

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Sandoz Loperamide

Comprimés de chlorhydrate de loperamide USP

2 mg

Antidiarrhéique oral

Sandoz Canada Inc.
145 Jules-Léger
Boucherville, QC, Canada
J4B 7K8

Date de révision :
2012, juin 15

Numéro de contrôle de la présentation : 156074

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
SURDOSAGE.....	10
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	12
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	13
ESSAIS CLINIQUES.....	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	16
TOXICOLOGIE.....	18
RÉFÉRENCES.....	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	27

Sandoz Loperamide
Comprimés de loperamide USP
2 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux
Orale	Caplet à 2 mg	Stéarate de magnésium, lactose, amidon, cellulose microcristalline, jaune D&C #10 et bleu FD&C #1

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Sandoz Loperamide (chlorhydrate de loperamide) est indiqué :

- en appoint à la réhydratation pour maîtriser les symptômes de diarrhée aiguë non spécifique
- dans la diarrhée chronique associée aux maladies inflammatoires de l'intestin
- pour réduire le volume d'écoulement après iléostomie, colostomie ou toute résection de l'intestin

Sandoz Loperamide ne peut que maîtriser les symptômes de la diarrhée. Si l'étiologie de la diarrhée est connue, on recommande d'administrer si possible un traitement spécifique (si indiqué).

Dans la diarrhée aiguë, en l'absence d'amélioration clinique dans les 48 heures, on recommande de cesser d'administrer Sandoz Loperamide et de consulter un médecin.

Gériatrie (> 65 ans) :

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les personnes âgées.

Pédiatrie (2-12 ans):

Le loperamide ne devrait être utilisé en pédiatrie que sur recommandation médicale. Les caplets Sandoz Loperamide ne conviennent pas aux enfants de moins de 6 ans.

Enfants de moins de 2 ans :

Sandoz Loperamide est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 2 ans.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est requis dans l'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique en présence d'insuffisance hépatique, mais on recommande d'utiliser Sandoz Loperamide avec prudence, dans ce contexte, l'effet de premier passage étant alors réduit.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au médicament ou à tout ingrédient de la formulation ou du conditionnement. Pour obtenir une liste complète, voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Sandoz Loperamide est contre-indiqué lorsqu'il faut éviter toute constipation.
- Sandoz Loperamide est contre-indiqué dans les contextes suivants :
 - dysenterie aiguë (caractérisée par : sang dans les selles et forte fièvre)
 - colite ulcéreuse
 - entérocôlite bactérienne invasive (notamment à Salmonella, Shigella ou Campylobacter)
 - colite pseudomembraneuse associée aux antibiotiques à large spectre
 - lorsqu'il faut éviter d'inhiber le péristaltisme (dans ce contexte, les médicaments qui inhibent la motilité intestinale ou ralentissent le transit augmentent le risque de complications importantes telles que l'iléus, le mégacôlon et le mégacôlon toxique)
 - le traitement doit être interrompu rapidement devant une distension abdominale ou tout autre signe ou symptôme inquiétant

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Sandoz Loperamide ne procurant qu'un soulagement symptomatique, il faut si possible traiter la cause de la diarrhée. La diarrhée pose un risque de déshydratation par perte de liquides et d'électrolytes. L'utilisation de Sandoz Loperamide ne se substitue pas au traitement par liquides et électrolytes.

Sandoz Loperamide doit être rangé hors de portée des enfants. Les caplets Sandoz Loperamide ne conviennent pas aux enfants de moins de 6 ans. En cas d'ingestion accidentelle de Sandoz Loperamide par un enfant, voir SURDOSE.

Fatigue, étourdissements ou somnolence peuvent survenir dans le contexte d'un syndrome diarrhéique traité par loperamide. La prudence est donc de mise lors de conduite automobile ou d'utilisation de machines.

Dépendance/tolérance

Aucun phénomène d'accoutumance au chlorhydrate de lopéramide n'a été observé chez l'humain. Toutefois, des études sur le singe dépendant à la morphine ont révélé que le lopéramide à dose supérieure aux doses recommandées chez l'humain prévenait les signes de sevrage aux opiacés. Chez l'humain, par contre, le test de dilatation pupillaire à la naloxone (un test positif indique un effet de type opiacé) était négatif après dose unique élevée et après plus de deux ans de traitement par chlorhydrate de lopéramide.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Le lopéramide subissant un important effet de premier passage, il faudra, en présence d'insuffisance hépatique, surveiller l'apparition de toxicité au SNC. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique en présence d'insuffisance hépatique, mais on recommande d'utiliser le chlorhydrate de lopéramide avec prudence, dans ce contexte, l'effet de premier passage étant alors réduit.

Immunitaire

Il faut cesser d'administrer le chlorhydrate de lopéramide, chez un patient porteur du VIH, au premier signe de distension abdominale. On a signalé des cas isolés de constipation importante (avec risque accru de mégacôlon toxique), sous chlorhydrate de lopéramide, chez des porteurs du VIH atteints de colite infectieuse virale ou bactérienne.

Neurologique

Il faut être particulièrement prudent avec le chlorhydrate de lopéramide chez le jeune enfant ou en cas de perturbations de la barrière hématoencéphalique (p. ex. : méningite), la réponse thérapeutique étant très variable chez ces patients. La déshydratation, en particulier chez le jeune enfant, peut favoriser la variabilité de la réponse au chlorhydrate de lopéramide.

Rénal

La plus grande partie du lopéramide subit une biotransformation. La molécule mère et les dérivés sont excrétés dans les selles. Aucun ajustement posologique n'est donc requis en présence d'insuffisance rénale.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de Sandoz Loperamide durant la grossesse n'est pas établie. Les études de reproduction sur le rat et le lapin n'ont révélé ni effet sur la fertilité ni effet toxique sur le fœtus, jusqu'à 30 fois la dose thérapeutique chez l'humain. Sandoz Loperamide ne devrait être utilisée durant la grossesse que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

Bien que rien n'indique que le chlorhydrate de lopéramide soit doté de propriétés tératogènes ou embryotoxiques, il faut néanmoins sopeser les avantages escomptés et les risques potentiels avant d'administrer Sandoz Loperamide durant la grossesse, surtout au premier trimestre.

L'importance de l'exposition durant la grossesse n'a pas été évaluée lors des essais cliniques.

Femmes qui allaitent : De petites quantités de lopéramide peuvent passer dans le lait maternel.

Sandoz Loperamide n'est donc pas recommandé en cours d'allaitement.

Pédiatrie (< 12 ans) : Sandoz Loperamide n'est pas recommandé avant 12 ans, sauf sur recommandation médicale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il faut se montrer particulièrement prudent avec Sandoz Loperamide chez le jeune enfant, la réponse étant beaucoup plus variable dans ce contexte. La déshydratation, en particulier chez le jeune enfant, peut favoriser la variabilité de la réponse à Sandoz Loperamide.

La diarrhée, en particulier chez l'enfant, peut provoquer une perte de liquides et d'électrolytes. En pareil contexte, il faut, avant tout, remplacer liquides et électrolytes. Sandoz Loperamide ne doit être administré à un enfant de moins de six ans que sur recommandation et sous surveillance médicale.

Les caplets Sandoz Loperamide ne conviennent pas aux enfants de moins de 6 ans.

Sandoz Loperamide est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 2 ans.

Gériatrie (> 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est requis chez les personnes âgées.

EFFETS INDÉSIRABLES

La définition des fréquences de réactions indésirables obéit à la norme établie par le CIOMS (Council for International Organizations of Medical Science) :

Très fréquentes (>1/10)

Fréquentes (>1/100, <1/10)

Peu fréquentes (>1/1.000, <1/100)

Rares (>1/10.000, <1/1,000)

Très rares (<1/10.000), dont signalements de cas isolés

Aperçu des effets indésirables au médicament

Les réactions indésirables rapportées chez l'adulte lors des essais cliniques sont difficiles à distinguer des symptômes associés à la diarrhée elle-même. Chez l'adulte, les symptômes étaient généralement mineurs et transitoires (p. ex. : douleur ou inconfort abdominaux; somnolence ou étourdissements; fatigue; bouche sèche; nausées et vomissements). On a également rapporté des réactions d'hypersensibilité (éruptions cutanées et urticaire) et des cas extrêmement rares de choc anaphylactique et d'éruptions bulleuses, dont des cas de nécrolyse épidermique toxique. Dans la plupart des cas, les patients prenaient aussi d'autres médicaments ayant pu causer ces réactions ou y contribuer. On a également rapporté des cas de constipation ou de distension abdominale. Dans de très rares cas, en particulier lorsque les consignes de traitement n'avaient pas été respectées, ces réactions étaient associées à un iléus. De rares cas de rétention urinaire ont été signalés. On a observé, chez de très jeunes enfants (<3 ans), des effets de type opiacé sur le SNC. Aucune réaction indésirable n'a été rapportée après usage prolongé de loperamide.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les fréquences indiquées ici ne reflètent que les données d'essais cliniques; elles ne représentent pas l'incidence ou la fréquence véritable, que l'on trouverait dans une étude épidémiologique.

1) Réactions indésirables fréquentes dans la diarrhée aiguë

Le tableau 1 rapporte les réactions indésirables d'incidence $\geq 1,0\%$ (« fréquentes »), rapportées plus fréquemment sous chlorhydrate de lopéramide que sous placebo :

Tableau 1 : Diarrhée aiguë -- Réactions indésirables fréquentes ($\geq 1,0\%$) lors des essais cliniques

	Diarrhée aiguë	
	Chlorhydrate de lopéramide	Placebo
Nbre de patients traités	231	236
Appareil digestif		
Constipation	2,6%	0,8%

Les réactions indésirables de fréquence $\geq 1,0\%$ (« fréquentes ») rapportées plus fréquemment sous placebo que sous chlorhydrate de lopéramide comprenaient : bouche sèche, flatulences, crampes et coliques abdominales.

2) réactions indésirables fréquentes dans la diarrhée chronique

Le tableau 2 rapporte les réactions indésirables d'incidence $\geq 1,0\%$ (« fréquentes »), rapportées plus fréquemment sous chlorhydrate de lopéramide que sous placebo :

Tableau 2 : Diarrhée chronique -- Réactions indésirables fréquentes ($\geq 1,0\%$) lors des essais cliniques

	Diarrhée chronique	
	Chlorhydrate de lopéramide	Placebo
Nbre de patients traités	285	277
Appareil digestif		
Constipation	5,3%	0,0%
Système nerveux		
Étourdissements	1,4 %	0,7 %

Les réactions indésirables de fréquence $\geq 1,0\%$ (« fréquentes ») rapportées plus fréquemment sous placebo que sous chlorhydrate de lopéramide comprenaient : nausée, vomissements, céphalées, météorisme, douleurs abdominales, crampes et coliques abdominales.

3) Réactions indésirables fréquentes dans 76 études contrôlées ou non sur la diarrhée aiguë ou chronique

Le tableau 3 rapporte les réactions indésirables d'incidence $\geq 1,0$ % (« fréquentes ») dans l'ensemble des études cliniques :

Tableau 3 : Diarrhée aiguë ou chronique -- Réactions indésirables fréquentes ($\geq 1,0$ %) lors des essais cliniques

	Diarrhée aiguë	Diarrhée chronique	Toutes les études ^a
Nbre de patients traités	1913	1371	3740
Appareil digestif			
Nausée	0,7%	3,2%	1,8%
Constipation	1,6%	1,9%	1,7%
Crampes abdominales	0,5%	3,0%	1,4%

^a Ensemble des patients de tous les essais cliniques, y compris lorsque la nature chronique ou aiguë de la diarrhée n'était pas précisée.

Réactions indésirables signalées en pharmacovigilance

La liste suivante résume les réactions indésirables, potentiellement causées par le chlorhydrate de lopéramide, signalées après la mise en marché du produit. Ces manifestations étant rapportées de façon volontaire, à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence réelle ou d'établir une relation de cause à effet avec le médicament.

Système immunitaire

On a signalé, sous chlorhydrate de lopéramide, des réactions allergiques, dont des cas d'hypersensibilité graves (dont choc anaphylactique et réactions de type anaphylactique).

Système nerveux

Étourdissements, évanouissements et obnubilation.

Appareil digestif

Douleur abdominale, iléus, distension abdominale, nausée, constipation, vomissement, mégacôlon et mégacôlon toxique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), flatulences et dyspepsie.

Reins et voies urinaires

Rétention urinaire

Psychiatrie

Étourdissements

Peau et tissus sous-cutanés

Éruption cutanée, urticaire et prurit, oedème de Quincke, éruptions bulleuses (dont syndrome de Stevens-Johnson), érythème polymorphe et nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés sous chlorhydrate de lopéramide.

Certaines des réactions indésirables signalées lors des essais cliniques et en pharmacovigilance

correspondent à des symptômes du syndrome diarrhéique sous-jacent (douleurs et malaises à l'abdomen, nausées, vomissements, bouche sèche, fatigue, somnolence, étourdissements, constipation et flatulences). Il est souvent difficile de distinguer ces symptômes des réactions indésirables au médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Des données non cliniques ont démontré que le lopéramide était un substrat de la glycoprotéine-P. L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) avec la quinidine ou le ritonavir (deux inhibiteurs de la glycoprotéine P) multipliait par 2 ou 3 le taux sérique de lopéramide. On ignore toutefois la portée clinique de cette interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P, sous lopéramide à posologie recommandée.

La coadministration de lopéramide (dose unique de 4 mg) et d'itraconazole (inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P) multipliait par 3 ou 4 le taux sérique de lopéramide. Dans la même étude, le gemfibrozil (inhibiteur du CYP2C8) multipliait par ≈ 2 le taux sérique de lopéramide. L'association d'itraconazole et de gemfibrozil multipliait par 4 le pic plasmatique de lopéramide, et par 13 l'exposition plasmatique totale. D'après les tests psychomoteurs (p. ex. : somnolence subjective et test de substitution de codes [Digit Symbol Substitution Test]), ces augmentations ne s'accompagnaient pas d'effets sur le SNC.

L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) et de kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P) multipliait par 5 le taux plasmatique de lopéramide. Cette augmentation n'était pas associée à des effets pharmacodynamiques accrus mesurables par pupillométrie.

La coadministration de desmopressine par voie orale triplait le taux sérique de desmopressine, probablement par ralentissement de la motilité gastro-intestinale.

On s'attend à ce que les effets du chlorhydrate de lopéramide soient potentialisés par les médicaments aux propriétés pharmacologiques similaires et diminués par les médicaments accélérant le transit gastro-intestinal.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été établie.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

ADULTES et ENFANTS DE \geq 12 ANS – Caplets Sandoz Loperamide

Diarrhée aiguë :

La posologie de Sandoz Loperamide (chlorhydrate de lopéramide) est de 2 caplets (4 mg) au départ, suivis de 1 caplet (2 mg) après chaque selle liquide. Les études cliniques indiquent que la maîtrise de la diarrhée survient dès la première prise chez 50 % des patients. La posologie quotidienne ne doit pas dépasser 8 caplets (16 mg).

Diarrhée chronique :

La posologie de Sandoz Loperamide est de 4 mg (2 caplets) au départ, suivis de 2 mg (1 caplet) après chaque selle liquide jusqu'à maîtrise de la diarrhée; la posologie sera ensuite réduite et adaptée aux besoins individuels. Une fois la posologie quotidienne optimale établie, la dose totale peut être administrée en une ou plusieurs prises par jour. La posologie d'entretien était de 4-8 mg/jour, en moyenne, lors des essais cliniques.

La dose maximale dans la diarrhée chronique est de 8 caplets/jour. Si aucune amélioration n'apparaît après 10 jours à 16 mg/jour, il est peu probable que les symptômes disparaissent en continuant le traitement.

ENFANTS (6-12 ans) -- Caplets Sandoz Loperamide

Les caplets Sandoz Loperamide ne conviennent pas aux enfants de moins de 6 ans.

Diarrhée aiguë ou chronique : Le lopéramide ne devrait être utilisé, chez l'enfant, que sur recommandation médicale. Le tableau suivant résume la posologie initiale recommandée chez l'enfant de 6 à 11 ans.

Posologie recommandée pour la première journée

Six à huit ans : (20-30 kg)	2 mg BID (4 mg par jour)
Huit à douze ans : (>30 kg)	2 mg TID (6 mg par jour)

Après le premier jour, on recommande de ne redonner Sandoz Loperamide (à 1 mg/10 kg de poids corporel) qu'après une selle liquide, sans dépasser la dose maximale recommandée.

Durée du Traitement

Le chlorhydrate de lopéramide peut être administré pour de longues périodes. On ne constatait, après de nombreuses années d'administration, aucune anomalie significative des examens suivants : analyses de sang et d'urine, bilan hépatique et rénal, ECG et examen ophtalmologique. On n'a observé aucune tolérance à l'effet antidiarrhéique. Le test de dilatation pupillaire à la naloxone indiquait une absence d'effet sur le SNC, sous chlorhydrate de lopéramide au long cours, chez les patients atteints de diarrhée chronique.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes

La surdose (ou une surdose relative par insuffisance hépatique) peut produire : dépression du SNC (stupeur, troubles de la coordination, somnolence, myosis, hypertonie musculaire, dépression respiratoire), rétention urinaire et iléus paralytique. Les enfants seraient plus sensibles que les adultes aux effets sur le SNC.

Durant les essais cliniques, un adulte ayant pris 3 doses de 20 mg en 24 heures a présenté des nausées après la deuxième dose et des vomissements après la troisième. Lors d'études de réactions indésirables, l'ingestion volontaire de ≤ 60 mg de chlorhydrate de loperamide par des sujets sains n'entraînait aucune réaction indésirable importante.

Traitement

On recommande un traitement symptomatique de soutien. Les méthodes classiques de décontamination gastro-intestinale peuvent être utilisées. Le charbon activé, administré à dose appropriée peu après ingestion de chlorhydrate de loperamide, peut diviser par ≤ 9 la quantité de médicament absorbée.

La surdose impose de surveiller l'apparition de signes de dépression du SNC durant au moins 48 heures. En cas de symptômes de surdose, on peut administrer de la naloxone comme antidote. L'effet du chlorhydrate de loperamide étant plus durable que celui de la naloxone (1-3 heures), il pourrait falloir répéter l'administration de naloxone. En cas de réponse à la naloxone, il faudra surveiller étroitement les signes vitaux au moins 48 heures après la dernière dose de naloxone, afin de déceler toute réapparition des symptômes de surdose.

La quantité de médicament éliminée dans l'urine étant relativement faible, la diurèse forcée ne devrait pas être utile dans la surdose au chlorhydrate de loperamide.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La diarrhée résulte de l'atteinte ou du déséquilibre d'au moins l'une des fonctions intestinales : sécrétion, absorption et motilité. On a démontré que le chlorhydrate de loperamide agissait sur chacune de ces fonctions, à travers des mécanismes régis par divers récepteurs : cholinergiques, non cholinergiques, opiacés et non opiacés. Ainsi, le chlorhydrate de loperamide réduit efficacement le volume et la fréquence des selles, améliore la consistance des selles et soulage les crampes abdominales et l'incontinence fécale.

Pharmacodynamique

Le loperamide se lie aux récepteurs des opiacés dans la paroi intestinale. Ce faisant, il inhibe la libération d'acétylcholine et de prostaglandines, diminuant ainsi le péristaltisme et prolongeant le transit intestinal. Le loperamide augmente le tonus du sphincter anal, réduisant ainsi l'incontinence et la défécation impérieuse.

Par suite de la forte affinité du loperamide pour la paroi intestinale et d'un important effet de

premier passage, on retrouve très peu du médicament dans la circulation générale.

Pharmacocinétique

Absorption : La plus grande partie du loperamide ingéré est absorbé par l'intestin, mais, en raison d'un important effet de premier passage, la biodisponibilité générale n'atteint que $\approx 0,3$ %. Les formulations de chlorhydrate de loperamide sont bioéquivalentes quant à la vitesse et à l'importance de l'absorption.

Distribution : Les études de distribution chez le rat ont révélé une forte affinité pour la paroi intestinale, avec une préférence pour les récepteurs de la couche musculaire longitudinale. Le loperamide se lie à 95 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Les données non cliniques ont démontré que le loperamide est un substrat de la glycoprotéine-P.

Biotransformation: Le loperamide est presque entièrement capté par le foie, où il subit biotransformation, conjugaison et excrétion biliaire. La biotransformation du loperamide s'effectue surtout par N-déméthylation oxydative, régie principalement par CYP3A4 et CYP2C8. En raison de l'important effet de premier passage, le taux sérique de médicament inchangé est très faible.

Excrétion : La molécule mère et des dérivés sont principalement excrétés dans les selles. La demi-vie du loperamide chez l'humain est d'environ 11 heures (fourchette : 9-14 heures).

Pédiatrie : Aucune étude de pharmacocinétique n'a été effectuée chez l'enfant.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Rangez le produit à température ambiante, entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ranger hors de portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Caplets Sandoz Loperamide à 2 mg : chaque comprimé vert pâle, en forme de capsule, rainuré et gravé « RXP 2 » d'un côté, contient 2 mg de chlorhydrate de loperamide. Offert en flacons de 100 et de 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 6, 12, 18, 24 et 42 comprimés.

En plus du chlorhydrate de loperamide, chaque caplet contient les ingrédients non médicinaux suivants : stéarate de magnésium, lactose, amidon, cellulose microcristalline, jaune D&C #10 et bleu FD&C #1.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

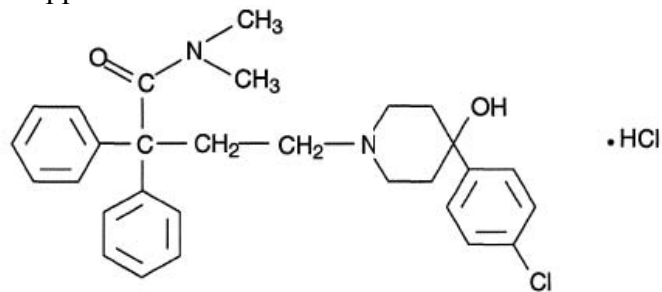
Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate de lopéramide USP

Nom chimique : 1-Piperidinebutanamide, 4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-N,N-diméthyl- α,α -diphényl-1- monohydrochloride.

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$, 513,50

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de lopéramide est une poudre amorphe ou microcristalline, blanche ou jaunâtre, soluble dans le méthanol, le chloroforme et l'éthanol, et légèrement soluble dans l'eau et l'éther. Le produit fond à 225 °C, avec décomposition partielle.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude croisée de biodisponibilité comparée, randomisée, à double insu, sur dose unique prise à jeun, a été menée auprès de volontaires masculins sains. Les résultats observés chez 16 volontaires ayant complété l'étude sont résumés au tableau suivant. La vitesse et le taux d'absorption du loperamide ont été mesurés et comparés après administration orale d'une dose unique de 10 mg (5 caplets de 2 mg) soit du Loperamide (chlorhydrate de loperamide), soit d'Imodium (chlorhydrate de loperamide) fabriqué par Janssen Pharmaceutica Inc.

Loperamide (5 x 2 mg) Données d'observation				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Parameter	Produit à l'essai*	Produit de référence†	% Rapport des moyennes géométriques**	Intervalle de confiance à 90 %**
SSC _T (ng.hr/mL)	30,3	30,8	98,4	86,0 – 112,6
	34,4	34,8		
	(44,5)	(43,1)		
SSC _I (ng.hr/mL)	33,7	33,9	99,4	87,5 – 112,9
	37,6	37,9		
	(42,1)	(40,8)		
C _{MAX} (ng/mL)	1,9	1,87	101,9	90,53-114-8
	2,09	2,13		
	(34,1)	(42,8)		
T _{MAX} *** (h)	4,50 (39)	5,06 (28)		
T _½ *** (h)	14,0 (24)	15,2 (23)		

* Loperamide (chlorhydrate de loperamide) 5 comprimés de 2 mg (fabrique pour Sandoz Canada Inc.)

† Imodium (chlorhydrate de loperamide) 5 comprimés de 2 mg (Janssen Pharmaceutica Inc.), achetés au détail dans une pharmacie canadienne.

** Basé sur la moyenne des moindres carrés.

*** Moyenne arithmétique seulement (CV %).

Biotransformation et pharmacocinétique

Trois volontaires masculins ont ingéré 2,0 mg de loperamide tritié (activité spécifique : 64 mCi/mM) dans des capsules de gélatine. Des prélèvements de sang, d'urine et de selles ont été obtenus avant administration. Par la suite, des échantillons de sang ont été prélevés par tube hépariné après 1, 2, 4, 8, 24, 72 et 168 heures. Des échantillons d'urine ont été prélevés durant 7 jours et des échantillons de selles, durant 8 jours. On a déterminé le contenu en radioactivité de chaque échantillon et déterminé, par dilution isotopique inverse et lyophilisation, les fractions représentant le loperamide, ses dérivés et des composés radioactifs volatils. Le devenir du loperamide tritié ingéré semble similaire chez l'homme et le rat. Le pic plasmatique de loperamide, atteint en 4 heures, était inférieur à 2 ng/ml ($\approx 0,3$ % de la dose ingérée). Environ 1 de la dose était excrété inchangé dans l'urine et 6 %, sous forme de dérivés non volatils. Environ

40 % de la dose étaient excrétés dans les selles, essentiellement en 4 jours, dont 30 % sous forme inchangée.

Traitement de la diarrhée chronique

Onze études menées en Europe et aux États-Unis ont étudié le lopéramide dans la maîtrise des symptômes de la diarrhée chronique. Ces études regroupaient 230 patients des deux sexes, de 20 à 76 ans, atteints de diarrhée chronique bien documentée ou ayant subi d'importantes résections intestinales.

Sept études utilisaient essentiellement le même protocole : comparaison croisée à double insu entre le lopéramide et un produit comparatif, soit un placebo (3 études, 53 patients), soit un antidiarrhéique connu, le diphénoxylate (4 études, 58 patients), à raison de 1 ou 2 fois la posologie recommandée. Les patients étaient toujours affectés au hasard aux séquences de traitement. Dans chaque étude comparant le lopéramide au diphénoxylate, une phase d'épuration sans médicament était prévue au début de l'étude et entre chaque phase de traitement. Les critères d'efficacité comprenaient : fréquence et consistance des selles, débit fécal, temps de transit du carmin, posologie quotidienne et préférences des chercheurs et des patients.

Une étude menée auprès de 15 patients utilisait un protocole différent. Après une phase d'épuration, tous les patients recevaient le lopéramide; les patients ayant bien répondu participaient ensuite à un essai clinique à double insu visant à confirmer les effets observés dans la phase ouverte.

Trois études regroupant 104 patients des deux sexes, de 20 à 76 ans, utilisaient un protocole commun. Après une phase d'épuration, les patients recevaient du lopéramide durant 1 mois. Après cette phase ouverte, les patients étaient randomisés à double insu à recevoir le lopéramide ou un placebo. Lorsque les patients rechutaient, l'insu était levé. Le lopéramide était alors prescrit aux patients jusque-là sous placebo, et les patients ayant rechuté sous lopéramide reprenaient l'antidiarrhéique antérieur à l'étude. En l'absence de rechute, l'insu était levé après environ 1 mois de traitement à double insu. Les patients dont les symptômes étaient maîtrisés sous lopéramide continuaient alors à recevoir ce médicament à long terme.

Ces études contrôlées ont conclu à l'utilité du lopéramide pour maîtriser les symptômes de :

- a) diarrhée chronique d'étiologie diverse, organique ou fonctionnelle (p. ex. : maladie de Crohn, colite ulcéreuse, diarrhée postradiothérapie, côlon irritable)
- b) péristaltisme accru et transit intestinal accéléré après iléostomie, colostomie ou autre résection intestinale.

Le traitement à long terme de la diarrhée chronique a été évalué chez 104 patients des deux sexes durant ≤ 44 mois. Le lopéramide s'est avéré efficace dans le traitement à long terme de la diarrhée chronique; l'amélioration persistait plusieurs années sans augmentation de la posologie.

Traitement de la diarrhée aiguë

Cinq études menées en Europe et aux États-Unis ont évalué le lopéramide à posologie flexible dans le traitement de la diarrhée aiguë. Ces études regroupaient 554 patients traités par

lopéramide. Les critères d'efficacité comprenaient : fréquence et consistance des selles, posologie et récurrence de selles non formées. Les caractéristiques de ces études comprenaient :

- a) après dose unique de 4 mg, la première selle liquide ou non formée survenait après ≥ 24 heures, indiquant un retour à la normale du péristaltisme et du temps de transit;
- b) la dose unique de 4 mg procurait un effet rapide, fiable et prolongé;
- c) le nombre de selles diminuait et la consistance des selles s'améliorait.

Dans ces études, le lopéramide à posologie flexible maîtrisait efficacement les symptômes de diarrhée aiguë.

Épreuves de laboratoire

Certaines études comprenaient des examens hématologiques, biochimiques, urinaires et électrocardiographiques de même que des examens ophtalmologiques cliniques et à la lampe à fente. L'examen des données de laboratoire obtenues sous lopéramide n'a révélé aucun effet à court ou à long terme attribuable au médicament.

Évaluation du risque de pharmacodépendance

Quatre études spéciales ont évalué les éventuelles propriétés opiacées du lopéramide chez l'humain. Ces études ont montré qu'une forte dose (16 mg) ne produisait aucune contraction pupillaire et que la naloxone, antagoniste de la morphine, ne dilatait pas la pupille même après usage prolongé de lopéramide.

La dose optimale par rapport au temps a été évaluée dans 3 études menées chez des patients sous lopéramide au long cours. Dans ces études :

- a) l'amélioration des symptômes se maintenait sans augmenter la dose chez des patients ayant reçu 2 mg BID de lopéramide (médiane) par jour durant 12 mois;
- b) les patients traités ≤ 44 mois réduisaient progressivement leur posologie;
- c) l'amélioration des symptômes se maintenait sans augmenter la dose durant ≤ 38 mois, chez des patients ayant reçu 2-12 mg/jour de lopéramide.

De plus, les études cliniques sur le lopéramide n'ont révélé aucun effet subjectivement agréable chez l'humain ou l'animal. Les effets subjectifs auxquels on peut s'attendre sont reliés à la maîtrise de la diarrhée ou encore, en cas de surdose, à la constipation.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Données chez l'animal

Pharmacodynamie

La motilité intestinale résulte d'une stimulation biphasique, cholinergique et non cholinergique, de la musculature intestinale. L'acétylcholine (ACh), médiateur cholinergique, est responsable du péristaltisme caractéristique de la première phase, alors que les prostaglandines (PG) seraient responsables de la seconde. On a démontré que le lopéramide inhibait la libération d'ACh et de PG à partir d'iléon isolé de cobaye et bloquait directement l'effet des PG dans des préparations

de muscle lisse de rat. Il en résulte une baisse du nombre d'ondes péristaltiques, de la quantité de liquide expulsé par onde, et de la motilité intestinale globale. Dès 0,005 mg/l, in vitro, le lopéramide inhibe de manière soutenue le péristaltisme de l'iléon de cobaye. Cette inhibition, proportionnelle à la dose, touche autant les muscles longitudinaux que circulaires.

À dose inhibant le péristaltisme, dans cette préparation, le lopéramide inhibe les spasmes induits par la nicotine et les décharges électriques. De plus, à partir de 0,14 mg/l, dans cette préparation in vitro, le lopéramide inhibe les contractions induites par l'angiotensine-sérotonine, la bradykinine-chlorure de baryum et l'histamine.

Par contre, jusqu'à 10 mg/l, le lopéramide est inefficace contre la sérotonine sur le fundus de rat, contre l'adrénaline sur la rate de lapin, contre l'acétylcholine sur le duodénum de lapin et contre l'isoprotérénol sur le caecum rectal de la poule. Il produit un léger effet chronotrope négatif sur le muscle papillaire du chat à 3 et 10 mg/l, et sur l'oreillette de cobaye à 0,16 mg/l. Cet antagonisme serait non spécifique.

Chez la souris, le lopéramide est un inhibiteur puissant de la motilité gastro-intestinale, par voie s.c. (DE50 = 0,59 mg/kg) et par voie péritonéale (DE50 = 0,35 mg/kg). Jusqu'à 40 mg/kg, le lopéramide est dénué d'activité pharmacologique générale chez le rat et la souris. La fonction pulmonaire n'est pas affectée, même à forte dose, et les effets cardiovasculaires du lopéramide i.v. dépendent surtout de l'excipient utilisé.

Le lopéramide agit également sur le sphincter anal, dont il augmente le tonus basal et la contraction maximale, ce qui réduit la défécation impérieuse et l'incontinence.

Absorption, sécrétion

On associe à plusieurs substances (endotoxines, prostaglandines, hormones, etc.) des changements de perméabilité de la surface muqueuse aux électrolytes, responsables d'une diarrhée sécrétoire. Certaines substances (peptide intestinal vasoactif, prostaglandine E2, toxine du choléra, entérotoxines thermostables et thermolabiles d'E. coli) augmentent la concentration intracellulaire de nucléotides cycliques, déclenchant ainsi l'ouverture des canaux chloriques de la muqueuse, ce qui entraîne une perte excessive de chlore, d'eau et de sodium vers la lumière intestinale. On a démontré que le lopéramide, sur des tissus isolés dénués de motilité, réduisait la perte de chlore associée à : prostaglandine, toxine de choléra, théophylline, 1,8-dihydroxyanthraquinone et huile de ricin. Le lopéramide p.o. inhibe la diarrhée induite par l'huile de ricin chez le rat (DE50 = 0,15 mg/kg [1 heure]). L'effet antidiarrhéique est rapide, fiable et prolongé. On a aussi montré que le lopéramide diminuait les sécrétions associées à l'entérotoxine d'E. coli, in vivo et in vitro, en augmentant la sécrétion de chlore vers le plasma à travers la membrane séreuse, réduisant ainsi la perte de chlore, de sodium et d'eau à la surface de la muqueuse. Cet effet sur la sécrétion de chlore peut être inhibé par la naloxone.

On croit que la sérotonine, l'acétylcholine et d'autres agonistes cholinergiques produiraient une diarrhée en augmentant le taux intracellulaire de calcium. Le calcium intracellulaire se lie à la calmoduline pour activer l'adénylcyclase, ce qui augmente la concentration intracellulaire de nucléotides cycliques et donc la perméabilité aux ions chlore. Dès 4 mM, in vitro, le lopéramide inhibe l'augmentation de l'action enzymatique induite par le calcium et la calmoduline. Cet effet

semble indépendant de la liaison du lopéramide aux récepteurs opiacés.

Innocuité

On a soigneusement recherché d'éventuels effets narcotiques centraux (et stimuli subjectifs associés) du lopéramide; on a conclu à une dissociation complète entre ses effets gastrointestinaux et ses effets sur le SNC. L'effet antidiarrhéique du lopéramide apparaît à faible dose orale ou parentérale; par contre, les doses orales non toxiques sont dénuées d'effet analgésique chez le rat, et même des doses s.c. et i.p. toxiques n'induisent aucun effet comportemental morphinique chez la souris. Contrairement au fentanyl, à la morphine, à la codéine et au diphénoxylate, le lopéramide au long cours, même à 300 fois la dose antidiarrhéique, ne produit ni dépendance physique chez la souris, ni sevrage de type narcotique chez le rat; on n'a pu démontrer l'existence d'une préférence pour le lopéramide. De plus, le lopéramide ne peut se substituer au fentanyl chez le rat ayant acquis une préférence pour les narcotiques. On a exclu une préférence gustative pour le fentanyl contre le lopéramide comme explication de cette constatation. Enfin, le processus d'apprentissage de la distinction entre produits fournit les preuves les plus directes et concluantes de l'incapacité du lopéramide à induire les stimuli subjectifs spécifiquement associés aux effets centraux de tous les narcotiques testés.

Biotransformation et pharmacocinétique

On a administré du lopéramide tritié p.o. à 8 groupes de 5 rats Wistar (250±10g) à jeun, à raison de 1,25 mg/kg. L'urine et les fèces ont été collectées pendant ≤4 jours. Les rats ont été sacrifiés entre 1 et 96 heures après administration afin d'en examiner le sang, les organes et les tissus. On a canulé la bile d'un rat durant 48 heures. On a déterminé le contenu en radioactivité de chaque échantillon et déterminé, par dilution isotopique inverse et lyophilisation, les fractions représentant le lopéramide, ses dérivés et des composés radioactifs volatils. Cinq pour cent seulement du médicament et de ses dérivés ont été retrouvés dans l'urine, la plus grande partie étant excrétée dans les fèces. Le taux plasmatique était faible durant toute l'expérience. Le pic plasmatique de la molécule mère ne dépassait pas 0,22 % de la dose administrée (≈75 mg/ml de plasma). Une heure après ingestion, le tube digestif contenait environ 85 % du lopéramide administré. La concentration cérébrale, très basse, ne dépassait jamais 22 ng/g de tissu cérébral (0,005 % de la dose administrée). On a démontré l'existence d'un shunt entérohépatique; la concentration du médicament dans la circulation générale était basse. La différenciation entre radioactivité totale et composés radioactifs non volatils a démontré que la plus grande partie de la radioactivité émanant des organes provenait d'eau tritiée.

TOXICOLOGIE

Données précliniques d'innocuité

Les études de toxicité sur le lopéramide menées chez le chien (≤12 mois) et chez le rat (≤18 mois) n'ont révélé aucun effet toxique, hormis une certaine baisse du gain de poids et de la consommation de nourriture, respectivement jusqu'à 5 mg/kg/jour (30 x la DMRH [dose maximale recommandée chez l'humain]) et 40 mg/kg/jour (240 x la DMRH). La dose sans effet toxique (DSET) dans ces études, s'établissait à 1,25 mg/kg/jour (8 x la DMRH) chez le chien et à 10 mg/kg/jour (60 x la DMRH) chez le rat. Les études in vivo et in vitro n'ont mis en évidence ni

effet génotoxique, ni potentiel cancérigène du lopéramide. Dans les études de reproduction chez le rat, de très fortes doses de lopéramide (40 mg/kg/jour ou 240 x la DMRH) réduisaient la fertilité et la survie foetale, par suite de toxicité maternelle. Les doses moins élevées étaient sans effet sur la santé maternelle ou foetale et n'affectaient pas le développement périnatal et postnatal.

Les effets précliniques n'étaient observés qu'à exposition considérée suffisamment supérieure à la DMRH pour indiquer une absence de risque clinique.

Toxicité à court terme

La toxicité à court terme du lopéramide (mortalité en 7 jours) a été évaluée chez diverses espèces, sous diverses voies d'administration. On a obtenu les résultats suivants :

Tableau 4 : Toxicité aiguë du lopéramide chez quelques espèces

Espèce	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	PO	105
	SC	75
	IP	28
Rat adulte	PO	185
	IV	5,1
Rat mâle juvénile	PO	135
Rat femelle juvénile	PO	261
Cobaye	PO	41,5
Chien	PO	>40
	IV	2,8

L'indice thérapeutique (DL₅₀/DE₅₀, test de 8 h à l'huile de ricin) du lopéramide p.o. chez le rat est de 1:125. Pour comparaison, voici quelques indices thérapeutiques : diphénoxylate 1 :55, morphine 1:13 et codéine 1:5,5. Notons également que la marge thérapeutique est plus élevée par voie orale que par voie intraveineuse.

Toxicité à moyen terme chez le rat

Des rats Wistar (10 mâles et 10 femelles par groupe) ont reçu du lopéramide dans la nourriture à raison de 40, 10 ou 2,5 mg/100 g de nourriture tous les jours durant 15 semaines. Les témoins recevaient de la nourriture normale. On n'a observé aucune mortalité liée au médicament. La santé, le comportement et l'apparence des rats étaient normaux, hormis un gonflement abdominal observé, les 4 premières semaines, à 40 mg/100 g de nourriture. Aucun effet sur l'hémogramme et sur les analyses de sang et d'urine n'a été observé, sauf une baisse de la créatinine chez les animaux traités. Le gain de poids et la consommation de nourriture diminuaient à 40 mg/100 g de nourriture. À cette dose, on observait de légers changements macroscopiques et microscopiques probablement liés à la consommation réduite de nourriture.

Toxicité à long terme

Rat

Des rats Wistar (30 mâles et 30 femelles par groupe) ont reçu du lopéramide dans la nourriture à raison de 40, 10 ou 2,5 mg/100 g de nourriture tous les jours, alors que les témoins recevaient de la nourriture seulement. Vingt animaux par groupe ont été sacrifiés après 6, 12 et 18 mois. Aucune mortalité liée au médicament n'a été observée. La santé, le comportement et l'apparence

des animaux sont demeurés normaux durant toute l'étude. Le gain de poids et la consommation de nourriture étaient réduits sous 40 mg/100 g de nourriture, surtout les 3 premiers mois. Comme dans l'étude de toxicité à moyen terme, on n'observait aucun effet sur l'hémogramme, les analyses biochimiques et l'analyse d'urine, sauf une baisse de créatinine sous 10 et 40 mg/100 g de nourriture et une hyperhémie intestinale et mésentérique, proportionnelle à la dose.

Chien

Des chiens Beagle (3 mâles et 3 femelles par groupe) ont reçu du lopéramide en capsule de gélatine à raison de 5,0, 1,25 ou 0,31 mg/kg, 6 jours sur 7 durant 12 mois. On observait des cas de dépression, la 1^e semaine, sous 1,25 et 5,0 mg/kg. Le comportement et l'apparence étaient normaux durant le reste de l'étude, hormis la présence occasionnelle de sang dans les fèces sous 5 mg/kg et de fèces molles sous 0,31 et 1,25 mg/kg, surtout les 6 premières semaines. La TA, le pouls, l'ECG, l'hémogramme, la biochimie et l'analyse d'urine étaient normaux durant toute l'étude. L'examen macroscopique et microscopique n'a révélé aucun changement lié à la posologie ou au médicament.

Études de reproduction

Fertilité et performance reproductive générale chez le rat

Des rats Wistar adultes (2 groupes par posologie) ont reçu du lopéramide dans la nourriture à raison de 40, 10 ou 2,25 mg/100 g de nourriture selon le protocole suivant :

Group A	20 mâles	- traitement à partir de 60 jours avant l'accouplement
	20 femelles	- pas de traitement
Group B	20 mâles	- pas de traitement
	20 femelles	- traitement de 14 jours avant l'accouplement jusqu'à la fin de la gestation

Le lopéramide n'avait aucun effet sur la fertilité mâle, en administration orale depuis 60 jours avant l'accouplement, à raison de 40, 10 ou 2,5 mg/100 g de nourriture (soit environ 40, 10 ou 2,5 mg/kg). On n'observait aucune gestation chez les femelles ayant reçu 40 mg/100g de nourriture depuis 14 jours avant l'accouplement jusqu'à la fin d'une durée normale de gestation. On ne dispose donc d'aucune donnée sur les rejetons dans ce groupe. Dans les autres groupes, on n'observait aucune différence quant aux variables suivantes : nombre d'implantations; taille des portées; pourcentage de rejetons vivants, morts ou résorbés; distribution des foetus vivants, morts ou résorbés dans les deux cornes utérines; poids des rejetons vivants. On n'observait aucune évidence de tératogenèse.

Études périnatales et postnatales chez le rat

Des rats Wistar femelles adultes (20 par groupe) ont reçu du lopéramide dans la nourriture à raison de 40, 10 ou 2,5 mg/100 g de nourriture du 16^e jour de gestation jusqu'à la fin de 3 semaines d'allaitement. Les témoins recevaient uniquement de la nourriture. La consommation de nourriture et le gain de poids étaient affectés sous 40 mg/100 g de nourriture, avec pour conséquence une baisse du poids et du taux de survie des foetus. On n'observait aucune différence entre le groupe témoin et les groupes traités (à 2,5, 10 ou 40 mg/100 mg de nourriture) quant aux variables suivantes : taux de gestation, durée de gestation, taille des portées, pourcentage de rejetons vivants et mort-nés. On n'observait aucune malformation chez les

rejetons.

Tableau 5 : Études périnatales et postnatales sur le loperamide chez le rat

	Dose (mg/100 g de nourriture)			
	0	2,5	10	40
Rats adultes				
Taux de gestation (%)	95	95	100	95
Taux de mortalité (%)	0	0	5	0
Portées				
Taille moyenne des portées				
Poids moyen à la naissance (g)	9,8 5,9	11,2 6,0	11,7 5,9	9,6 5,5
Foetus vivants (%)	91,5	95,5	98,5	92,7
Foetus morts (%)	8,5	4,5	1,5	7,3
Survie lors du sevrage (%)	79,6	90,6	71,0	13,8
Malformations	0	0	0	0

Tératologie

Rat

Des rates Wistar gestantes primipares (20 par groupe) ont reçu du loperamide dans la nourriture à raison de 40, 10 et 2,5 mg/100 g de nourriture du 6^e au 15^e jour de gestation. Le 22^e jour, les femelles subissaient une césarienne. Sous 40 mg/100 g de nourriture, 1 seule femelle sur 20 était gestante (ce qui corrobore les résultats de l'étude de fertilité). On n'observait aucune différence entre le groupe témoin et les groupes sous 2,5 ou 10 mg/100 g de nourriture quant aux variables suivantes : taux de gestation, nombre d'implantations; taille des portées; pourcentage de rejetons vivants, morts ou résorbés; distribution des foetus vivants, morts ou résorbés dans les deux cornes utérines; poids des rejetons vivants. On n'observait aucune malformation macroscopique, viscérale ou squelettique.

Tableau 6 : Tératologie chez le rat

	Dose (mg/100 g de nourriture)			
	0	2,5	10	40
Animaux adultes				
Taux de gestation (%)	100	100	95	5
Taux de mortalité (%)	0	0	0	0
Portées				
Taille moyenne des portées				
Poids moyen à la naissance (g)	10,6 5,3	9,3 5,5	9,9 5,2	8,0 4,5
Foetus vivants (%)	93,5	92,5	91,7	88,9
Foetus morts (%)	4,2	0,0	0,5	0,0
Foetus résorbés (%)	2,3	7,5	7,8	11,1
Malformations	0	0	0	0

Lapin

Des lapines blanches de Nouvelle-Zélande primipares, fertilisées par insémination artificielle (15-20 par groupe) ont reçu du loperamide par gavage à raison de 40, 20 ou 5 mg/kg, du 6^e au 18^e jour après insémination. Les témoins recevaient un volume équivalent de solution saline isotonique. Les animaux ont été sacrifiés le 28^e jour. On n'observait aucune différence dans le taux de gestation. Le taux de mortalité était plus élevé sous 40 mg/kg, surtout par suite d'entérite. On ne notait aucune différence, dans le taux de gestation, entre animaux traités et témoins. Le

gain de poids moyen et la taille des portées des femelles traitées étaient affectés; lors de la mise bas, le poids moyen des rejetons des mères sous 40 mg/kg était abaissé. On observait peu ou pas de différence dans le pourcentage de foetus vivants, morts ou résorbés. On n'observait aucune malformation macroscopique, viscérale ou squelettique, hormis un cas de côtes fourchues chez 1 foetus du groupe témoin et un cas de cyclopie chez 1 foetus sous 40 mg/kg.

On ne croit pas que le cas de cyclopie soit relié au médicament, puisque des cas de cyclopie et d'agnathie ont été rapportés chez les foetus de groupes témoins lors d'études antérieures sur la même souche de lapins de Nouvelle-Zélande.

Tableau 7 : Tératologie chez le lapin

	Dose (mg/100 g de nourriture)			
	0	5,0	20	40
Lapins adultes				
Taux de gestation (%)	70	60	70	80
Taux de mortalité (%)	20	10	25	60
Portées				
Taille moyenne des portées				
Poids moyen à la naissance (g)	6,5 40,9	5,4 41,4	5,3 38,1	5,3 34,4
Foetus vivants (%)	98,6	95,2	89,2	87,0
Foetus morts (%)	0	0	0	4,3
Foetus résorbés (%)	1,4	4,8	10,8	8,7
Malformations	1	0	0	1

RÉFÉRENCES

1. Baker, G.F. and Segal, M.B.: The effect of loperamide on the ion fluxes across the isolated rabbit colon. *Biochem. Pharmacol.* 30:3371-3373, 1981.
2. Binder, H.J.: Net fluid and electrolyte secretions: The pathophysiological basis of diarrhoea. *Viewpoints on Digestive Diseases* 12(2): 1980.
3. Brostrom, M.A., Brostrom, C.O., Breckenridge, B.M., and Wolff, J.D.: Calcium-dependent regulation of brain adenylate cyclase. *Adv. Nucleotide Res.* 9:85-99, 1978.
4. Cornett, J.W., Aspeling, R.L., and Mallegol, D.: A double-blind comparative evaluation of loperamide versus diphenoxylate with atropine in acute diarrhea. *Current Ther. Research* 21:629-637, 1977.
5. Data on file, McNeil Consumer Healthcare.
6. de Coster, M., Kerremans, R., and Beckers, J.: A comparative double-blind study of two antidiarrhoeals, difenoxine and loperamide. *Tijdschr Gastroenterol.* 15:337-342, 1972.
7. Demeulenaere, L., Verbeke, S., Muls, M., and Reyntjens, A.: Loperamide: An open multicentre trial and double-blind crossover comparison with placebo in patients with chronic diarrhea. *Current Therapeutic Res.* 16:32-39, 1974.
8. Dom, J., Leyman, R., Schuermans, V., and Brugmans, J.: Loperamide (R 18 553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 8: Clinical investigation. Use of a flexible dosage schedule in a double-blind comparison of loperamide with diphenoxylate in 614 patients suffering from acute diarrhea. *Arzneim.-Forsch. (Drug Research)*, 24:1660-1665, 1974.
9. DuPont, H.L., Flores Sanchez, J., Ericsson, C.D., Mediola Gomez, J., DuPont, M.W., Cruz Luna, A., Mathewson, J.J.: Comparative efficacy of loperamide hydrochloride and bismuth subsalicylate in the management of acute diarrhea. *Am. J. Med.* 88 (6A): 15S19S, 1990.
10. Farack, U.M., Kautz, U., and Loeschke, K.: Loperamide reduces the intestinal secretion but not mucosal cAMP accumulation induced by cholera toxin. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 317:178-179, 1981.
11. Galambos, J.T., Hersh, T., Schroder, S., and Wenger, J.: Loperamide: A new antidiarrheal agent in the treatment of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 70:1026-1029, 1976.
12. Hardcastle, J., Hardcastle, P.T., Read, N.W., and Redfern, J.S.: The action of loperamide in inhibiting prostaglandin-induced intestinal secretion in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 74:563-569, 1981.
13. Heykants, J., Micheils, M., Knaeps, A., and Brugmans, J.: Loperamide (R 18 553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 5: the pharmacokinetics of loperamide in rats and man.

- Arzneim.-Forsch. (Drug Research), 24:1649-1653, 1974.
14. Hughes, S., Higgs, N.B., and Turnberg, L.A.: Antidiarrhoeal activity of loperamide: studies of its influence on ion transport across rabbit ileal mucosa in vitro. *Gut*. 23: 974-979, 1982.
 15. Ilundain, A. and Naftalin R.J.: Opiates increase chloride permeability of the serosal border of rabbit ileum. *J. Physiol.* 316:56-57, 1981.
 16. Karim, S.M.M. and Adaikan, P.G.: The effect of loperamide on prostaglandin-induced diarrhea in rats and man. *Prostaglandins* 13:321-331, 1977.
 17. Koerner, M.M.: Differential effects of loperamide on gut motility. *Gastroenterology* 82:1255, 1982.
 18. Loperamide: Its mechanism of action and possible role in the treatment of secretory diarrheas. A position paper prepared for Janssen Pharmaceutica by ADIS Press Ltd. Submitted for publication.
 19. Marsboom, R., Herin, V., Verstraeten, A., Vandesteene, R., and Fransen, J.: Loperamide (R 18 553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 4: studies on subacute and chronic toxicity and the effect on reproductive processes in rats, dogs and rabbits. *Arzneim.-Forsch. (Drug Research)*, 24:1645-1649, 1974.
 20. McKay, J.S., Linaker, B.D., and Turnberg, L.A.: The influence of opiates on ion transport across rabbit ileal mucosa. *Gastroenterology* 80:279-284, 1981.
 21. Merritt, J.E., Brown, B.L., and Tomlinson, S.: Loperamide and calmodulin. *The Lancet* 319:283, 1982.
 22. Naftalin, R.J.: The role of intracellular calcium in the induction of intestinal secretion. *Clin. Res. Rev.* 1(Suppl. 1):63-71, 1981.
 23. Niemegeers, C.J.E., Lenaerts, F.M., and Janssen, P.A.J.: Loperamide (R 18 553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 1: in vivo oral pharmacology and acute toxicity. Comparison with morphine, codeine, diphenoxylate and difenoxine. *Arzneim.-Forsch. (Drug Research)*, 24:1633-1636, 1974.
 24. Niemegeers, C.J.E., Lenaerts, F.M., and Janssen, P.A.J.: Loperamide (R 18 553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 2: in vivo parenteral pharmacology and acute toxicity in mice. Comparison with morphine, codeine and diphenoxylate. *Arzneim.-Forsch. (Drug Research)*, 24:1636-1641, 1974.
 25. Palmer, K.R., Corbett, C.L., and Holdsworth, C.D.: Double-blind crossover study comparing loperamide, codeine phosphate and diphenoxylate in the treatment of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 79:1271-1275, 1980.

26. Powell, D.W.: Muscle or mucosa: The site of action of antidiarrheal opiates. *Gastroenterology* 80: 406-408, 1981.
27. Read, M., Read, N.W., Barber, D.C., and Duthie, H.L.: Effects of loperamide on anal sphincter function in patients complaining of chronic diarrhea with fecal incontinence and urgency. *Digestive Diseases and Sciences* 27:807-814, 1982.
28. Read, N.W.: Diarrhoea: The failure of colonic salvage. *The Lancet* 320:481-483, 1982.
29. Sandhu, B., Tripp, J.H., Candy, D.C.A., and Harries, J.T.: Loperamide inhibits cholera toxin induced small intestinal secretion. *The Lancet* 314:689-690, 1979.
30. Sandhu, B.K., Tripp, J.H., Candy, D.C.A., and Harries, J.T.: Loperamide: Studies on its mechanism of action. *Gut* 22:658-662, 1981.
31. Schuermans, V., Van Lommel, R., Dom, J., and Brugmans, J.: Loperamide (R 18 553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 6: Clinical pharmacology. Placebo-controlled comparison of the constipating activity and safety of loperamide, diphenoxylate and codeine in normal volunteers. *Arzneim.-Forsch. (Drug Research)*, 24:1653-1657, 1974.
32. Tytgat, G.M., Huibregtse, K., Dagevos, J., and Van Den Ende, A.: Effect of loperamide on fecal output and composition in well-established ileostomy and ileorectal anastomosis. *Digestive Diseases and Sciences* 22:669-676, 1977.
33. Van Neuten, J.M. and Schuurkes, J.A.J.: Effect of loperamide on intestinal motility. *Clin. Res. Rec. 1(Suppl. 1):175-185*, 1981.
34. Van Neuten, J.M., Janssen, P.A.J., and Fontaine, J.: Loperamide (R 18 553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 3: in vitro studies on the peristaltic reflex and other experiments on isolated tissues. *Arzneim.-Forsch. (Drug Research)*, 24:1641-1645, 1974.
35. Verhaegen, H., De Cree, J., and Schuermans, V.: Loperamide (R 18 553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 7: Clinical investigation. Efficacy and safety of loperamide in patients with severe chronic diarrhea. *Arzneim.-Forsch. (Drug Research)*, 24:1657-1660, 1974.
36. Verhaeren, E.H.C., Dreessen, M.J., and Lemli, J.A.: Influence of 1, 8 dihydroxanthraquinone and loperamide on the paracellular permeability across colonic mucosa. *J. Pharmacy and Pharmacol.* 33:526-528, 1981.
37. Watt, J., Candy, D.C.A., Gregory, B., Tripp, J.H., and Harries, J.T.: Loperamide modifies *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin-induced intestinal secretion. *Paediatric Gastroenterology and Nutrition.* 1:583-586, 1982.
38. Wingate D., Phillips, S.F., Lewis, S.J. et al.: Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:773-782.

39. Yagasaki, O., Suzuki, H., and Sohji, Y.: Effects of loperamide on acetylcholine and prostaglandin release from isolated guinea pig ileum. *Japan J. Pharmacol* 28:873-883, 1978.
40. Monographie de produit - IMODIUM® Caplets, IMODIUM® Vit-Dissout et IMODIUM® Solution Orale. Soins-santé grand public McNeil. Date de révision : 13 juillet 2011 (Numéro de contrôle : 145888).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Sandoz Loperamide Comprimés de chlorhydrate de loperamide USP

La présente notice est la troisième partie de la monographie du produit Sandoz Loperamide publiée lorsque le médicament a été approuvé pour vente au Canada. Elle est expressément destinée aux consommateurs. La notice est un résumé qui ne donne pas tous les renseignements sur Sandoz Loperamide. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour toute question sur le médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Sandoz Loperamide sert à soulager rapidement les symptômes liés à la diarrhée.

Les effets de ce médicament :

Sandoz Loperamide rend les selles plus solides et moins fréquentes.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas Sandoz Loperamide en cas de:

- sang dans les selles ou fièvre
- constipation ou ventre gonflé/douloureux
- infection intestinale bactérienne ou possibilité d'empoisonnement alimentaire causé par une bactérie
- maladie inflammatoire de l'intestin
- prise de médicaments prescrits pouvant causer de la constipation (p. ex. : antipsychotiques, antidépresseurs)
- prise d'antibiotiques
- colite ulcéreuse
- allergie au loperamide ou à tout autre ingrédient de la préparation (voir Ingrédients non médicinaux)
- dans le doute, consultez votre pharmacien ou votre médecin.

L'ingrédient médicinal est :

Chlorhydrate de loperamide

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Stéarate de magnésium, lactose, amidon, cellulose microcristalline, jaune D&C #10, bleu FD&C #1.

Les formes posologiques sont :

Sandoz Loperamide est offert en caplets de 2 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

CONSERVER TOUS LES MÉDICAMENTS HORS DE PORTÉE DES ENFANTS

AVANT de prendre Sandoz Loperamide, avisez votre médecin ou votre pharmacien en cas de:

- Grossesse ou allaitement : Sandoz Loperamide n'est pas recommandé durant l'allaitement, car une petite quantité de loperamide pourrait passer dans le lait;
- Méningite ou maladie du foie : vous pourriez avoir besoin de surveillance médicale en prenant Sandoz Loperamide.

CESSEZ le traitement et consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas de :

- aggravation de la diarrhée, durée dépassant 48 heures ou présence de symptômes inhabituels;
- douleur ou gonflement abdominal chez un porteur du VIH

Sandoz Loperamide arrête la diarrhée, mais n'en traite pas la cause. Si possible, la cause de la diarrhée devrait aussi être traitée.

Fatigue, étourdissements ou somnolence peuvent survenir en traitant une diarrhée avec le loperamide. On recommande donc la prudence lors de conduite automobile ou d'utilisation de machines.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avisez toujours votre médecin ou votre pharmacien en cas de :

- Prise d'autres médicaments ou de plantes médicinales, car certains produits ne doivent pas être pris en même temps.
- Prise de médicaments ralentissant l'estomac ou l'intestin (p. ex. : certains antidépresseurs et médicaments contre le rhume et les allergies), car cela pourrait rendre l'effet de Sandoz Loperamide trop puissant.
- Prise de sédatifs.

En particulier, avisez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez un des médicaments suivants :

- ritonavir (contre le VIH)
- quinidine (pour traiter un rythme cardiaque anormal)
- desmopressine (pour diminuer la fréquence urinaire)
- itraconazole ou kétoconazole (contre les infections fongiques)
- gemfibrozil (pour abaisser le taux de cholestérol)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Sandoz Loperamide doit être pris par la bouche avec du liquide, à n'importe quel moment de la journée.

Lorsque vous avez la diarrhée,

- vous perdez beaucoup de liquides; il faut donc boire beaucoup de liquides clairs : eau, jus non sucré ou bouillon.
- ne buvez ni alcool ni lait, et évitez fruits, légumes verts et mets gras ou épicés : ces produits peuvent aggraver la diarrhée.

Dose habituelle :

Adultes (12 ans et plus) : Prenez 2 caplets (4 mg) au début, puis 1 caplet après chaque selle liquide, jusqu'à un maximum de 8 caplets (16 mg) par jour.

Cessez le traitement après une selle solide ou dure, ou encore si vous n'avez pas eu de selle depuis 24 heures.

Surdose :

En cas de surdosage, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences de votre hôpital ou le centre antipoison le plus proche, même en l'absence de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Sandoz Loperamide est généralement bien toléré; lorsque pris comme prescrit, il produit peu de réactions indésirables.

Si une constipation survient, cessez Sandoz Loperamide. En cas de constipation grave, consultez votre médecin.

L'allergie à Sandoz Loperamide est rare. Elle peut se manifester par une éruption cutanée ou de la démangeaison. Si de tels symptômes surviennent, consulter votre médecin.

Les symptômes suivants peuvent se produire (mais peuvent être causés par la diarrhée elle-même) : nausée et vomissements, fatigue, étourdissements ou somnolence, bouche sèche, flatulences.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Douleur abdominale	✓	✓
	Difficulté à uriner	✓	✓
	Gonflement abdominal	✓	✓
	Essoufflement	✓	✓
	Enflure du visage	✓	✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Sandoz Loperamide, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Rangez à température ambiante (15-30 °C), à l'abri de la lumière et de l'humidité, hors de portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS
 Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous avez des questions ou des préoccupations précises au sujet de votre état, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Pour obtenir une copie de ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, communiquez avec Sandoz Canada Inc., au

1-800-361-3062

ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :
 145, Jules-Léger
 Boucherville, (QC), Canada
 J4B 7K8

ou par courriel à :
medinfo@sandoz.com

Ce feuillet a été préparé par Sandoz Canada inc.

Dernière révision : 15 juin 2012