ANSM - Mis à jour le : 11/12/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IMODIUM 0,2 mg/mL ENFANTS, solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de lopéramide..... 20 mg

Quantité correspondant à lopéramide base..... 18,60 mg

Pour 100 mL de solution.

1 mL de solution comprend 0,2 mg de chlorhydrate de lopéramide.

Excipients à effet notoire : 100 mL de solution contiennent 10 mg de rouge de Cochenille A (E 124), 72 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E218), 8 mg de parahydroxybenzoate de propyle (E 216), et 7,3 mg d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- En complément de la réhydratation orale, traitement symptomatique des diarrhées aiguës. L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées,...)

- Traitement symptomatique des diarrhées chroniques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Réservé à l'enfant de 2 à 8 ans.

Posologie

La posologie par prise chez l'enfant est de 0,03 mg de chlorhydrate de lopéramide par kg de poids (soit 1,5 mL de solution/10 kg) :

- elle est répétée après chaque selle liquide ou molle, en respectant un intervalle de 4 heures entre chaque prise et sans dépasser 5 prises par jour.

- elle est mesurée en fonction du poids de l'enfant sur une seringue pour administration orale graduée en kg. En pratique, une graduation de la seringue pour administration orale correspond à la dose à administrer pour 1 kg et par prise : par exemple, la graduation 17 correspond à la dose à administrer, par prise, à un enfant de 17 kg. Pour mesurer et prélever la dose requise, seule la seringue pour administration orale fournie avec IMODIUM doit être utilisée.

Le nombre de prises est en moyenne de 2 à 3 par jour.

En cas de diarrhée chronique, cette dose quotidienne doit être adaptée afin de déterminer la dose optimale en fonction des résultats thérapeutiques et en surveillant soigneusement l'état clinique du patient pour éviter tout risque de surdosage.

Mode d'administration

La solution buvable peut être administrée dans un biberon ou dans une cuillère pour ensuite être bue par l'enfant.

La solution buvable peut également être administrée directement dans la bouche au moyen de la seringue pour administration orale. Maintenir l'enfant en position debout pendant l'administration. Diriger la seringue pour administration orale sur la face interne de la joue et administrer la solution lentement dans la bouche de l'enfant.

La seringue pour administration orale doit être parfaitement propre. Après chaque usage, la laver soigneusement à l'eau tiède.

1 mL = 0,2 mg de chlorhydrate de lopéramide.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients insuffisants hépatiques, le lopéramide doit être utilisé avec précaution chez ces patients du fait de la réduction de l'effet de premier passage (voir rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Enfant de moins de 2 ans.

- Le chlorhydrate de lopéramide ne doit pas être utilisé en traitement de 1ère intention en cas de :

  - dysentérie aigüe caractérisée par la présence de sang dans les selles et par une fièvre importante,

  - poussées aiguës de rectocolites hémorragiques,

- entérocolite bactérienne due à une bactérie invasive telle que Salmonella, Shigella ou Campylobacter,

- colite pseudomembraneuse associée à l'utilisation d'antibiotiques à large spectre.

- Le chlorhydrate de lopéramide ne doit pas être utilisé lorsqu'une inhibition du péristaltisme doit être évitée en raison du risque de séquelles importantes incluant iléus, mégacôlon et colectasie. Le traitement doit être interrompu en cas d'apparition d'une constipation, d'une distension abdominale ou d'un iléus.

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 que l'étiologie de la diarrhée peut être déterminée, un traitement spécifique doit être instauré dans la mesure du possible.

Une déshydratation et une perte électrolytique peuvent survenir chez les patients souffrant de diarrhée et principalement chez les enfants.

La réhydratation peut être l'élément essentiel du traitement des diarrhées aiguës de l'enfant. Elle devra être systématiquement envisagée.

La prévention ou le traitement de la déshydratation se fera par soluté de réhydratation orale. Il est recommandé d'utiliser les solutés prévus à cet effet et de respecter les modalités de reconstitution et d'utilisation.

- La concentration en Na^+ devra être comprise entre 30 et 60 mmol/l, les solutés à moindre teneur en sodium (30 mmol/l) étant réservés aux déshydratations peu sévères.

- Un apport en chlore et en potassium est nécessaire afin de corriger les pertes digestives.

- La concentration recommandée en glucose se situe entre 74 et 110 mmol/l.

- L'adjonction de protéines hydrolysées ou d'acides aminés ne semble pas améliorer la réhydratation, ni l'état nutritionnel.

Il est indispensable de proposer à l'enfant de boire très souvent, tous les ¼ d'heure, par exemple. A titre indicatif, le volume proposé de soluté de réhydratation orale doit être équivalent au poids perdu soit 50 à 100 mL/kg pour une déshydratation de 5 à 10 % du poids du corps.

En cas de diarrhée sévère ou prolongée, de vomissement important ou de refus d'alimentation, une réhydratation par voie intraveineuse devra être envisagée.

En cas de prescription d'une réhydratation par soluté de réhydratation, les modalités d'utilisation ainsi que le mode de reconstitution devront être clairement et précisément expliqués.

En l'absence de nécessité de prescrire une telle réhydratation, il est néanmoins nécessaire de clairement expliquer la nécessité de :

- réhydrater l'enfant par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes de liquides dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau est de 2 litres),

- maintenir l'alimentation le temps de la diarrhée,

- en excluant certains apports et particulièrement les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés ainsi que les aliments ou boissons glacées,

- en privilégiant les viandes grillées, le riz.

La suppression du lait et des laitages devra être envisagée au cas par cas.

En cas de diarrhée aigüe, si la diarrhée persiste après 2 jours de traitement, il faudra conseiller au patient d'arrêter la prise de ce médicament et de consulter un médecin.

Les patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et traités pour une diarrhée par chlorhydrate de lopéramide 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 infectés par le VIH 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 des troubles hépatiques doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes de toxicité au niveau du système nerveux central.

Des effets cardiaques incluant un allongement de l'intervalle QT et 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.

Ce médicament contient un colorant azoïque (le rouge cochenille ou E 124) et peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient des parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient 0,011 mg d'alcool (éthanol) par 0,15 mL (7,3 % p/v). La quantité en 0,15 mL de ce médicament équivaut à moins de 0,28 mL de bière ou 0,11 mL de vin.

La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 0.15mL (dose par kg), c-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 4 mg) et d'itraconazole, un inhibiteur du CYP 3A4 et de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de lopéramide d'un facteur 3 à 4. Dans la même étude, le gemfibrozil, un inhibiteur du CYP 2C8 a augmenté les concentrations en lopéramide d'un facteur 2. L'association de l'itraconazole et du gemfibrozil a entraîné une augmentation des pics de concentrations plasmatiques de lopéramide d'un facteur 4 et une augmentation de l'exposition plasmatique totale d'un facteur 13. Ces augmentations n'ont pas été associées à des effets sur le système nerveux central lors de tests psychomoteurs (somnolence subjective et Digit Symbol Substitution Test).

L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) et de kétoconazole, un inhibiteur du CYP 3A4 et de la glycoprotéine P., a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de lopéramide d'un facteur 5. Cette augmentation n'a pas été associée à une augmentation des effets pharmacodynamiques lors de mesures par pupillométrie.

L’association avec la desmopressine orale a entrainé une augmentation des concentrations plasmatiques de desmopressine d’un facteur 3, sans doute due au ralentissement de la motilité intestinale.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Bien que le traitement s’adresse aux enfants âgés de 2 à 8 ans, les données suivantes sont fournies à titre d’information.

Grossesse

Les études chez l’animal n’ont pas mis en évidence d’effet tératogène. En l’absence d’effet tératogène chez l’animal, un effet malformatif dans l’espèce humaine n’est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l’espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l’animal au cours d’études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l’utilisation du lopéramide au cours d’un nombre limité de grossesses n’a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d’une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, le bénéfice thérapeutique attendu doit être évalué au regard des risques encourus et l’utilisation du lopéramide ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire, particulièrement lors du 1er trimestre.

En cas de traitement prolongé, tenir compte de ses propriétés opiacées pouvant en particulier retentir sur les fonctions digestives du nouveau-né.

Allaitement

Bien que le passage du lopéramide dans le lait maternel soit très faible de petites quantités de lopéramide peuvent être retrouvées dans le lait maternel. En conséquence, l'allaitement n’est pas recommandé lors d’un traitement par lopéramide.

En cas de traitement prolongé, tenir compte de ses propriétés opiacées.

Fertilité

Les études sur la reproduction chez le rat ont montré une diminution de la fertilité mâle et femelle à la dose de lopéramide de 40 mg/kg/jour (voir le libellé 5.3).

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

Ce médicament peut provoquer une somnolence, des sensations vertigineuses ou de la fatigue.

En conséquence, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou l’utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Adultes et enfant âgés de 12 ans ou plus

La sécurité d’emploi du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée chez 3076 adultes et enfants âgés de 12 ans ou plus qui ont 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 aigüe (N=2755) et 5 le traitement de la diarrhée chronique (N=321).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (avec une incidence ? 1%) dans les essais cliniques au cours d'un traitement par le chlorhydrate de lopéramide dans la diarrhée aigüe ont été la constipation (2,7%), les flatulences (1,7%), les maux de tête (1,2%) et les nausées (1,1%).

Dans les essais cliniques portant sur la diarrhée chronique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (avec une incidence ? 1%) ont été les flatulences (2,8%), la constipation (2,2%), les nausées (1,2%) et les sensations vertigineuses (1,2%).

Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation de chlorhydrate de lopéramide au cours des essais cliniques ou lors de l'expérience post-marketing. Les effets indésirables sont classés par système organe et fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100), rare (? 1/10 000 à 1/1 000), très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Le procédé de détermination des effets indésirables rapportés depuis la commercialisation pour le chlorhydrate de lopéramide ne permet pas de différencier les indications (aiguë ou chronique) ou la population (adulte, enfant).

Effets indésirables

Classes de système d'organe	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Affection du système nerveux	Céphalées[a] Sensations vertigineuses[b]	Céphalées[b] Sensations vertigineuses[a]		Somnolence, perte de conscience, stupeur, diminution du niveau de conscience, hypertonie, troubles de la coordination
Affections gastro-intestinales	Constipation, nausées, flatulences	Douleurs abdominales, gêne abdominale, sècheresse buccale Douleur abdominale haute[a], vomissements[a] Dyspepsie[b]	Distension abdominale[a]	Iléus (y compris iléus paralytique), mégacôlon (y compris colectasie), glossodynie, Pancréatite aiguë

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash[a]	Eruption bulleuse (incluant syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique et érythème multiforme), œdème de Quincke, urticaire, prurit
Affections du système immunitaire		Réaction d'hypersensibilité, réaction anaphylactique (incluant choc anaphylactique), réaction anaphylactoïde
Affections oculaires		Myosis
Affections du rein et des voies urinaires		Rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue

a : indication diarrhée aiguë

b : indication diarrhée chronique

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 aigüe. En général, le profil de tolérance dans cette population était similaire à celui observé dans les essais cliniques chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans ou 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 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 : https://signalement.social-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 (diminution de la vigilance, stupeur, somnolence, myosis, hypertonie, dépression respiratoire, incoordination motrice) une rétention urinaire et un iléus peuvent être observés. Les enfants peuvent être plus sensibles aux effets sur le système nerveux central.

Des effets cardiaques, tels qu'un allongement de l'intervalle QT et 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.

Procédure d'urgence, antidote :

En cas de surdosage, l'allongement de l'intervalle QT et du complexe QRS doivent être surveillés par ECG.

En cas de troubles du système nerveux central associés à un surdosage, la naloxone 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 du système nerveux central.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTI·DIARRHEIQUE, code ATC : A07DA03 (A : Appareil digestif et métabolique).

- Antidiarrhéique analogue structurel des opiacés.
- Activité antisécrétoire par augmentation du flux hydro-électrolytique de la lumière intestinale vers le pôle plasmatique de l'entérocyte et réduction du flux inverse.
- Ralentissement du transit colique avec augmentation des contractions segmentaires.
- Effets rapides et durables.

- Respecte les caractères bactériologiques et parasitologiques des selles.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le lopéramide est peu résorbé par voie digestive. Il subit un important effet de premier passage hépatique.

Les concentrations plasmatiques sont faibles (2 ng/mL après l'administration d'environ 8 mg de lopéramide par jour).

Chez l'homme, le pic plasmatique se situe entre 2 et 4 heures.

Le lopéramide est principalement métabolisé par le foie et sa demi-vie d'élimination est de 10,8 heures avec des variations allant de 9 à 14 heures. 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. Chez l'homme, le lopéramide est bien absorbé par l'intestin, mais il est pratiquement complètement métabolisé par le foie où il est conjugué et excrété par la bile. Du fait du très grand effet de premier passage hépatique, les concentrations plasmatiques en lopéramide restent extrêmement faibles. Son élimination se fait principalement dans les fèces.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicologie chronique en administration répétée de lopéramide jusqu'à 12 mois chez le chien et jusqu'à 18 mois chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effet toxique autres qu'une réduction ou une augmentation du poids corporel et de la consommation alimentaire à des doses quotidienne allant respectivement jusqu'à 5 mg/kg/jour (8 fois la dose maximale chez l'homme de 16 mg/jour, en fonction de la surface corporelle) chez le chien et 40 mg/kg/jour (20 fois la dose maximale chez l'homme, sur la base de la comparaison des doses en fonction de la surface corporelle (mg/m2)) chez le rat. La dose sans effet indésirable observé (NOAEL) dans ces études était de 0,3 mg/kg/jour (environ 0,5 fois la dose maximale chez l'homme, sur la base de la comparaison des doses en fonction de la surface corporelle (mg/m2)) et 2,5 mg/kg/jour (environ 1,3 fois la dose maximale chez l'homme, sur la base de la comparaison des doses en fonction de la surface corporelle (mg/m2)) chez le chien et le rat respectivement.

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.

Cancérogénicité et mutagénicité

Il n'y a pas eu de potentiel cancérogène. Les résultats des études de génotoxicité in vivo et in vitro montrent que le lopéramide n'est pas génotoxique.

Toxicologie de la reproduction

Des études de reproduction chez le rat ont montré à de fortes doses de lopéramide (40 mg/kg/jour, soit 20 fois la dose maximale chez l'homme, sur la base de la comparaison des doses en fonction de la surface corporelle (mg/m2)) une toxicité maternelle, une diminution de la fertilité mâle et femelle, et une diminution de la survie fœtale. Des doses plus faibles (10 mg/kg, soit 5 fois la dose maximale chez l'homme, sur la base de la comparaison des doses en fonction de la surface corporelle (mg/m2))) n'ont pas révélé d'effet toxique chez la mère ou le fœtus et

n’affectent pas le développement péri et postnatal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glycérol, saccharine sodique, rouge cochenille A, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, arôme artificiel de framboise, arôme artificiel de groseille, éthanol, acide citrique monohydraté, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture : 3 ans.

Après première ouverture du flacon, le médicament doit être conservé maximum 3 mois.

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

100 mL en flacon (verre) avec seringue pour administration orale (PE) + racleur (PE).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières pour l’élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Ceci concerne également les dispositifs d’administration qui doivent être éliminés en même temps que les médicaments et leurs contenants.

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

JANSSEN-CILAG

167 QUAI DE LA BATAILLE DE STALINGRAD

92130 ISSY-LES-MOULINEAUX

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

- 34009 300 798 4 3 : 100 mL en flacon (verre) avec seringue pour administration orale (PE) + racleur (PE).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.