ANSM - Mis à jour le : 19/09/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LOPERAMIDE TEVA 2 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de lopéramide ..... 2,00 mg
Quantité correspondant à lopéramide base..... 1,86 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : lactose.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des diarrhées aiguës et chroniques.
Le traitement ne dispense pas de mesures diététiques et d'une réhydratation si elle est nécessaire.
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,...).

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale

Les comprimés doivent être pris avec un verre d'eau.
Réservé à **l'adulte** et à **l'enfant** de plus de 8 ans.

Posologie

- **Diarrhée aiguë :**

La posologie initiale est de 2 comprimés chez l'adulte et d'un comprimé chez l'enfant.
Après chaque selle non moulée, un comprimé supplémentaire sera administré, sans dépasser 8 comprimés par 24 heures chez l'adulte, et 6 comprimés par 24 heures chez l'enfant.

- **Diarrhée chronique :**
    - 1 à 3 comprimés par jour chez l’adulte.
    - 1 à 2 comprimés par jour chez l’enfant

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

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 8 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 rectocolite hémorragique.
    - 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 rapidement 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. Dans ce cas, l’administration de liquides adaptés

et d’électrolytes est une mesure essentielle.

Le patient devra être informé de la nécessité de :

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

- s'alimenter le temps de la diarrhée,

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

  - en privilégiant les viandes grillées, le riz.

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.

La conduite à tenir devra être réévaluée et la nécessité d’une réhydratation orale ou par voie intraveineuse devra être envisagée.

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 du 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

Des données non cliniques ont indiqué que le lopéramide est un substrat de la glycoprotéine P.

L’administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) avec la quinidine, ou le ritonavir, qui sont des inhibiteurs de la glycoprotéine P, a entrainé des concentrations plasmatiques de lopéramide 2 à 3 fois plus élevées. On ignore dans quelle mesure cette interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P est cliniquement significative lorsque le lopéramide est utilisé aux doses recommandées.

La co-administration de lopéramide (dose unique de 4 mg) et d’itraconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a entrainé des concentrations plasmatiques de lopéramide 3 à 4 fois plus élevées. Au cours de la même étude, un inhibiteur du CYP2C8, le gemfibrozil, a doublé les concentrations plasmatiques de lopéramide.

La combinaison itraconazole et gemfibrozil a augmenté les concentrations plasmatiques maximales de lopéramide de 4 fois et l’exposition plasmatique totale de 13fois. Ces augmentations n’ont pas été associées à des effets mesurables sur le système nerveux central (SNC), tels que mesurés par des tests psychomoteurs (par ex. la somnolence subjective et le test de substitution chiffre-symbole).

L’administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) et de kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a donné lieu à des concentrations plasmatiques de lopéramide 5 fois plus élevées. Cette augmentation n’est pas liée à un renforcement des effets pharmacodynamiques tels que mesurés 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.

Il est attendu que les médicaments ayant les mêmes propriétés pharmacologiques peuvent potentialiser l’effet de lopéramide, et que les médicaments accélérant le transit gastro-intestinal peuvent diminuer son effet.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

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 fœtotoxique 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 rubrique 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 enfants 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 aiguë (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 aiguë 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 du 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 (aigüe ou chronique) ou la population (adulte, enfant).

Effets indésirables

Classes de système d'organe	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Affections 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 aigüe
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 métabolisme).

- Anti-diarrhéique 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 administrations répétées 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 quotidiennes allant jusqu’à 5 mg/kg/jour (8 fois la dose maximale chez l’homme de 16 mg/jour, sur la base de la comparaison des doses en fonction de la surface corporelle (mg/m2)) 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 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/m^2)) 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 humaine sur la base de la comparaison des doses en fonction de la surface corporelle (mg/m^2)) 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

Amidon de maïs, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, copovidone (Kollidon VA 64), silice colloïdale anhydre (Aerosil 200), stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 6 000, émulsion de silicone*.

*Composition de l'émulsion de silicone : diméticone, silice colloïdale anhydre, méthylcellulose, acide sorbique, eau purifiée.

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

20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEVA SANTE

100-110 ESPLANADE DU GÉNÉRAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 343 616-9 2 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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