

MONOGRAPHIE

IMODIUM[®] Complet

Chlorhydrate de lopéramide, 2 mg/siméthicone, 125 mg

Antidiarrhéique et antifatulent oral

Soins-santé grand public McNeil
Division de Johnson & Johnson Inc.
88 McNabb St.
Markham, Ontario
L3R 5L2

Date de révision :
22 mai 2019

N° de contrôle de la présentation : 225986

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	9
SURDOSAGE.....	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	11
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	13
ESSAIS CLINIQUES	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	14
TOXICOLOGIE.....	16
RÉFÉRENCES.....	20
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS.....	21

IMODIUM® Complet

Chlorhydrate de loperamide et siméthicone

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes posologiques/Teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Caplets/chlorhydrate de loperamide, 2 mg, et siméthicone, 125 mg	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, consulter la section Présentation, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

IMODIUM® Complet (chlorhydrate de loperamide et siméthicone) est indiqué :

- comme traitement adjuvant à la réhydratation pour la maîtrise symptomatique de la diarrhée aiguë non spécifique associée à un inconfort abdominal causé par les gaz, les ballonnements, la flatulence, les douleurs et les crampes abdominales.

IMODIUM® Complet ne constitue qu'un traitement symptomatique de la diarrhée. Si l'étiologie de la diarrhée est connue, on recommande d'administrer un traitement spécifique, s'il y a lieu.

Enfants (< 12 ans) :

L'emploi de l'association chlorhydrate de loperamide/siméthicone n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans, sauf sur l'avis d'un médecin.

L'association chlorhydrate de loperamide/siméthicone ne doit pas être administrée aux enfants de moins de 6 ans sans ordonnance médicale et sans la supervision d'un médecin.

L'association chlorhydrate de loperamide/siméthicone est contre-indiquée chez les enfants de moins de 2 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation ou des composants du contenant. Pour une liste complète des ingrédients, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.
- L'association chlorhydrate de loperamide/siméthicone est contre-indiquée chez les enfants de moins de 2 ans.
- L'association chlorhydrate de loperamide/siméthicone est contre-indiquée chez les patients pour lesquels la constipation doit être évitée.

- L'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone ne doit pas être administrée aux patients atteints de dysenterie aiguë avec présence de sang dans les selles et de fièvre importante. La diarrhée expose à la déshydratation par perte de liquides et d'électrolytes. L'emploi de l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone ne doit pas exclure les mesures de remplacement hydrique et électrolytique.
- L'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone ne doit pas être administrée aux patients atteints d'une entérocôlite bactérienne causée par des espèces invasives telles que *Salmonella*, *Shigella* ou *Campylobacter*.
- L'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone ne doit pas être administrée aux patients atteints de colite ulcéreuse aiguë ou de colite pseudomembraneuse associée aux antibiotiques à large spectre. Chez ces patients, les médicaments qui inhibent la motilité intestinale ou qui ralentissent le transit intestinal augmentent le risque de séquelles importantes telles que l'iléus, le mégacôlon et le mégacôlon toxique. Le traitement par l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone doit être interrompu si une distension abdominale ou des symptômes incommodants apparaissent. En général, l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone ne doit pas être administrée aux patients chez qui une inhibition du péristaltisme doit être évitée.
- IMODIUM® Complet ne doit pas être administré aux patients ayant de la difficulté à avaler.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Si une amélioration clinique n'est pas observée dans les 48 heures, il faut interrompre le traitement par l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone et consulter un médecin.

En cas d'ingestion accidentelle de l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone par des enfants, consulter la section SURDOSAGE.

L'emploi de doses plus élevées que celles recommandées pour la maîtrise de la diarrhée peut entraîner des anomalies du rythme cardiaque et des effets cardiaques graves pouvant causer la mort.

De la fatigue, des étourdissements ou de la somnolence peuvent se produire dans le contexte des syndromes diarrhéiques traités par le lopéramide. C'est pourquoi la précaution est de mise chez les personnes qui conduisent un véhicule ou prennent les commandes d'une machine.

L'abus et le mauvais usage du lopéramide, à titre de substitut aux opioïdes, ont été décrits chez des personnes ayant une dépendance aux opioïdes.

Dépendance/tolérance

Aucun phénomène de dépendance physique au chlorhydrate de lopéramide n'a été mis en évidence chez l'humain. Toutefois, des études portant sur des singes dépendants à la morphine ont révélé que l'administration de doses de chlorhydrate de lopéramide supérieures aux doses recommandées chez l'être humain prévenait l'apparition des symptômes de sevrage de la morphine. Chez l'humain, par contre, l'épreuve pupillaire de provocation par la naloxone, dont un résultat positif indique la présence d'effets semblables à ceux des opiacés, effectuée après l'administration d'une dose unique élevée ou après un traitement de plus de 2 ans par le chlorhydrate de lopéramide, s'est révélée négative. Rien n'indique qu'il existe un risque de dépendance à la siméthicone.

Fonction hépatique

Les patients atteints d'insuffisance hépatique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe de toxicité au niveau du système nerveux central (SNC), en raison de l'important effet de premier passage hépatique du lopéramide. IMODIUM® Complet doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, car il risque d'entraîner un surdosage relatif causant une toxicité pour le SNC.

Système immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH, le traitement de la diarrhée par l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone doit être interrompu dès les premiers signes de distension abdominale. On a signalé des cas isolés de constipation opiniâtre associée à un risque accru de mégacôlon toxique chez des patients infectés par le VIH qui présentaient une colite infectieuse d'origine virale ou bactérienne et qui recevaient du chlorhydrate de lopéramide.

Système nerveux

L'administration de l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone à de jeunes enfants ou en présence de perturbations de la barrière hémato-encéphalique (p. ex., méningite) doit se faire sous étroite surveillance, en raison de la grande variabilité de la réponse au médicament dans ces cas. La déshydratation, en particulier chez les jeunes enfants, peut favoriser la variabilité des réactions à l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone.

Fonction rénale

Étant donné que la plus grande partie du médicament est métabolisée et que les métabolites et le médicament intact sont excrétés dans les selles, il est inutile d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone au cours de la grossesse n'a pas été confirmée. Des études de reproduction menées sur des rates et des lapines gravides n'ont mis en évidence aucun trouble de la fertilité ni effet toxique sur le fœtus à des doses 30 fois supérieures à la dose thérapeutique chez l'humain. Par conséquent, le médecin doit recommander un traitement par l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone uniquement si les bienfaits thérapeutiques l'emportent sur les risques potentiels.

Bien qu'aucune donnée ne porte à croire que le lopéramide ou la siméthicone possèdent des propriétés tératogènes ou embryotoxiques, il faut soigneusement évaluer les bienfaits thérapeutiques en fonction des risques éventuels avant d'administrer l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone à une femme enceinte, surtout pendant le premier trimestre de la grossesse.

Femmes qui allaitent : De petites quantités de lopéramide peuvent se retrouver dans le lait maternel. Par conséquent, l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Enfants (< 12 ans) :

L'emploi de l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans, sauf sur l'avis d'un médecin. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

L'administration de l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone à de jeunes enfants doit se faire sous étroite surveillance, en raison de la grande variabilité des réponses au médicament dans ces cas. La déshydratation, en particulier chez les jeunes enfants, peut favoriser la variabilité des réactions à l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone.

Chez les personnes souffrant de diarrhée grave, en particulier chez les enfants, il peut se produire une perte de

liquides et d'électrolytes. Dans ces cas, l'administration d'un traitement visant à remplacer les liquides et les électrolytes doit être envisagée.

L'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone ne doit pas être administrée aux enfants de moins de 6 ans sans ordonnance médicale et sans la supervision d'un médecin.

L'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone est contre-indiquée chez les enfants de moins de 2 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

La norme établie par le *Council for International Organizations of Medical Science* (CIOMS) a été adoptée pour définir la fréquence des effets indésirables :

Très fréquents (> 1/10);

Fréquents (> 1/100, < 1/10)

Peu fréquents (> 1/1000, < 1/100);

Rares (> 1/10 000, < 1/1000);

Très rares (< 1/10 000); comprend notamment les cas isolés.

Aperçu des effets indésirables

Des réactions d'hypersensibilité, telles qu'une éruption cutanée ou de l'urticaire, ainsi que des cas extrêmement rares de réaction anaphylactique (y compris de choc anaphylactique) ou d'éruption bulleuse, y compris une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, ont été signalés à l'emploi du chlorhydrate de lopéramide. Dans la majorité des cas, les patients prenaient aussi d'autres médicaments qui ont pu causer ces effets ou y contribuer.

Les effets indésirables observés chez les adultes au cours des essais cliniques sur les comprimés à croquer contenant l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone étaient en général mineurs, autolimitatifs et peu fréquents : nausées, modification du goût (< 2 %), céphalées, frissons, sécheresse buccale, toux, éruption cutanée (< 1 %), constipation (< 1 %) et/ou distension abdominale ont également été rapportés. Dans de très rares cas, en particulier lorsque les consignes relatives au traitement n'avaient pas été respectées, on a signalé un iléus (y compris des cas d'iléus paralytique). De rares cas de rétention urinaire ont été signalés.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les chiffres présentés ci-dessous fournissent une indication de la fréquence des effets indésirables observés pendant les essais cliniques, mais ne représentent pas nécessairement leur incidence et leur fréquence réelles telles que mesurées dans des études épidémiologiques.

1) Effets indésirables fréquents chez les patients souffrant de diarrhée aiguë

Le tableau suivant présente les effets indésirables dont l'incidence dans les essais cliniques était égale ou supérieure à 1,0 % et qui ont été considérés comme « fréquents ». Ils ont été observés plus souvent chez les patients qui prenaient l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone que chez ceux qui prenaient un placebo.

Tableau 1 - Effets indésirables (EI) fréquents (incidence d'au moins 1,0 % dans les essais cliniques) observés chez les patients souffrant de diarrhée aiguë

	Lopéramide à 2 mg + siméthicone à 125 mg n = 462 (%)	Lopéramide à 2 mg n = 456 (%)	Siméthicone à 125 mg n = 462 (%)	Placebo n = 456 (%)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	1,7	0,4	0,4	0,4
Troubles du système nerveux				
Dysgueusie	1,9	4,2	0,0	0,2

L'effet indésirable dont l'incidence était égale ou supérieure à 1,0 %, qui a été classé « fréquent » et signalé plus souvent chez les patients recevant le placebo que chez ceux recevant l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone était : étourdissements.

Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance

L'association lopéramide/siméthicone contient du chlorhydrate de lopéramide. Par conséquent, les effets indésirables considérés notables lors de l'administration de chlorhydrate de lopéramide seront aussi inclus dans la présente section, en raison du risque théorique que des effets similaires se fassent sentir, même s'ils n'ont pas encore été signalés dans le cas de l'association lopéramide/siméthicone.

Les effets indésirables pour lesquels il pourrait exister une relation de cause à effet avec l'administration de l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone et qui ont été signalés après la commercialisation du produit sont présentés ci-dessous. Étant donné que ces effets ont été signalés sur une base volontaire à partir d'une population d'effectif inconnu, ils ne représentent peut-être pas une estimation fidèle de la fréquence réelle ni ne permettent de trancher quant à une éventuelle relation causale avec le médicament.

Troubles du système immunitaire

Les effets suivants ont été signalés à l'emploi du chlorhydrate de lopéramide : réactions allergiques et certains cas de réactions graves d'hypersensibilité, y compris le choc anaphylactique et des réactions anaphylactoïdes.

Troubles du système nerveux

Les effets suivants ont été signalés à l'emploi du chlorhydrate de lopéramide : étourdissements, perte de connaissance, anomalie de la coordination, hypertonie, stupeur et affaiblissement des facultés.

Troubles oculaires

Des cas de myosis ont été signalés à l'emploi du chlorhydrate de lopéramide.

Troubles gastro-intestinaux

Les effets suivants ont été signalés à l'emploi du chlorhydrate de lopéramide : douleur abdominale/douleur abdominale haute, nausées, constipation, flatulence, vomissements, dyspepsie, distension abdominale, iléus, y compris des cas d'iléus paralytique, et mégacôlon, y compris des cas de mégacôlon toxique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles rénaux et urinaires

Des cas de rétention urinaire ont été signalés à l'emploi du chlorhydrate de lopéramide.

Troubles mentaux et psychiques

Somnolence

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés

Les effets suivants ont été signalés à l'emploi du chlorhydrate de lopéramide : éruptions cutanées, urticaire et prurit, œdème de Quincke et éruptions bulleuses, y compris syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse.

Organes des sens

Dysgueusie

Parmi les effets indésirables signalés au cours des essais cliniques et de la phase postcommercialisation du lopéramide, un certain nombre correspondent à des symptômes du syndrome diarrhéique sous-jacent (douleurs et inconfort abdominaux, nausées, vomissements, sécheresse buccale, fatigue, somnolence, étourdissements, constipation et flatulence). Il est souvent difficile de distinguer ces symptômes des effets indésirables du médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Des données non cliniques ont révélé que le lopéramide est un substrat de la glycoprotéine P. L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) avec de la quinidine ou du ritonavir, qui sont tous deux des inhibiteurs de la glycoprotéine P, a entraîné une multiplication par 2 ou 3 des concentrations plasmatiques de lopéramide. On ignore toutefois quelle est la pertinence clinique de cette interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P, lorsque le lopéramide est administré aux doses recommandées.

L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 4 mg) et d'itraconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation du triple au quadruple des concentrations plasmatiques de lopéramide. Au cours de cette même étude, un inhibiteur du CYP2C8, le gemfibrozil, a augmenté d'environ 2 fois les concentrations de lopéramide. L'association d'itraconazole et de gemfibrozil a entraîné une augmentation au quadruple des pics plasmatiques de lopéramide et une augmentation de 13 fois de l'exposition plasmatique totale. Ces augmentations n'ont pas été associées à des effets sur le système nerveux central (SNC) tel que mesuré par les tests psychomoteurs (p. ex., somnolence subjective et test de substitution de codes).

L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) et de kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation au quintuple des concentrations plasmatiques de lopéramide. Cette augmentation n'a pas été associée à des effets pharmacodynamiques tels que mesurés par pupillométrie.

Un traitement concomitant par la desmopressine a entraîné une augmentation au triple des concentrations plasmatiques de desmopressine, probablement en raison de la réduction de la motilité gastro-intestinale.

Il faut s'attendre à ce que les effets du lopéramide soient potentialisés par les médicaments qui ont des propriétés pharmacologiques similaires et diminués par les médicaments qui accélèrent le transit gastro-intestinal.

Étant donné que la siméthicone n'est pas absorbée dans le tube digestif, on ne s'attend pas à ce qu'il se produise des interactions notables entre la siméthicone et d'autres médicaments.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-plante médicinale

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

Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les examens de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes et enfants de 12 ans et plus : Prendre 2 caplets IMODIUM® Complet après la première selle trop liquide, puis prendre 1 caplet après chaque selle trop liquide par la suite, jusqu'à un maximum de 4 caplets par jour, pendant un maximum de 2 jours.

Enfants de 6 à 11 ans : L'emploi d'IMODIUM® Complet n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans, sauf sur l'avis d'un médecin.

Voici la dose proposée pouvant être utilisée :

Prendre 1 caplet IMODIUM® Complet après la première selle trop liquide, puis la moitié d'un caplet après chaque selle trop liquide par la suite, jusqu'à un maximum de 3 caplets (enfants de 9 à 11 ans) ou de 2 caplets (enfants de 6 à 8 ans) par jour, pendant un maximum de 2 jours.

L'administration d'IMODIUM® Complet aux enfants de moins de 12 ans doit se faire sous étroite surveillance en raison de la grande variabilité de la réponse au médicament et d'une difficulté à avaler éventuelle.

Personnes âgées (> 65 ans) :

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

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans les cas d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :

Bien qu'on ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique relative à l'insuffisance hépatique, IMODIUM® Complet devrait être utilisé avec prudence chez ces patients, en raison du métabolisme de premier passage réduit (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Administration

IMODIUM® Complet doit être administré par voie orale. Vous pouvez le prendre à toute heure de la journée. Les caplets doivent être pris avec un grand verre d'eau (250 ml).

Boire beaucoup de liquides clairs afin de prévenir la déshydratation qui peut accompagner la diarrhée. Prendre à jeun (1 heure avant ou 2 heures après un repas).

SURDOSAGE

Symptômes

En cas de surdosage (y compris le surdosage relatif dû à une insuffisance hépatique), la dépression du SNC (stupeur, troubles de la coordination, somnolence, myosis, hypertonie musculaire, dépression respiratoire), la rétention urinaire et un iléus paralytique peuvent apparaître. Les enfants peuvent être plus sensibles que les adultes aux effets sur le SNC.

Dans les essais cliniques réalisés sur le lopéramide, un adulte qui avait pris 3 doses de 20 mg au cours d'une période de 24 heures a eu des nausées après la deuxième dose et a vomi après la troisième. Lors d'études conçues pour déterminer la survenue potentielle d'effets secondaires, l'ingestion volontaire d'une dose unique pouvant atteindre 60 mg de chlorhydrate de lopéramide par des sujets sains n'a entraîné aucun effet indésirable important.

Chez les personnes ayant ingéré des surdoses intentionnellement (doses rapportées de 40 à 792 mg par jour) de chlorhydrate de lopéramide, un prolongement de l'intervalle QT et du complexe QRS, et/ou des arythmies ventriculaires graves, notamment des torsades de pointe, ont été observés (voir Mises en garde et précautions). Des cas mortels ont également été signalés. L'usage abusif, le mauvais usage et/ou le surdosage par des doses excessives de lopéramide peuvent révéler la présence du syndrome de Brugada. Le syndrome de Brugada est un trouble électrophysiologique cardiaque héréditaire qui produit une modification du courant ionique transmembranaire du potentiel d'action cardiaque. Les patients atteints du syndrome de Brugada ne souffrent habituellement pas de cardiopathie structurelle, mais présentent un risque accru de syncope et de décès d'origine cardiaque.

Traitement

Des études cliniques ont démontré que l'administration d'une suspension de charbon activé aussitôt après l'ingestion du chlorhydrate de lopéramide peut diminuer jusqu'à 9 fois la quantité de médicament passant dans la circulation générale. Une suspension de 100 g de charbon activé doit être administrée par voie orale dès que le patient peut tolérer les liquides.

Dans les cas de surdosage, on doit surveiller l'ECG afin de déceler un allongement de l'intervalle QT.

En présence de symptômes de surdosage au niveau du SNC, on peut administrer de la naloxone comme antidote. La durée d'action du lopéramide étant plus longue que celle de la naloxone (1 à 3 heures), il faudra peut-être administrer plusieurs doses de naloxone. Il faudra surveiller étroitement le patient pendant au moins 48 heures afin de déceler une dépression possible du SNC.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de votre région.
--

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La diarrhée se caractérise par un déséquilibre ou un trouble de l'une ou de plusieurs des fonctions de l'intestin, notamment la sécrétion, l'absorption et la motilité. L'activité du chlorhydrate de lopéramide sur chacune de ces fonctions a été démontrée et elle s'exerce par l'entremise des récepteurs cholinergiques, non cholinergiques, opiacés et non opiacés. Le chlorhydrate de lopéramide réduit le volume et la fréquence des selles, contribue à leur rendre leur aspect moulé, et soulage les symptômes de crampes abdominales et d'incontinence fécale.

Pharmacodynamie

Le lopéramide se lie aux récepteurs opiacés dans la paroi intestinale. Ce faisant, il inhibe la libération d'acétylcholine et de prostaglandines, diminuant donc le péristaltisme intestinal, allongeant le temps de transit

intestinal et augmentant la résorption de l'eau et des électrolytes. Le loperamide ne modifie pas la flore physiologique. Le loperamide augmente le tonus du sphincter anal, réduisant ainsi l'incontinence et le besoin impérieux d'aller à la selle. En raison de son affinité élevée pour la paroi intestinale et de son important métabolisme de premier passage hépatique, le loperamide n'atteint guère la circulation générale.

La siméthicone est un agent tensio-actif inerte dont les propriétés antimoussantes aident à soulager les symptômes associés à la diarrhée, particulièrement la flatulence, l'inconfort abdominal, les ballonnements et les crampes.

Pharmacocinétique

La diarrhée est souvent associée à un inconfort abdominal causé par les gaz. La siméthicone (polydiméthylsiloxane) est un antimoussant qui agit dans l'estomac et l'intestin en modifiant la tension à la surface des bulles de gaz afin qu'elles fusionnent et s'éliminent facilement.

Lors d'essais cliniques, l'association chlorhydrate de loperamide/siméthicone s'est avérée généralement plus efficace que l'une ou l'autre de ces substances actives prises seules pour le soulagement des symptômes de la diarrhée et de l'inconfort causé par les gaz.

Seule une très petite quantité (0,3 %) de la dose de loperamide administrée est absorbée par le tube digestif. Après la prise par voie orale de 4 comprimés à croquer de chlorhydrate de loperamide/siméthicone par 24 volontaires adultes en bonne santé, les concentrations plasmatiques de médicament inchangé sont demeurées inférieures à 1,5 ng/ml. La concentration maximale de loperamide a été atteinte 6,6 heures après l'ingestion et la demi-vie d'élimination apparente était d'environ 22 heures. Aucune observation ne permet de croire que la siméthicone est absorbée par le tube digestif. Elle serait physiologiquement inerte et dépourvue d'effets toxiques.

Absorption : Le loperamide est principalement absorbé dans l'intestin mais, en raison de son métabolisme de premier passage considérable, sa biodisponibilité générale n'est que d'environ 0,3 %. La composante siméthicone de l'association loperamide/siméthicone n'est pas absorbée.

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

Métabolisme : L'élimination du loperamide s'effectue essentiellement par le foie, où il est métabolisé, conjugué et éliminé avec la bile. La N-déméthylation oxydative est la principale voie métabolique du loperamide et est médiée principalement par le CYP3A4 et le CYP2C8. En raison de cet effet de premier passage important, les concentrations de médicament inchangé demeurent très faibles.

Élimination : L'élimination du loperamide inchangé et de ses métabolites s'effectue essentiellement par les selles. La demi-vie du loperamide chez l'humain est d'environ 11 heures (intervalle entre 9 et 14 heures).

Populations et affections particulières

Enfants : Aucune étude de pharmacocinétique n'a été effectuée chez les enfants.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation :

IMODIUM® Complet (caplets blancs à odeur de vanille, sécables, marqués en creux de « IMO » d'un côté et marqués en creux de « 2 » et de « 125 » de l'autre côté) : chaque caplet contient 2 mg de chlorhydrate de lopéramide et 125 mg de siméthicone. Les caplets sont emballés dans des plaquettes alvéolées de 20 caplets et des flacons de 42 caplets.

Ingrédients non médicinaux :

IMODIUM® Complet : acésulfame-potassium, acide stéarique, arôme, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, maltodextrine, phosphate bicalcique, propylèneglycol.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

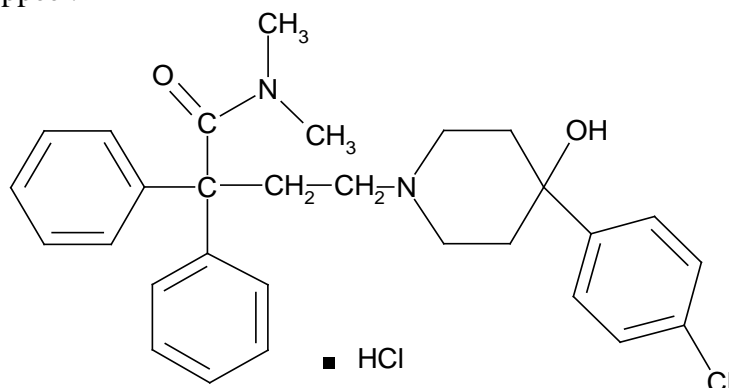
Substance médicamenteuse (1^{re} de 2)

Dénomination commune : chlorhydrate de lopéramide, USP

Nom chimique : chlorhydrate de 4-(4-chlorophényl)-4-hydroxy-N,N-diméthyl- α,α -diphényl-1-pipéridinebutyramide

Formule et masse moléculaires : $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$, 513,51

Formule développée :



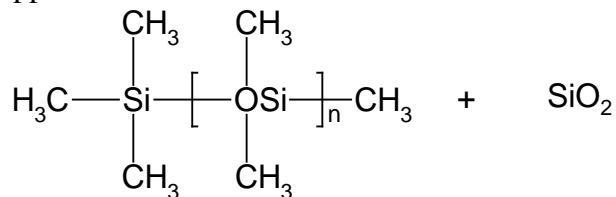
Propriétés physicochimiques : poudre microcristalline amorphe, de couleur blanche à légèrement jaunâtre; soluble dans le méthanol, le chloroforme et l'éthanol, légèrement soluble dans l'eau et l'éther; pratiquement insoluble au pH physiologique (< 0,002 %); point de fusion, avec décomposition, entre 220 et 228 °C. pKa de 8,66.

Substance médicamenteuse (2 of 2)

Dénomination commune : siméthicone, USP

Nom chimique : mélange d' α -(triméthylsilyl)- ω -méthyl-poly[oxy(diméthylsilylène)] et de dioxyde de silicium.

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Liquide gris pâle, huileux, non miscible avec l'eau et l'alcool, miscible avec le chloroforme et l'éther; indice de réfraction (n_D^{25}) : 1,400 à 1,410; densité : 0,964 à 0,984.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude croisée, ouverte, avec répartition aléatoire des sujets, portant sur 2 traitements administrés en une seule dose (4 x [2 mg de lopéramide/125 mg de siméthicone]) et visant à comparer la biodisponibilité du lopéramide contenu dans IMODIUM® Complet et les comprimés à croquer IMODIUM® Complet a été menée auprès de 28 volontaires des deux sexes, en bonne santé et à jeun. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 – Résumé des données de biodisponibilité comparative

LOPÉRAMIDE 4 x (2 mg de chlorhydrate de lopéramide/125 mg de siméthicone) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
PARAMÈTRE	TEST IMODIUM® Complet*	RÉFÉRENCE Comprimés à croquer IMODIUM® Complet*	RAPPORT EN % DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES	INTERVALLE DE CONFIANCE À 90 %
ASC _T (ng.h/ml)	29,3 32,4 (51)	27,4 30,0 (49)	106,9	102,1 à 113,3
ASC _I (ng.h/ml)	33,6 37,1 (52)	31,4 34,6 (52)	107,0	102,0 à 113,0
C _{MAX} (ng/ml)	1,70 1,94 (62)	1,58 1,74 (53)	107,6	101,9 à 115,2
T _{MAX} ** (h)	5,7 (14)	5,9 (16)		
T _½ ** (h)	16,3 (27)	16,2 (20)		

*Fabriqués par Soins-santé grand public McNeil

**Exprimés sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

A. Données cliniques chez les animaux

1. Pharmacodynamie :

La motilité intestinale résulte d'une stimulation biphasique, cholinergique et non cholinergique, des muscles intestinaux. Le médiateur cholinergique, l'acétylcholine (ACh) est responsable de la première phase du péristaltisme, tandis que les prostaglandines (PG) seraient les médiateurs de la seconde phase. On a montré que le lopéramide inhibe la libération d'ACh et de PG dans l'iléon isolé de cobaye et qu'il bloque directement l'action des PG sur les préparations musculaires lisses de rat. Le résultat final est une réduction du nombre de vagues péristaltiques, du volume de liquide propulsé par chaque vague et de la motilité intestinale dans son ensemble. Le lopéramide produit une inhibition soutenue de l'activité péristaltique dans l'iléon de cobaye in vitro à des doses aussi faibles que 0,005 mg/L. Les effets inhibiteurs sont dépendants de la dose et touchent à la fois l'activité des couches musculaires longitudinales et circulaires.

Le lopéramide, administré par voie orale, bloque la diarrhée provoquée par l'huile de ricin chez le rat et possède une DE₅₀ de 0,15 mg/kg (1 heure). L'action antidiarrhéique est rapide, régulière et de longue durée. On a également montré que le lopéramide diminue les sécrétions causées par l'entérotoxine d'*E. coli* in vivo et in vitro. Cet effet

résulte d'une augmentation de la sécrétion de chlorure dans le plasma et la séreuse, phénomène qui entraîne une diminution nette des pertes en chlorure ainsi que de sodium et d'eau à la surface de la muqueuse. Cet effet sur la sécrétion de chlorure peut être bloqué par la naloxone.

Contrairement au fentanyl, à la morphine, à la codéine et au diphénoxylate, le lopéramide, administré sur une longue période à des doses ayant atteint 300 fois la dose antidiarrhéique, n'a pas produit d'accoutumance chez la souris ni de symptômes de sevrage de narcotiques chez le rat, et aucune préférence envers le lopéramide n'a pu être mise en évidence.

La siméthicone agit dans l'estomac et les intestins en modifiant la tension à la surface des bulles de gaz afin qu'elles fusionnent. Cet effet antimoussant soulage la flatulence en prévenant la formation des poches de gaz entourées de mucus dans le tractus gastro-intestinal et en les dispersant, facilitant ainsi la libération et l'élimination de l'excès de gaz de l'estomac par l'éructation ou des intestins par l'expulsion des flatulences.

2. Métabolisme et pharmacocinétique :

Du lopéramide marqué au tritium a été administré par voie orale à 8 groupes de 5 rats mâles Wistar à jeun (250 ± 10 g), à une posologie de 1,25 mg/kg. Les urines et les selles ont été recueillies pendant un maximum de 4 jours. Les rats ont été sacrifiés à différents temps, entre 1 et 96 heures après l'administration du médicament, et une analyse du sang, des organes et des tissus a été effectuée. Chez un rat, une canule biliaire a été mise en place durant 48 heures. Le niveau de radioactivité de chaque échantillon a été mesuré et les fractions du lopéramide, de ses métabolites et de la radioactivité volatile ont été déterminées par dilution isotopique inverse et par lyophilisation. Seule une proportion de 5 % du médicament et de ses métabolites a été recueillie dans l'urine; la majorité de l'excrétion concernait les selles. Les taux plasmatiques ont été faibles à tous les temps. Les concentrations plasmatiques maximales de lopéramide inchangé n'ont pas dépassé 0,22 % de la dose administrée correspondant à environ 75 ng/ml de plasma. Le tractus gastro-intestinal contenait environ 85 % de lopéramide, une heure après l'administration. Les concentrations cérébrales étaient extrêmement faibles, ne dépassant jamais 22 ng/g de tissu cérébral ou 0,005 % de la dose administrée. L'existence d'une dérivation entérohépatique a été constatée, mais la pénétration du médicament dans la circulation générale était faible. La différence entre la radioactivité totale et la radioactivité non volatile a permis de constater que la plus grande partie de la radioactivité résiduelle dans les organes était attribuable à l'eau tritiée.

Aucune donnée ne permet de croire que la siméthicone est absorbée du tube digestif. Elle serait physiologiquement inerte et dépourvue d'effets toxiques.

B. Données cliniques chez les humains

1. Pharmacodynamie :

L'efficacité de l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone en comprimés à croquer pour le traitement de la diarrhée aiguë associée à un inconfort causé par les gaz a été étudiée lors de 3 essais cliniques de base, à double insu, à répartition aléatoire et avec contrôle parallèle, en comparaison avec le lopéramide seul, la siméthicone seule et un placebo. Au total, plus de 350 sujets ont reçu la polythérapie lors de ces essais.

Lors de ces 3 essais, le produit d'association a raccourci la durée médiane des épisodes de diarrhée de 75, 71 et 42 %, respectivement, et était notablement supérieur ($p = 0,0001$) à la fois au placebo et à la siméthicone seule dans 2 des 3 essais. En outre, le produit d'association a réduit la durée médiane de 59 % ($p = 0,0001$) et de 30 % ($p = 0,0586$), comparativement au lopéramide seul. Dans ces 2 études, 24 heures après le début du traitement, de 69 à 79 % des sujets recevant l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone n'évacuaient plus de selles trop liquides, comparativement à 8 à 30 % des sujets recevant le placebo ($p = 0,0001$ pour les 2 études).

Dans 2 études, l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone était également considérablement ($p = 0,0001$) plus efficace que tous les autres traitements, quant à la diminution du délai de soulagement complet des symptômes intestinaux associés aux gaz. Lors de ces 2 études primaires, le produit d'association a réduit la durée médiane des symptômes associés aux gaz de 43 % ($p = 0,001$) et de 48 % ($p = 0,001$), comparativement à la siméthicone seule.

2. Pharmacocinétique :

Comme la siméthicone n'est pas absorbée à un degré appréciable du tube digestif, l'étude de la pharmacocinétique de l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone s'est appuyée sur les concentrations plasmatiques de lopéramide observées chez 24 volontaires adultes sains, après l'administration par voie orale de 4 comprimés à croquer ou de 4 capsules de 2 mg de chlorhydrate de lopéramide, chacun des traitements contenant au total 8 mg de chlorhydrate de lopéramide. Les concentrations plasmatiques de lopéramide inchangé sont demeurées inférieures à 1,5 ng/ml, durant les 48 heures de la durée de l'étude. La concentration plasmatique maximale de lopéramide (C_{max} : 0,95 ng/ml) de l'association chlorhydrate de lopéramide/siméthicone en comprimés à croquer a été atteinte 6,6 heures après l'ingestion et la demi-vie apparente était d'environ 22 heures, tandis que la SSC_{inf} était de 26,7 ng.h/ml. En ce qui concerne les capsules de chlorhydrate de lopéramide, la C_{max} (1,36 ng/ml) a été atteinte après 4,3 heures, la demi-vie d'élimination apparente était de 18,3 heures, et la SSC_{inf} était de 28,3 ng.h/ml. Ainsi, l'absorption du lopéramide contenu dans le comprimé à croquer de chlorhydrate de lopéramide et de siméthicone se produit plus lentement que dans la capsule ordinaire de lopéramide (IMODIUM®).

TOXICOLOGIE

Données précliniques sur l'innocuité

Les études de toxicité effectuées sur le lopéramide administré pendant un maximum de 12 mois à des chiens et 18 mois à des rats n'ont mis en évidence aucun effet toxique, mis à part une certaine réduction du gain de poids corporel et de la consommation de nourriture à des doses ayant atteint 5 mg/kg/jour (soit 30 fois la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH]) et 40 mg/kg/jour (soit 240 fois la DMRH), respectivement. Dans ces études, les doses sans effet toxique étaient de 1,25 mg/kg/jour (8 fois la DMRH) et de 10 mg/kg/jour (60 fois la DMRH) chez le chien et le rat, respectivement. Les résultats d'études effectuées in vivo et in vitro montrent que le lopéramide n'est pas génotoxique. Aucun effet carcinogène n'a été constaté. Dans les études portant sur la reproduction, des doses très élevées de lopéramide (40 mg/kg/jour, soit 240 fois la DMRH) ont perturbé la fertilité et la survie des fœtus, en association avec une toxicité maternelle chez le rat. Des doses plus faibles n'ont entraîné aucun effet sur la santé des mères et des fœtus et ni sur le développement périnatal et postnatal.

Des effets précliniques ont été observés seulement lors d'expositions qui dépassaient de loin l'exposition maximale chez l'humain; ces effets ont donc été considérés comme peu pertinents du point de vue clinique.

La siméthicone fait partie de la classe des polydiméthylsilicones linéaires, qui sont largement utilisés en médecine et dans d'autres domaines depuis de nombreuses années et qui sont considérés comme biologiquement inertes et dépourvus d'effets toxiques. La siméthicone n'a pas fait l'objet d'études spécifiques de toxicité chez les animaux.

A. CHLORHYDRATE DE LOPÉRAMIDE

1. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du chlorhydrate de lopéramide (mortalité à 7 jours) a été évaluée chez plusieurs espèces et pour diverses voies d'administration. Les résultats ci-dessous ont été obtenus :

<u>Espèce</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>DL₅₀ (mg/kg)</u>
Souris	orale	105
	s.c.	75
	i.p.	28
Rat adulte	orale	185
	i.v.	5,1
Jeune rat	orale	135
Jeune rate	orale	261
Cobaye	orale	41,5
Chien	p.o.	> 40
	i.v.	2,8

L'indice thérapeutique (DL₅₀/DE₅₀, test de l'huile de ricin à 8 heures) pour le chlorhydrate de lopéramide administré par voie orale à des rats est de 1:125. À titre de comparaison, les indices thérapeutiques du diphénoxylate, de la morphine et de la codéine sont de 1:55, 1:13 et 1:5,5, respectivement. De même, la marge de sécurité est plus importante pour la voie orale que pour la voie intraveineuse.

2. Toxicité subaiguë

Rats :

Des rats Wistar (10 mâles et 10 femelles par groupe de dose) ont reçu du chlorhydrate de lopéramide avec la nourriture, à raison de 40, 10 et 2,5 mg/100 g de nourriture, 7 jours par semaine, pendant 15 semaines. Les animaux témoins n'ont reçu que de la nourriture. Aucun cas de mortalité reliée au médicament n'a été observé. Les paramètres de santé, de comportement et d'aspect étaient normaux dans tous les groupes, mais chez les animaux du groupe ayant reçu la dose de 40 mg/100 g, on a observé une distension abdominale au cours des 4 premières semaines. Aucun effet n'a été décelé sur l'hémogramme, l'analyse du sérum et des urines, mis à part une diminution de la créatinine chez les animaux traités. Le gain de poids et la consommation de nourriture étaient plus faibles dans le groupe à 40 mg/100 g. À cette dose de 40 mg/100 g, les changements mineurs sur le plan macroscopique et microscopique étaient probablement liés à la plus faible consommation de nourriture.

3. Toxicité chronique

Rats :

Des rats Wistar (30 mâles et 30 femelles par groupe de dose) ont reçu du chlorhydrate de lopéramide avec la nourriture, à raison de 40, 10 et 2,5 mg/100 g de nourriture, 7 jours sur 7, tandis que les animaux du groupe témoin n'ont reçu que la nourriture. Vingt animaux par groupe ont été sacrifiés à 6, 12 et 18 mois après le début de l'étude. Aucun cas de mortalité reliée au médicament n'a été observé. Les paramètres de santé, de comportement et d'aspect étaient normaux dans tous les groupes, pendant toute la durée de l'étude. Le gain de poids et la consommation de nourriture étaient plus faibles dans le groupe à 40 mg/100 g, surtout pendant les 3 premiers mois. Pour ce qui est de l'étude de toxicité subaiguë, aucun effet n'a été constaté sur les hémogrammes et les analyses de sérum et d'urines, à l'exception d'une diminution de la créatinine dans les groupes ayant reçu 10 et 40 mg de lopéramide par 100 g de nourriture et d'une hyperémie reliée à la dose dans le système vasculaire de l'intestin et du mésentère, sans aucune autre modification reliée au médicament.

Chiens :

Des chiens Beagle (3 mâles et 3 femelles par groupe de dose) ont reçu du chlorhydrate de lopéramide en capsules de gélatine, à raison de 5,0, 1,25 et 0,31 mg/kg, 6 jours sur 7, pendant 12 mois. Des signes de dépression ont été

relevés pendant la première semaine de l'étude aux doses de 1,25 et de 5 mg/kg. Le comportement et l'aspect des animaux étaient normaux pendant le reste de l'étude, mis à part des selles hémorragiques observées de temps en temps dans le groupe recevant du lopéramide à 5 mg/kg et des selles molles dans les groupes des doses 0,31 et 1,25 mg/kg, surtout au cours des 6 premières semaines d'administration du médicament. Des examens pathologiques et histologiques sommaires n'ont mis en évidence aucune modification reliée au médicament.

4. Études sur la reproduction

Fertilité et performance générale de reproduction chez le rat :

Des rats Wistar adultes (2 groupes par dose) ont reçu du lopéramide avec la nourriture, à raison de 40, 10 et 2,5 mg/100 g de nourriture, selon ce qui suit :

Groupe A	20 mâles	- médicament administré 60 jours avant l'accouplement
	20 femelles	- pas de médicament
Groupe B	20 mâles	- pas de médicament
	20 femelles	- médicament administré 14 jours avant l'accouplement et pendant toute la durée de la gestation

Le chlorhydrate de lopéramide n'affecte pas la fertilité chez les mâles lorsqu'il est administré par voie orale pendant au moins 60 jours avant l'accouplement, aux doses de 40, 10 et 2,5 mg/100 g de nourriture, soit approximativement 40, 10 et 2,5 mg/kg. Aucune gestation n'a eu lieu chez les femelles ayant reçu le lopéramide à raison de 40 mg/100 g de nourriture pendant au moins 14 jours avant l'accouplement et pendant toute la durée de la gestation. Par conséquent, aucune donnée relative à la progéniture n'a pu être obtenue pour les animaux de ce groupe. Dans les autres groupes, on n'a constaté aucune différence dans les paramètres suivants : nombre d'implantations par mère, taille des portées, pourcentage de fœtus vivants ou morts ou de résorptions fœtales, distribution des fœtus vivants et morts et des résorptions fœtales entre les trompes de Fallope gauche et droite et poids corporel des petits en vie. On n'a par ailleurs relevé aucun signe de tératogénicité.

Études périnatales et postnatales chez le rat :

Des rates Wistar matures (20 animaux par groupe de dose) ont reçu du lopéramide avec la nourriture, à des doses de 40, 10 et 2,5 mg/100 g de nourriture, à partir du 16^e jour de gestation et jusqu'à 3 semaines de lactation. Les animaux témoins n'ont reçu que de la nourriture. La consommation de nourriture et le gain de poids ont été perturbés chez les femelles ayant reçu la dose 40 mg de lopéramide pour 100 g de nourriture, ce qui s'est traduit par une diminution du gain de poids et du taux de survie chez les fœtus. Aucune différence n'a été relevée entre le groupe témoin et les groupes ayant reçu du lopéramide aux doses de 2,5, 10 et 40 mg/100 g de nourriture pour ce qui est du taux de gestation, de la durée de la gestation, de la taille des portées et du pourcentage de fœtus vivants et mort-nés. Aucune anomalie n'a été observée chez les petits.

5. Tératologie

Rats :

Des rates Wistar gravides primipares (20 animaux par groupe de dose) ont reçu du lopéramide avec la nourriture aux doses de 40, 10 et 2,5 mg/100 g de nourriture entre le 6^e et le 15^e jour de gestation. Le 22^e jour de gestation, les fœtus ont été extraits par césarienne. Dans le groupe ayant reçu la dose de 40 mg/100 g de nourriture, seule 1 femelle sur 20 est devenue gravide, ce qui a permis de confirmer les résultats des études sur la fertilité chez le rat. On n'a observé aucune différence significative entre le groupe témoin et les groupes des doses 2,5 et 10 mg/100 g de nourriture pour les paramètres suivants : taux de gestation, nombre d'implantations par femelle, taille des portées, pourcentage de fœtus vivants ou morts ou de résorptions fœtales, distribution des fœtus vivants et morts et

des résorptions fœtales entre les trompes de Fallope gauche et droite, ainsi que poids corporel des petits vivants. Aucune malformation macroscopique, viscérale ou squelettique n'a été observée.

Lapins :

Des lapines blanches néo-zélandaises primipares, fertilisées par insémination artificielle (15 à 20 animaux par groupe de dose), ont reçu du lopéramide par gavage, à des doses de 40, 20 et 5 mg/kg, à partir du 6^e jour et jusqu'au 18^e jour après l'insémination. Les animaux témoins ont reçu un volume équivalent de véhicule salin isotonique. Les animaux ont été sacrifiés au 28^e jour. Aucune différence n'a été observée dans le taux de gestation. Le taux de mortalité était plus élevé dans le groupe de la dose 40 mg/kg, principalement pour cause d'entérite. Aucune différence n'a été constatée dans le taux de gestation entre les groupes traités et témoins. Des changements ont été observés dans le gain de poids moyen et la taille moyenne des portées des femelles traitées, et le poids moyen au moment de la mise bas était plus faible chez les petits nés des femelles du groupe ayant reçu du lopéramide à la dose 40 mg/kg. Il n'y a eu que peu ou pas de différence dans le pourcentage de fœtus vivants ou morts ou de résorptions fœtales. Aucune anomalie macroscopique viscérale ou squelettique n'a été observée, à l'exception d'un fœtus qui présentait une bifurcation des côtes dans le groupe témoin et d'un autre fœtus atteint de cyclopie dans le groupe à 40 mg/kg.

On ne pense pas que le cas observé de cyclopie était relié au médicament, étant donné que des cas de cyclopie et d'agnathie ont été recensés chez des fœtus témoins dans d'autres expériences menées avec la même souche de lapins néo-zélandais.

Après 4 décennies d'utilisation très répandue, la faible toxicité de la siméthicone est généralement reconnue. Lors d'une étude d'une durée de 13 semaines, on a donné à des rats de la nourriture qui contenait jusqu'à 0,2 % de silicone. L'examen histologique des tissus (cœur, poumons, foie, rate, estomac, intestins, reins, thymus, thyroïde et surrénales) de 50 animaux sacrifiés n'a révélé aucune anomalie macroscopique ou microscopique attribuable au traitement.

RÉFÉRENCES

1. Brownlee, H.J.: Introduction: Management of acute nonspecific diarrhea. *Am J Med.* 1990; 88 (Suppl. 6A): 1S.
2. Hart, L.M., Dean, B.S., Krenzelok, E.P.: Loperamide overdose in children. Is it as bad as Lomotil? *Vet Hum Toxicol* 1992; 34: 332.
3. Heel, R.C., Brogden, R.N. et al.: Loperamide: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in diarrhea. *Drugs* 1978; 15:33-52
4. Données internes, Soins-santé grand public McNeil.
5. Kaplan MA, Prior MJ, Ash RR, et al. Loperamide-simethicone vs loperamide alone, simethicone alone, and placebo in the treatment of acute diarrhea with gas-related abdominal discomfort. *Arch Fam Med.* 1999;8:243-248.
6. Kern, S.F., Anderson, R.C., Harris, P.N.: Observations on the toxicity of methyl-silicones. *J Am Pharm Assoc* 1949; 38: 575-576
7. Killinger, J.M., Weintraub, H.S., Fuller, B.L.: Human pharmacokinetics and comparative bioavailability of loperamide hydrochloride. *J Clin Pharmacol* 1979; 19:211-218.
8. Motala, C., Hill, I.D., Mann, M.D. et al.: Effect of loperamide on stool output and duration of acute infectious diarrhea in infants. *J Pediatr* 1990; 177: 476-471.
9. Murtaza, A., Khan, S.R. et al.: Paralytic ileus, a serious complication in acute diarrheal disease in infants in developing countries. *Acta Pediatr Scand* 1989; 78: 701-705.
10. Schiller, L.R., Santa Ana, C.A., Morawski, S.G. et al.: Mechanism of the antidiarrheal effect of loperamide. *Gastroenterology* 1984; 86: 1475-1480.
11. Stroochi, A., Levitt, M.D.: Intestinal gas. In "Gastrointestinal Disease" (Sleisinger M.H., Fordtran, J.S., Eds.), 5th ed. 1993, pp. 1035-1042.
12. Simethicone. In "Self-Medication" (Canadian Pharmaceutical Assoc., Publ.), 4th ed. 1993, pp. 252-253.
13. 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.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOUMMATEURS

IMODIUM® Complet

Caplets de chlorhydrate de loperamide et siméthicone

Ce feuillet destiné aux consommateurs est la troisième et dernière partie d'une monographie publiée lorsque la vente d'IMODIUM® Complet a été approuvée au Canada. Il ne contient qu'un résumé et ne vous offre pas tous les renseignements au sujet d'IMODIUM® Complet. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Indications de ce médicament :

IMODIUM® Complet :

- Soulage efficacement la diarrhée chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus;
- Offre un médicament efficace pour soulager la douleur abdominale, les ballonnements et les crampes associés aux gaz.

Effets de ce médicament :

IMODIUM® Complet soulage rapidement la diarrhée, en rendant les selles plus moulées et moins fréquentes, ET soulage les gaz, les crampes et les ballonnements.

Contre-indications :

Vous ne devez pas prendre IMODIUM® Complet si vous présentez une ou plusieurs de ces affections :

- en présence de sang dans les selles ou si vous avez de la fièvre;
- si vous êtes constipé ou que votre abdomen est gonflé ou douloureux;
- si vous souffrez d'une infection bactérienne dans votre appareil digestif, ou pensez souffrir d'un empoisonnement alimentaire causé par une bactérie;
- si vous présentez une inflammation du gros intestin;
- si vous prenez des médicaments d'ordonnance qui peuvent causer de la constipation tels que les antipsychotiques et les antidépresseurs;
- si vous prenez des antibiotiques ou si vous êtes atteint de colite ulcéreuse;
- si vous êtes sensible à l'un des ingrédients ou à toute autre composante de cette formule (consulter la section Ingrédients non médicinaux importants);
- si vous avez de la difficulté à avaler;
- si vous n'êtes pas certain, consultez votre pharmacien ou votre médecin pour obtenir des conseils.

Ingrédients médicinaux :

Chaque caplet contient : 2 mg de chlorhydrate de loperamide et 125 mg de siméthicone.

Ingrédients non médicinaux importants :

acésulfame-potassium, acide stéarique, arôme, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, maltodextrine, phosphate bicalcique, propylène glycol.

Présentation :

Caplets (comprimés en forme de capsules)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

GARDER CE MÉDICAMENT ET TOUS LES AUTRES HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS

AVANT de prendre IMODIUM® Complet, consulter votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous avez du mucus dans vos selles;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez. IMODIUM® Complet n'est pas recommandé chez les mères qui allaitent parce qu'une petite quantité de loperamide pourrait passer dans le lait;
- vous souffrez de méningite ou de maladie du foie, car vous pourriez avoir besoin de surveillance médicale pendant que vous prenez IMODIUM® Complet;
- vous avez des antécédents de rythme cardiaque anormal (p. ex. syndrome de Brugada).

Avertissement concernant la posologie :

La prise d'une dose plus élevée que celle recommandée dans le mode d'emploi peut causer de graves problèmes cardiaques ou même la mort.

CESSER L'EMPLOI et consulter votre médecin ou votre pharmacien si :

- la diarrhée s'aggrave, dure plus de 48 heures ou s'accompagne de symptômes inhabituels;
- vous êtes infecté par le VIH et présentez des signes de gonflement abdominal.

Même si IMODIUM® Complet maîtrise la diarrhée, il n'en traitera pas la cause. Dans la mesure du possible, la cause de la diarrhée devrait aussi être traitée.

De la fatigue, des étourdissements ou de la somnolence peuvent se produire dans le contexte des syndromes diarrhéiques traités par le loperamide. C'est pourquoi la prudence est de mise chez les personnes qui conduisent un véhicule ou prennent les commandes d'une machine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Toujours avertir votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous prenez d'autres médicaments, y compris des remèdes à base de plantes médicinales, car certains médicaments ne peuvent pas être pris en concomitance;

- vous prenez des médicaments qui ralentissent les fonctions de l'estomac et de l'intestin (comme certains antidépresseurs et médicaments contre le rhume et les allergies), car ceux-ci peuvent intensifier l'action d'IMODIUM® Complet;
- vous prenez des sédatifs.

Vous devez en particulier informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez un des médicaments suivants :

- ritonavir (pour traiter le VIH);
- quinidine (pour traiter un rythme cardiaque anormal);
- desmopressine par voie orale (pour traiter une miction excessive);
- itraconazole ou kétoconazole (pour traiter les infections fongiques);
- gemfibrozil (pour réduire le taux de cholestérol).

MODE D'EMPLOI DE CE MÉDICAMENT

IMODIUM® Complet doit être administré par voie orale. Vous pouvez prendre IMODIUM® Complet à toute heure de la journée. Les caplets se prennent avec un grand verre d'eau (250 ml).

Lorsque vous avez la diarrhée,

- celle-ci s'accompagne d'une forte perte de liquides. Il faut donc boire beaucoup de liquides clairs, de l'eau, des jus non sucrés ou du bouillon;
- prendre les caplets à jeun (1 heure avant ou 2 heures après les repas);
- s'abstenir de consommer de l'alcool ou du lait et éviter les fruits, les légumes verts et les mets gras ou épicés, qui peuvent aggraver la diarrhée.

Dose habituelle :

Adultes (12 ans et plus) : Prendre 2 caplets pour commencer, puis 1 caplet après chaque selle molle, jusqu'à un maximum de 4 caplets par jour. Ne pas dépasser la dose recommandée. Cesser l'utilisation du produit lorsque les selles deviennent moulées ou dures, ou lorsque 24 heures se sont écoulées depuis les dernières selles.

IMODIUM® Complet n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans, sauf sur l'avis d'un médecin.

Surdosage :

En cas de surdosage, contacter immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

IMODIUM® Complet est généralement bien toléré et occasionne peu d'effets indésirables lorsque le mode d'emploi est suivi. Le médicament peut entraîner de la constipation. Dans ce cas, cesser de prendre IMODIUM® Complet et, si les réactions sont graves, consulter un médecin.

Les réactions d'hypersensibilité à IMODIUM® Complet sont rares. Elles peuvent se manifester par des éruptions cutanées ou des démangeaisons. Si de tels symptômes apparaissent, consulter votre médecin.

Les indispositions suivantes peuvent se produire, quoiqu'elles puissent aussi être causées par la diarrhée : nausées et vomissements, fatigue, étourdissements ou somnolence, sécheresse buccale et flatulence.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Dans les cas graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Douleur abdominale	✓	✓
	Difficulté à uriner	✓	✓
	Ballonnement	✓	✓
	Essoufflement	✓	✓
	Enflure du visage	✓	✓
	Coordination anormale	✓	✓
	Tension musculaire	✓	✓
	Contraction pupillaire	✓	✓
	Douleur abdominale haute	✓	✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si des effets indésirables inattendus surviennent pendant le traitement par IMODIUM® Complet, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Garder hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

3 façons de déclarer :

- En allant sur le site Web de 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 et le formulaire sont disponibles sur le site Web de MedEffet.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Ce document fait partie de la monographie complète, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, laquelle peut être obtenue en contactant Soins-santé grand public McNeil, au 1 877 IMODIUM (1 877 466-3486).

Le présent feuillet a été rédigé par Soins-santé grand public McNeil.

Dernière mise à jour : 22 mai 2019