareils cas, l'administration de liquide et d'électrolytes est la mesure la plus importante à prendre.

Loperamide EG doit être conservé hors de la portée des enfants et le chlorhydrate de loperamide ne peut être administré aux enfants de moins de 6 ans sans prescription ou supervision médicale.

En cas d'absence d'amélioration clinique de la diarrhée aiguë dans les 48 heures, il faut arrêter l'administration de Loperamide EG et conseiller au patient de prendre contact avec le médecin traitant.

Les patients atteints du sida et traités par Loperamide EG en raison d'une diarrhée doivent arrêter le traitement aux premiers signes de distension abdominale. Il y a eu des rapports isolés de constipation avec un risque accru de mégacôlon toxique chez des patients sidéens traités par le chlorhydrate de loperamide suite à une colite infectieuse provoquée par des agents pathogènes tant viraux que bactériens.

Chez les patients présentant des exacerbations aiguës de colite ulcéreuse, la prudence est de mise. Les médicaments qui prolongent le temps de transit peuvent entraîner chez certains d'entre eux l'apparition d'un mégacôlon toxique.

Bien qu'on ne dispose pas de données pharmacocinétiques pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique, Loperamide EG doit être utilisé avec précaution chez ces patients du fait de la diminution du métabolisme de premier passage. Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, car il peut entraîner un surdosage relatif conduisant à une toxicité affectant le système nerveux central (SNC).

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 rubrique 4.9). Les patients ne doivent pas dépasser la dose et/ou la durée de traitement recommandée.

Le surdosage peut révéler un syndrome de Brugada existant.

Loperamide EG contient du lactose. Loperamide EG est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Loperamide EG contient du Jaune orangé S (E110): peut provoquer des réactions allergiques.

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

Des interactions ont été signalées avec des médicaments possédant des propriétés pharmacologiques similaires. Chez les enfants, il faut éviter les associations avec des médicaments ayant un effet dépresseur central.

Des données non cliniques ont révélé que le loperamide est un substrat de la glycoprotéine P. L'administration concomitante de loperamide (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 loperamide 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 loperamide est utilisé aux doses recommandées.

L'administration concomitante de loperamide (dose unique de 4 mg) avec l'itraconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a augmenté la concentration plasmatique de loperamide de 3 à 4 fois. Dans cette même étude, le gemfibrozil, un inhibiteur du CYP2C8, a augmenté la concentration de loperamide d'environ 2 fois. L'association d'itraconazole et de gemfibrozil a augmenté la concentration plasmatique maximale du loperamide 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 loperamide (dose unique de 16 mg) avec le kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a augmenté la concentration plasmatique de loperamide 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 loperamide et que les médicaments accélérant le transit gastro-intestinal puissent atténuer son effet.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données cliniques connues chez la femme enceinte sont limitées. Des études effectuées chez le rat ont démontré une augmentation de la mortalité fœtale à des doses élevées (voir aussi rubrique 5.3). Par conséquent, tant qu'il n'existe pas plus de données sur l'utilisation du loperamide pendant la grossesse, le médicament ne sera administré durant la grossesse qu'après une évaluation minutieuse.

Bien que rien n'indique que le loperamide ait des propriétés tératogènes ou embryotoxiques, il faut mettre en balance les avantages thérapeutiques anticipés et les risques potentiels avant d'administrer le loperamide pendant la grossesse, surtout pendant le premier trimestre.

Allaitement

De petites quantités de loperamide peuvent être retrouvées dans le lait maternel. Loperamide EG n'est donc pas recommandé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les données chez l'animal n'indiquent aucun effet sur la fertilité en cas d'utilisation de loperamide aux doses thérapeutiques. Il n'existe pas de données chez l'homme.

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

Des symptômes de fatigue, d'étourdissement et de somnolence peuvent se produire en cas de syndromes accompagnés de diarrhée traités par Loperamide EG. Par conséquent, il est conseillé d'être prudent lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Adultes et enfants à partir de 12 ans

La sécurité du chlorhydrate de loperamide a été évaluée auprès de 3076 adultes et enfants à partir de 12 ans ayant participé à 31 essais cliniques contrôlés et non contrôlés, lors desquels le chlorhydrate de loperamide a été utilisé pour le traitement de la diarrhée. De ces essais, 26 portaient sur la diarrhée aiguë (N=2755) et 5 sur la diarrhée chronique (N=321).

Les effets indésirables les plus souvent signalés (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 %). Lors des essais cliniques portant sur la diarrhée chronique, les effets indésirables les plus souvent signalés (avec une incidence $\geq 1\%$) étaient: flatulence (2,8 %), constipation (2,2 %), nausées (1,2 %) et étourdissement (1,2 %).

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

Les données présentées dans le tableau 1 sont les résultats de 31 essais cliniques contrôlés et non contrôlés chez 3076 adultes et enfants à partir de 12 ans, lors desquels du chlorhydrate de loperamide a été utilisé pour le traitement de la diarrhée. 26 essais ont été effectués pour la diarrhée aiguë (n = 2755) et 5 pour la diarrhée chronique (n = 321). 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1: Fréquence des effets indésirables rapportés suite à l'utilisation du chlorhydrate de lopéramide lors des essais cliniques chez les adultes et les enfants à partir de 12 ans.

Classes de système d'organes	Indications	
	Diarrhée aiguë (N= 2755)	Diarrhée chronique (N= 321)
Affections du système nerveux		
Céphalées	Fréquent	Peu fréquent
Etourdissements	Peu fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales		
Constipation, nausées, flatulence	Fréquent	Fréquent
Douleur abdominale, gêne abdominale, sécheresse buccale	Peu fréquent	Peu fréquent
Douleur épigastrique, vomissements	Peu fréquent	
Dyspepsie		Peu fréquent
Ventre ballonné	Rare	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Eruption cutanée	Peu fréquent	

Effets indésirables après commercialisation du chlorhydrate de lopéramide

La méthode utilisée pour la détermination des effets indésirables du chlorhydrate de lopéramide constatés après sa commercialisation n'a pas fait la différence entre les indications de la diarrhée chronique et celles de la diarrhée aiguë ni entre les adultes et les enfants: par conséquent, les effets indésirables énumérés ci-dessous portent sur les indications et la population de patients combinées. Les effets indésirables du chlorhydrate de lopéramide qui ont été identifiés après sa commercialisation sont décrits ci-dessous par classe de système d'organes selon la terminologie préférée du MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities):

Affections du système immunitaire: Réaction d'hypersensibilité, réaction anaphylactique (y compris choc anaphylactique) et réaction anaphylactoïde.

Affections du système nerveux: Somnolence, perte de conscience, stupeur, diminution du niveau de conscience, hypertonie et troubles de la coordination.

Affections oculaires: Myose.

Affections gastro-intestinales: Iléus (y compris iléus paralytique), mégacôlon (y compris mégacôlon toxique) et glossodynie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Eruption bulleuse (y compris syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell et érythème polymorphe), angio-œdème, urticaire, démangeaisons.

Affections du rein et des voies urinaires: Rétention urinaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fatigue.

Population pédiatrique

La sécurité du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée auprès de 607 patients âgés de 10 jours à 13 ans ayant participé à 13 essais cliniques contrôlés et 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 le site internet: www.afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

En cas de surdosage (également de surdosage relatif par suite d'une insuffisance hépatique), une dépression du système nerveux central (myosis, hypertonie musculaire, stupeur, troubles de la coordination, somnolence et dépression respiratoire), une rétention urinaire et un iléus peuvent se produire.

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 des personnes ayant ingéré des doses excessives de chlorhydrate de loperamide (voir rubrique 4.4). Des cas mortels ont également été signalés.

Le surdosage peut révéler un syndrome de Brugada existant.

Les enfants chez qui la barrière hémato-encéphalique ne fonctionne pas encore d'une manière adéquate, ont plus tendance à développer une dépression du système nerveux central que les adultes.

Traitement

En cas de symptômes de surdosage, de la naloxone peut être donnée comme antidote. Comme la durée d'action du loperamide 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.

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, code ATC: A07DA03

Loperamide EG présente une haute affinité avec les récepteurs μ aux opiacés dans la paroi intestinale. Sur ces récepteurs, Loperamide EG agit comme un agoniste, qui peut être déplacé par l'antagoniste naloxone. Loperamide EG inhibe la libération de l'acétylcholine et de certaines prostaglandines dans la paroi intestinale, ce qui diminue le péristaltisme propulsif, prolonge le temps de transit intestinal et augmente la capacité d'absorption des liquides de la paroi intestinale. Peut-être d'autres mécanismes ne reposant pas sur une activation des récepteurs aux opiacés, jouent-ils également un rôle. Loperamide EG fait preuve d'une très grande spécificité pour la paroi intestinale, n'aboutit que dans une faible mesure dans la circulation systémique et ne passe pratiquement pas la barrière hémato-encéphalique. Le seuil de l'activité centrale est situé bien au-dessus de la posologie qui exerce un effet maximal contre la diarrhée. Loperamide EG augmente également le tonus du sphincter anal, ce qui supprime la tendance à l'incontinence ou peut fortement l'améliorer après chirurgie ano-rectale.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Loperamide EG est bien absorbé dans l'intestin, pratiquement complètement métabolisé et conjugué dans le foie, puis excrété avec la bile. Grâce à ce cycle entéro-hépatique, seule une très faible quantité de loperamide aboutit dans la circulation sanguine. La N-déméthylation oxydative est la principale voie métabolique. La liaison aux protéines plasmatiques est de 95% et s'effectue principalement avec l'albumine. Loperamide EG a une affinité prononcée pour la paroi intestinale, où il se lie de préférence

aux récepteurs situés dans la couche musculaire longitudinale. L'excrétion s'effectue principalement via les fèces. La demi-vie est en moyenne de 10,8 heures, avec un étalement de 9 -14 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études non cliniques in vitro et in vivo avec le chlorhydrate de lopéramide n'indique 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

Lactose

Amidon de maïs

Talc

Stéarate de magnésium

Gélule:

Gélatine

Bleu patenté (E131)

Jaune orangé S (E110)

Dioxyde de titane (E171)

Erythrosine (E127)

Carmin d'indigo (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ambiante (15 - 25°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes de 4, 6, 10, 20, 60 ou 200 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA

Esplanade Heysel b22

1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE165821

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

25/02/2003

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

Date d'approbation du texte: 10/2019

Date de mise à jour du texte: 09/2019