

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-LOPERAMIDE

Comprimés de chlorhydrate de loperamide, USP

2 mg

Antidiarrhéique oral

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto,
Ontario
M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION :
11 juillet 2019**

Numéro de contrôle : 229317

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	11
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	14
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
TOXICOLOGIE.....	22
RÉFÉRENCES.....	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	32

APO-LOPERAMIDE
Comprimés de chlorhydrate 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 médicinaux
Orale	Caplet : 2 mg	D&C jaune n° 10, FD&C bleu n° 1, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et amidon.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-LOPERAMIDE (chlorhydrate de loperamide) est indiqué :

- en tant que traitement adjuvant à la réhydratation pour le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë non spécifique;
- pour la diarrhée chronique associée aux maladies inflammatoires de l'intestin;
- pour réduire le volume des selles à la suite d'une iléostomie, d'une colostomie ou d'un autre type de résection intestinale.

Le traitement de la diarrhée par APO-LOPERAMIDE est uniquement symptomatique. Si l'étiologie sous-jacente de la diarrhée peut être déterminée, on recommande d'administrer un traitement spécifique si possible (ou si un tel traitement est indiqué).

En cas de diarrhée aiguë, si une amélioration clinique n'est pas observée dans les 48 heures, il faut interrompre l'administration d'APO-LOPERAMIDE et conseiller aux patients de consulter leur médecin.

Gériatrie (> 65 ans) :

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

Pédiatrie (2 à 12 ans) :

Le loperamide ne doit être administré à des enfants que sur avis d'un médecin. L'emploi des caplets d'APO-LOPERAMIDE est déconseillé chez les enfants de moins de 6 ans.

Enfants de moins de 2 ans :

L'utilisation d'APO-LOPERAMIDE est contre-indiquée chez les enfants de moins de 2 ans.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique :

Bien qu'on ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique relativement aux insuffisants hépatiques, APO-LOPERAMIDE devrait être utilisé avec prudence chez ces patients, en raison du métabolisme de premier passage réduit.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité au médicament, à un ingrédient de la préparation ou à un composant du contenant. Voir la rubrique Formes posologiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.
- APO-LOPERAMIDE est contre-indiqué lorsque le risque de constipation doit être évité.
- APO-LOPERAMIDE ne devrait pas être administré dans les cas suivants :
 - chez les patients atteints de dysenterie aiguë, caractérisée par la présence de sang dans les selles et de fièvre;
 - chez les patients atteints de colite ulcéreuse;
 - chez les patients atteints d'une entérocolite bactérienne causée par des micro-organismes invasifs tels que *Salmonella*, *Shigella* ou *Campylobacter*;
 - chez les patients atteints de colite pseudomembraneuse associée aux antibiotiques à large spectre;
 - chez les patients pour qui une inhibition du péristaltisme doit être évitée. 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;
 - En présence d'une distension abdominale ou de tout autre symptôme incommode, il faut interrompre promptement le traitement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme APO-LOPERAMIDE ne constitue qu'un traitement symptomatique de la diarrhée, il faut traiter la cause de la diarrhée, dans la mesure du possible. La diarrhée expose les patients à la déshydratation par perte de liquides et d'électrolytes. L'administration d'APO-LOPERAMIDE ne doit pas remplacer les mesures de remplacement hydrique et électrolytique.

Garder APO-LOPERAMIDE hors de la portée des enfants. L'emploi des caplets d'APO-LOPERAMIDE est déconseillé chez les enfants de moins de 6 ans.

En cas d'ingestion accidentelle d'APO-LOPERAMIDE par des enfants, consulter la section SURDOSAGE.

La prise de doses supérieures aux doses recommandées pour la maîtrise de la diarrhée peut entraîner des rythmes cardiaques anormaux et des événements cardiaques graves menant au décès.

De la fatigue, des étourdissements ou de la somnolence peuvent se produire dans le contexte des syndromes diarrhéiques traités par APO-LOPERAMIDE. La prudence est donc recommandée chez les personnes qui conduisent un véhicule ou qui font fonctionner une machine.

Des cas d'abus ou d'utilisation inadéquate du loperamide, qui est un substitut d'opioïde, ont été observés chez des personnes dépendantes aux opioïdes.

Dépendance/tolérance

Aucune dépendance physique au chlorhydrate de loperamide n'a été observée chez l'humain. Toutefois, des études portant sur des singes en état de dépendance à la morphine ont montré que l'administration de doses de chlorhydrate de loperamide supérieures aux doses recommandées chez l'être humain prévenait l'apparition des signes de sevrage aux opioïdes. 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 deux ans par le chlorhydrate de loperamide, s'est révélée négative.

Insuffisance hépatique/biliaire/pancréatique

Les patients atteints d'insuffisance hépatique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe de toxicité au niveau du SNC (système nerveux central), en raison du métabolisme de premier passage important du loperamide dans le foie. Bien qu'on ne dispose pas de données pharmacocinétiques sur les patients atteints d'insuffisance hépatique, le chlorhydrate de loperamide doit être utilisé avec prudence chez ces patients en raison de la réduction du métabolisme de premier passage. Ce médicament 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 le chlorhydrate de loperamide 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 loperamide.

Système neurologique

Des précautions spéciales doivent être prises lors de l'administration de chlorhydrate de loperamide à de jeunes enfants ou en présence de perturbations de la barrière hémato-encéphalique (p. ex. méningite) en raison de la grande variabilité des réponses au médicament dans ces groupes. La déshydratation, en particulier chez les jeunes enfants, peut influencer sur la variabilité des réponses au chlorhydrate de loperamide.

Fonction rénale

Étant donné que la plus grande partie du médicament est métabolisée et que les métabolites et le médicament sous forme inchangée sont excrétés dans les selles, il est inutile d'ajuster la posologie chez les patients présentant une maladie rénale.

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'innocuité de loperamide pendant la grossesse n'a pas été établie. Des études de reproduction menées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence de trouble de la fertilité ni de lésion fœtale à des doses 30 fois supérieures à la dose thérapeutique chez l'humain. Par conséquent, loperamide ne peut être administré aux femmes enceintes que si, de l'avis du médecin, les avantages thérapeutiques l'emportent sur les risques potentiels.

Bien que rien n'indique que le chlorhydrate de loperamide possède des propriétés tératogènes ou embryotoxiques, il faut soigneusement évaluer les bienfaits thérapeutiques en fonction des risques éventuels avant d'administrer loperamide à une femme enceinte, surtout pendant le premier trimestre de la grossesse.

Le degré d'exposition des femmes enceintes n'a pas été établi lors des études cliniques.

Femmes qui allaitent :

De petites quantités de loperamide peuvent se retrouver dans le lait maternel. Par conséquent, APO-LOPERAMIDE n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

Pédiatrie (< 12 ans) :

L'emploi de loperamide n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans, à moins d'avis contraire d'un médecin (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Des précautions spéciales doivent être prises lors de l'administration d'APO-LOPERAMIDE à de jeunes enfants en raison de la plus grande variabilité des réponses au médicament dans ce groupe. La déshydratation, en particulier chez les jeunes enfants, peut influencer sur la variabilité des réponses à APO-LOPERAMIDE.

Chez les patients souffrant de diarrhée, en particulier chez les enfants, il peut se produire une perte de liquides et d'électrolytes. Dans ce cas, l'administration d'un traitement visant à remplacer les liquides et les électrolytes constitue la mesure la plus importante. Loperamide ne doit pas être administré à des enfants de moins de 6 ans

sans ordonnance médicale et sans la supervision d'un médecin.

L'emploi d'APO-LOPERAMIDE est déconseillé chez les enfants de moins de 6 ans.

L'emploi d'APO-LOPERAMIDE est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans.

Gériatrie (> 65 ans) :

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Pour définir les termes décrivant la fréquence des effets indésirables, nous avons adopté la norme établie par le *Council for International Organizations of Medical Science (CIOMS)*. Voici les catégories de fréquence définies par le CIOMS :

Très fréquents (> 1/10)

Fréquents (> 1/100, < 1/10)

Peu fréquents (> 1/1 000, < 1/100)

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

Très rares (< 1/10 000); cette catégorie comprend les cas isolés

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables observés chez les adultes au cours des essais cliniques sont difficiles à distinguer des symptômes associés au syndrome diarrhéique. Chez l'adulte, il s'agissait en règle générale d'effets mineurs et qui disparaissaient spontanément, tels que douleur ou gêne abdominale, somnolence ou étourdissements, fatigue, sécheresse buccale, nausées et vomissements. Des réactions d'hypersensibilité, telles qu'une éruption cutanée ou une urticaire, ainsi que des cas extrêmement rares de choc anaphylactique ou d'éruption bulleuse, y compris une nécrolyse épidermique toxique, ont également été signalés. Dans la majorité de ces cas, les patients prenaient aussi d'autres médicaments qui ont pu causer ces effets ou y contribuer. Des cas de constipation, de céphalées, de douleur abdominale haute et/ou de distension abdominale ont également été signalés. Dans des cas très rares, en particulier lorsque les consignes relatives au traitement n'avaient pas été respectées, on a signalé un iléus (y compris un iléus paralytique). De rares cas de rétention urinaire, de troubles de la coordination, de diminution du niveau de conscience, d'hypertonie, de perte de conscience, de stupeur et de myosis ont été signalés. Des effets similaires aux effets des opiacés (sur le SNC) ont été observés chez de jeunes enfants (âgés de moins de 3 ans). On n'a pas signalé d'effets indésirables suite à l'emploi prolongé de loperamide.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés des

essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et calculer les taux approximatifs.

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 ou leur fréquence, telle qu'elle pourrait être mesurée dans des études épidémiologiques.

1.) Effets indésirables fréquents chez des patients souffrant de diarrhée aiguë

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables dont l'incidence dans les essais cliniques était égale ou supérieure à 1,0 % ou qui ont été classés dans la catégorie des effets indésirables « fréquents », et qui ont été observés plus souvent chez les patients qui recevaient du chlorhydrate de lopéramide que chez ceux qui recevaient un placebo :

Tableau 1 : Liste des effets indésirables fréquents (incidence d'au moins 1,0 % dans les essais cliniques) observés chez les patients souffrant de diarrhée aiguë.

	Diarrhée aiguë	
	Chlorhydrate de lopéramide	Placebo
N ^{bre} de patients traités	231	236
Troubles gastro-intestinaux (%)		
Constipation	2,6 %	0,8 %

Les effets indésirables dont l'incidence était égale ou supérieure à 1,0 % et qui ont été signalés plus souvent chez les patients recevant le placebo que chez ceux recevant le chlorhydrate de lopéramide étaient : la sécheresse buccale, la flatulence, les crampes abdominales et les coliques.

2.) Effets indésirables fréquents chez des patients souffrant de diarrhée chronique

Le tableau suivant présente les effets indésirables « fréquents » d'incidence égale ou supérieure à 1,0 % et qui ont été signalés plus souvent chez les patients recevant du chlorhydrate de lopéramide que chez ceux recevant un placebo :

Tableau 2 : Liste des effets indésirables fréquents (incidence d'au moins 1,0 % dans les essais cliniques) observés chez les patients souffrant de diarrhée chronique.

	Diarrhée chronique	
	Chlorhydrate de lopéramide	Placebo
N ^{bre} de patients traités	285	277
Troubles gastro-intestinaux (%)		
Constipation	5,3 %	0,0 %

	Diarrhée chronique	
	Chlorhydrate de loperamide	Placebo
Troubles du système nerveux (%) Étourdissements	1,4 %	0,7 %

Les effets indésirables « fréquents », dont l'incidence était égale ou supérieure à 1,0 % et qui ont été signalés plus souvent chez les patients recevant le placebo que chez ceux recevant le chlorhydrate de loperamide étaient : les nausées, les vomissements, les céphalées, le météorisme, les douleurs abdominales, les crampes abdominales et les coliques.

- 3.) Effets indésirables fréquents observés dans soixante-seize études contrôlées ou non contrôlées menées chez des sujets souffrant de diarrhée aiguë ou chronique

Le tableau suivant présente les effets indésirables d'incidence égale ou supérieure à 1,0 % dans l'ensemble des études et qui ont été considérés comme faisant partie de la catégorie des effets indésirables « fréquents » :

Tableau 3 : Liste des effets indésirables fréquents (incidence d'au moins 1,0 % dans les essais cliniques) observés chez les patients souffrant de diarrhée aiguë ou chronique.

	Diarrhée aiguë	Diarrhée chronique	Toutes les études ^a
N ^{bre} de patients traités	1 913	1 371	3 740
Troubles Gastro-intestinaux (%)			
Nausées	0,7 %	3,2 %	1,8 %
Constipation	1,6 %	1,9 %	1,7 %
Crampes abdominales	0,5 %	3,0 %	1,4 %

^a Ensemble des participants à toutes les études, y compris les études pour lesquelles on ignore si les effets indésirables sont survenus chez des sujets souffrant de diarrhée aiguë ou chronique.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables pour lesquels il pourrait exister une relation de cause à effet avec l'administration du chlorhydrate de loperamide et qui ont été signalés après la commercialisation du produit sont présentés ci-dessous. Comme ces effets sont déclarés de façon volontaire par les membres d'une population dont on ne connaît pas la taille, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Troubles du système immunitaire

On a signalé des réactions allergiques et dans certains cas des réactions graves d'hypersensibilité, y compris le choc anaphylactique et des réactions anaphylactoïdes, avec l'emploi du chlorhydrate de loperamide.

Troubles du système nerveux

Étourdissements, perte de conscience et diminution du niveau de conscience.

Troubles gastro-intestinaux

Douleur abdominale, iléus, distension abdominale, nausées, constipation, vomissements, mégacôlon y compris mégacôlon toxique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), flatulence et dyspepsie.

Troubles rénaux et urinaires

Rétention urinaire

Troubles psychiatriques

Somnolence

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Les effets suivants ont été signalés chez des patients traités par le chlorhydrate de lopéramide : éruptions cutanées, urticaire et prurit, œdème de Quincke et éruptions bulleuses, y compris syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe et nécrolyse épidermique toxique.

Parmi les effets indésirables signalés au cours des essais cliniques et après la commercialisation du lopéramide, un certain nombre correspondent à des symptômes du syndrome diarrhéique sous-jacent (douleurs et gêne abdominales, nausées, vomissements, sécheresse buccale, fatigue, somnolence, étourdissements, constipation et flatulence). Ces symptômes sont souvent difficiles à distinguer 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 multiplié par deux ou trois les concentrations plasmatiques de lopéramide. On ignore l'importance 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 multiplié t trois ou quatre les concentrations plasmatiques de lopéramide. Au cours de cette même étude, un inhibiteur du CYP2C8, le gemfibrozil, a entraîné des concentrations de lopéramide environ deux fois plus élevées. L'association d'itraconazole et de gemfibrozil a entraîné une des pics plasmatiques de lopéramide quatre fois plus élevés et une exposition plasmatique totale 13 fois plus élevée. Ces augmentations n'ont pas été associées à des effets sur le système nerveux central (SNC) tels que mesurés par les tests psychomoteurs (par ex. la somnolence subjective et le 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 multiplié par cinq les 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 multiplié par trois les concentrations plasmatiques de desmopressine, probablement en raison de la réduction de la motilité gastro-intestinale.

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

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les analyses de laboratoire

Des effets sur des analyses de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

ADULTES et ENFANTS de 12 ANS et PLUS – APO-LOPERAMIDE en caplets

Diarrhée aiguë : La dose initiale d'APO-LOPERAMIDE (chlorhydrate de (lopéramide) est de deux caplets (4 mg) suivis d'un caplet (2 mg) après chaque selle liquide subséquente. Les études cliniques indiquent que l'administration de la dose initiale suffit à maîtriser la diarrhée chez 50 % des patients. La dose totale quotidienne ne doit pas dépasser 8 caplets (16 mg).

Diarrhée chronique : La dose initiale recommandée d'APO-LOPERAMIDE est de 4 mg (2 caplets) suivis de 2 mg (1 caplet) après chaque selle molle, jusqu'à ce que la diarrhée soit maîtrisée; par la suite, il faut réduire la posologie d'APO-LOPERAMIDE en fonction des exigences individuelles. Lorsque la posologie quotidienne a été établie, elle peut être administrée en une seule prise quotidienne ou en doses fractionnées. La posologie quotidienne d'entretien employée en moyenne dans les essais cliniques était de 4 à 8 mg.

La dose maximale pour la diarrhée chronique est de 8 caplets par jour. Si aucune amélioration n'est observée après un traitement par 16 mg par jour pendant 10 jours, il est peu probable que les symptômes puissent être maîtrisés par l'administration de doses additionnelles.

ENFANTS (6 à 12 ans) – APO-LOPERAMIDE en caplets

L'emploi des caplets d'APO-LOPERAMIDE est déconseillé chez les enfants de moins de 6 ans.

Diarrhée aiguë ou chronique : Le loperamide ne doit être administré à des enfants que sur avis d'un médecin. Pour les enfants âgés de moins de 12 ans, les schémas suivants permettent habituellement de respecter les exigences relatives à la posologie initiale :

Schéma posologique recommandé le premier jour :

Six à huit ans : (20 à 30 kg)	2 mg, deux fois par jour (dose quotidienne de 4 mg)
Huit à douze ans : (plus de 30 kg)	2 mg, trois fois par jour (dose quotidienne de 6 mg)

Après le premier jour de traitement, on recommande d'administrer APO-LOPERAMIDE à raison d'une dose de 1 mg par 10 kg de poids corporel uniquement à la suite d'une selle liquide, sans excéder la dose quotidienne maximale.

DURÉE DU TRAITEMENT

Le chlorhydrate de loperamide peut être administré pendant de longues périodes. Les épreuves sanguines et urinaires, les examens de la fonction hépatique et rénale, l'électroencéphalogramme et les examens ophtalmologiques n'ont mis en évidence aucune anomalie significative après plusieurs années d'administration. Aucune tolérance à l'effet antidiarrhéique n'a été observée. Les épreuves pupillaires de provocation à la naloxone effectuées chez les sujets qui présentaient une diarrhée chronique et qui ont reçu le chlorhydrate de loperamide par voie orale pendant de longues périodes n'ont mis en évidence aucun effet sur le SNC.

SURDOSAGE

Symptômes

En cas de surdosage (y compris le surdosage relatif en raison d'une insuffisance hépatique), il peut se produire une dépression du système nerveux central (stupeur, troubles de la coordination, somnolence, myosis, hypertonie musculaire, dépression respiratoire), une rétention urinaire et un iléus. Les enfants peuvent être plus sensibles que les adultes aux effets sur le SNC.

Lors des essais cliniques réalisés sur le loperamide, un adulte qui avait pris trois 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 dose. Dans le cadre des études conçues pour déterminer la survenue potentielle d'effets secondaires, l'ingestion volontaire d'une dose unique pouvant atteindre 60 mg de chlorhydrate de loperamide par des sujets en bonne santé n'a entraîné aucun effet indésirable important.

Chez les personnes qui ont ingéré intentionnellement des surdoses (doses signalées allant de 40 mg à 792 mg par jour) de chlorhydrate de loperamide, on a observé un allongement de l'intervalle QT et

des arythmies ventriculaires graves (voir Mises en garde et précautions). Des cas mortels ont également été signalés. L'abus, le mésusage et/ou la prise de doses excessives de lopéramide peuvent mettre en évidence un syndrome de Brugada. Le syndrome de Brugada est un trouble héréditaire de l'électrophysiologie cardiaque qui entraîne une altération des courants ioniques transmembranaires jouant un rôle dans le potentiel d'action cardiaque. Les patients atteints du syndrome de Brugada ne présentent habituellement pas une cardiopathie structurale, mais ils courent un risque accru de syncope et de décès d'origine cardiaque.

Traitement

Les essais cliniques ont montré que l'administration d'une suspension de charbon activé aussitôt après l'ingestion du chlorhydrate de lopéramide peut diminuer jusqu'à neuf fois la quantité de médicament absorbée dans la circulation générale. Une suspension de 100 g de charbon activé doit être administrée par voie orale dès que le patient peut retenir les liquides.

Dans le cas d'un surdosage, il faut instaurer une surveillance par ECG pour déceler tout allongement de l'intervalle QT.

En présence de symptômes de surdosage liés au SNC, on peut administrer de la naloxone comme antidote. La durée d'action du chlorhydrate de lopéramide étant plus longue que celle de la naloxone (1 à 3 heures), il faudra peut-être répéter l'administration de naloxone. Il faudra donc surveiller étroitement les signes vitaux du patient pendant au moins 48 heures afin de déceler une dépression possible du SNC.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La diarrhée est caractérisée 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. Le lopéramide agit sur chacune de ces fonctions par des mécanismes faisant intervenir les récepteurs cholinergiques, non cholinergiques, opiacés et non opiacés. Le lopéramide réduit ainsi la production fécale (le volume et la fréquence des selles), améliore la consistance des selles, soulage les crampes abdominales et l'incontinence fécale.

Pharmacodynamie

Le lopéramide se lie aux récepteurs opiacés dans la paroi intestinale. Il inhibe donc la libération d'acétylcholine et de prostaglandines, ce qui a pour effet de diminuer le péristaltisme intestinal et d'allonger le temps de transit intestinal. Le lopéramide augmente le tonus du sphincter anal, et réduit ainsi l'incontinence et le besoin impérieux d'aller à la selle.

En raison de sa grande affinité pour la paroi intestinale et de son important métabolisme de premier passage, le lopéramide atteint à peine la circulation générale.

Pharmacocinétique

Absorption :

Le loperamide est principalement absorbé dans l'intestin, mais en raison de son important métabolisme de premier passage, sa biodisponibilité systémique n'est que d'environ 0,3 %. Les préparations de chlorhydrate de loperamide sont bioéquivalentes sur le plan de la rapidité et du degré d'absorption du loperamide.

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 révélé que le loperamide est un substrat de la glycoprotéine P.

Métabolisme :

Le loperamide est presque complètement éliminé par le foie, où il est métabolisé, conjugué et éliminé principalement avec la bile. La N-déméthylation oxydative est la principale voie métabolique du loperamide et elle est médiée principalement par le CYP3A4 et le CYP2C8. En raison de cet effet de premier passage très important, les concentrations plasmatiques de médicament intact demeurent très faibles.

Élimination :

L'élimination du loperamide sous forme inchangée et de ses métabolites s'effectue essentiellement par les selles. La demi-vie du loperamide chez l'humain est d'environ 11 heures avec une plage de 9 à 14 heures.

Pédiatrie :

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante, entre 15 °C à 30 °C. Protéger de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Garder hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Caplets d'APO-LOPERAMIDE de 2 mg : chaque comprimé en forme de capsule, de couleur vert pâle, rainuré et portant l'inscription « APO 2 » sur une face, contient 2 mg de chlorhydrate de loperamide. Disponible en flacons de 100 et 500, et en emballages individuels de 6, 12, 18, 24 et 42 unités.

En plus du chlorhydrate de loperamide, chaque caplet contient les ingrédients non

médicinaux suivants : D&C jaune n° 10, FD&C bleu n° 1, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et amidon.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

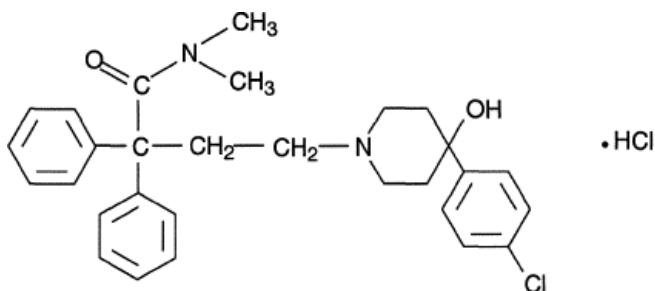
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de lopéramide, USP

Nom chimique : Chlorhydrate de 4-[4-(4-chlorophényl)-4-hydroxy-1 pipéridyl]-N,N- diméthyl- 2,2-diphényl- butanamide.

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

Formule développée :



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

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée standard, à répartition aléatoire, à dose unique a été menée chez des volontaires masculins en bonne santé à jeun. Les résultats observés chez les 16 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. La vitesse et le degré d'absorption du lopéramide ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique de 10 mg (5 caplets de 2 mg) d'Apo-Loperamide (chlorhydrate de lopéramide) (Apotex inc.) et de 10 mg d'Imodium (chlorhydrate de lopéramide) (5 caplets de 2 mg) (Janssen Pharmaceutica Inc.)

Chlorhydrate de (5 x 2 mg) D'après les données d'observation				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance**
ASC _T (ng.h/ml)	30,3 34,4 (44,5)	30,8 34,8 (43,1)	98,4	86,0 – 112,6
ASC _I (ng.h/ml)	33,7 37,6 (42,1)	33,9 37,9 (40,8)	99,4	87,5 – 112,9
C _{MAX} (ng/ml)	1,9 2,09 (34,1)	1,87 2,13 (42,8)	101,9	90,53 – 114,8
T _{MAX} *** (h)	4,50 (39)	5,06 (28)		
T _{1/2} *** (h)	14,0 (24)	15,2 (23)		

* Apo-Loperamide (chlorhydrate de lopéramide) (5 comprimés de 2 mg) (Apotex inc.)

† Imodium (chlorhydrate de lopéramide) (5 comprimés de 2 mg) (Janssen Pharmaceutica Inc.) a été acheté dans une pharmacie de détail du Canada.

** D'après les estimations des moindres carrés des moyennes géométriques

*** Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

Métabolisme et pharmacocinétique

Trois volontaires de sexe masculin ont reçu, par voie orale, 2,0 mg de ³H-lopéramide (activité spécifique de 64 mCi/mM) sous forme de capsules de gélatine. Des échantillons témoins de sang, d'urine et de selles ont été obtenus avant l'administration. Le sang a été prélevé sur héparine après 1, 2, 4, 8, 24, 72 et 168 heures. Les urines ont été prélevées pendant sept jours et les selles pendant huit jours. Le niveau de radioactivité de chaque échantillon a été mesuré et les fractions attribuables au lopéramide et à ses métabolites ainsi que la radioactivité volatile ont été déterminées par dilution isotopique inverse et

lyophilisation. Le métabolisme du ³H-lopéramide administré par voie orale chez l'humain semble similaire à son métabolisme chez le rat. La concentration plasmatique maximale de lopéramide est apparue quatre heures après l'administration et était inférieure à 2 ng/ml, soit environ à 0,3 % de la dose administrée. Près de 1 % de la dose administrée a été éliminé sous forme inchangée dans l'urine et 6 % ont été retrouvés sous forme de métabolites non volatils. Environ 40 % de la dose administrée ont été éliminés dans les selles, surtout au cours des quatre premiers jours; le médicament inchangé représentait 30 % de cette quantité.

Traitement de la diarrhée chronique

Onze études menées en Europe et aux États-Unis ont évalué l'emploi du lopéramide pour le traitement symptomatique de la diarrhée chronique. Ces études ont porté sur 230 patients hommes et femmes (âgés de 20 à 76 ans) qui présentaient des antécédents confirmés de diarrhée chronique ou qui avaient subi des résections intestinales importantes.

Sept études ont été effectuées selon un protocole commun : une étude croisée à double insu de comparaison du lopéramide avec un agent témoin, soit un placebo (trois études, 53 patients), soit un antidiarrhéique efficace, le diphénoxylate (quatre études, 58 patients), administré à une teneur une ou deux fois plus élevée que la teneur disponible dans le commerce. Les patients étaient répartis de manière aléatoire pour recevoir une des deux séquences thérapeutiques. Une période initiale sans médicament avant l'étude et un intervalle sans médicament entre les séquences de traitement étaient prévus dans toutes les études comparant le lopéramide au diphénoxylate. L'efficacité du médicament a été évaluée d'après la fréquence et la consistance des selles, le volume des selles, le temps de transit mesuré par le test au carmin, le nombre de capsules ou la posologie quotidienne, ainsi que les préférences de l'investigateur et du patient.

Une étude portant sur 15 patients a été menée selon un protocole original. Après une période de rechute, tous les patients ont été traités par le lopéramide; ceux qui ont été traités avec succès ont ensuite participé à un essai à double insu visant à corroborer les effets de la phase en mode ouvert.

Trois études auxquelles ont participé 104 patients hommes et femmes (âgés de 20 à 76 ans) ont été menées selon un protocole commun. Après une période initiale sans médicament, les patients ont été traités par le lopéramide pendant un mois. Après cet essai ouvert, les patients ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir un traitement à double insu par le lopéramide ou par un placebo. L'insu était levé chaque fois qu'un patient présentait une rechute. Le lopéramide a ensuite été prescrit aux patients qui avaient reçu le placebo, et l'antidiarrhéique administré avant l'étude était de nouveau prescrit aux patients qui avaient reçu le lopéramide. Pour les patients qui n'avaient pas rechuté, l'insu a été levé après environ un mois de traitement en double insu. Les patients chez qui le traitement par le lopéramide a été efficace ont continué de prendre leur médicament afin d'obtenir une maîtrise à long terme.

Dans ces études contrôlées, le lopéramide s'est révélé utile pour le traitement symptomatique :

- a. de la diarrhée chronique de causes organiques et fonctionnelles diverses (p. ex., maladie de Crohn, colite ulcéreuse chronique, diarrhée post-radiothérapie, côlon irritable);
- b. des troubles du péristaltisme intestinal et du temps de transit chez les patients ayant subi une iléostomie, une colostomie ou d'autres formes de résection intestinale.

Les évaluations à long terme relatives à la diarrhée chronique ont porté sur 104 patients hommes et femmes, évalués pendant des périodes allant jusqu'à 44 mois. Le lopéramide s'est révélé efficace dans le traitement prolongé de la diarrhée chronique, et l'amélioration procurée s'est maintenue plusieurs années, sans augmentation de la dose.

Traitement de la diarrhée aiguë

Cinq études réalisées en Europe et aux États-Unis ont évalué l'emploi d'un schéma posologique variable avec le lopéramide dans le traitement de la diarrhée aiguë. Ces études ont porté sur 554 patients traités par le lopéramide. L'efficacité du médicament a été évaluée à partir de la fréquence et de la consistance des selles, de la posologie et de la récurrence des selles molles. Les principaux résultats de ces études ont été les suivants :

- a. après une dose unique de 4 mg, le délai de récurrence des selles molles était de 24 heures ou plus, ce qui indique le retour à la normale du péristaltisme intestinal et du temps de transit;
- b. une dose unique de 4 mg a eu un effet rapide, régulier et durable;
- c. le nombre de selles a été réduit et leur consistance a été améliorée.

Dans ces études, le lopéramide administré selon un schéma posologique flexible a permis de soulager les symptômes de la diarrhée aiguë.

Études cliniques de laboratoire

Dans certaines études, on a effectué des analyses hématologiques et de biochimie sanguine, des analyses d'urine et des examens d'électrocardiographie, ainsi que des examens avec lampe à fente et d'ophtalmologie clinique. L'examen de toutes les données de laboratoire obtenues chez ces patients traités par le lopéramide n'a montré aucun effet lié au médicament, à court ou à long terme.

Évaluation du risque de pharmacodépendance

Quatre études spéciales ont examiné la possibilité que le lopéramide exerce des effets semblables à ceux des opiacés chez l'humain. Ces études ont montré que l'administration d'une dose unique élevée (16 mg) n'a pas produit de constriction pupillaire et que la naloxone, un antagoniste de la morphine, n'a pas eu d'effet sur la taille de la pupille, même après un usage prolongé de lopéramide.

La dose optimale en fonction du temps a été évaluée dans trois études menées auprès de patients en traitement prolongé par le lopéramide. Ces études ont donné les résultats suivants :

- a. chez les patients ayant reçu du lopéramide à une dose médiane de 2 mg deux fois par jour pendant 12 mois , l'amélioration s'est maintenue sans augmentation de la dose;
- b. chez les patients traités pendant une période maximale de 44 mois, la posologie quotidienne a pu être progressivement réduite;
- c. chez les patients traités par 2 à 12 mg de lopéramide par jour pendant une période maximale de 38 mois, l'amélioration s'est maintenue sans augmentation de la dose.

En outre, les études cliniques réalisées avec le lopéramide n'ont pas montré que ce médicament produit des effets subjectivement plaisants chez l'humain ou chez l'animal. Ces effets subjectifs auxquels on peut s'attendre sont liés au soulagement de la diarrhée ou, en cas de surdosage, à la constipation.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Données chez l'animal

Pharmacodynamie

La motilité de l'intestin résulte de la 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) joueraient un rôle dans la seconde phase. Il a été démontré 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 net est une réduction du nombre d'ondes péristaltiques, du volume de liquide expulsé par chaque onde et de la motilité intestinale dans l'ensemble. Le lopéramide produit une inhibition soutenue de l'activité péristaltique dans l'iléon du cobaye *in vitro* à des doses aussi faibles que 0,005 mg/l. Les effets inhibiteurs sont liés à la dose et touchent l'activité des couches musculaires longitudinales et circulaires.

Aux doses inhibant l'activité péristaltique, le lopéramide s'oppose aux effets spasmodiques résultant de la stimulation de cette préparation par un courant électrique et par la nicotine. De plus, les contractions provoquées par l'angiotensine, la 5-hydroxytryptamine, la bradykinine, le chlorure de baryum et l'histamine dans la préparation d'iléon de cobaye sont inhibées par des doses de 0,14 mg/l ou plus.

D'autre part, le lopéramide est inactif contre la 5-hydroxytryptamine sur le fundus de rat, l'épinéphrine sur la rate de lapin, l'acétylcholine sur le duodénum de lapin et l'isoprotérénol sur les préparations de cæcum rectal de poulet à des doses de 10 mg/l ou moins. Un effet inotrope négatif modéré est produit sur le muscle papillaire de chat à 3 et 10 mg/l, et un effet

chronotrope négatif modéré est produit sur l'oreillette de cobaye à 0,16 mg/l. On pense que cet antagonisme n'est pas spécifique.

Chez la souris, le loperamide est un puissant bloqueur de la motilité gastro-intestinale tant par voie sous-cutanée ($DE_{50} = 0,59$ mg/kg) que par voie intrapéritonéale ($DE_{50} = 0,35$ mg/kg). À des doses orales pouvant atteindre 40 mg/kg chez la souris et le rat, le loperamide est dépourvu de toute activité pharmacologique générale. La fonction pulmonaire n'est pas modifiée par l'administration de doses orales élevées et les effets cardiovasculaires du loperamide administré par voie intraveineuse sont principalement dus au véhicule utilisé.

Le loperamide agit également sur le sphincter anal en augmentant la pression basale maximale et la pression de contraction maximale, et en réduisant la défécation impérieuse et l'incontinence.

Absorption et sécrétion

La perméabilité aux ions de la surface de la muqueuse intestinale peut être modifiée par diverses substances, telles que les endotoxines, les prostaglandines, les hormones et d'autres substances, ce qui peut entraîner une diarrhée de type sécrétoire. Des substances comme le polypeptide intestinal vasoactif, la prostaglandine E_2 , la toxine du choléra et les entérotoxines thermostable et thermolabile d'*E. coli* augmentent la concentration intracellulaire de nucléotides cycliques, ce qui déclenche l'ouverture des canaux à chlorure dans la muqueuse et une fuite de chlorure, de sodium et d'eau dans la lumière intestinale. Dans des préparations de tissu isolé dépourvu de motilité, on a montré que le loperamide réduit les pertes de chlorure associées à la présence de prostaglandines, de la toxine du choléra, de la théophylline, de la 1,8- dihydroxyanthraquinone et de l'huile de ricin. Le loperamide, administré par voie orale, bloque la diarrhée provoquée par l'huile de ricin chez le rat et possède une DE_{50} de 0,15 mg/kg (une heure). L'action antidiarrhéique est rapide, régulière et de longue durée. On a également montré que le loperamide diminue les sécrétions causées par l'entérotoxine d'*E. Coli*, à la fois *in vivo* et *in vitro*. Cet effet résulte d'une augmentation de la sécrétion de chlorure dans le plasma et la membrane séreuse, ce qui entraîne une diminution nette des pertes de 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.

On pense que certaines substances, comme la sérotonine, l'acétylcholine et d'autres agonistes cholinergiques, provoquent une diarrhée en augmentant les concentrations intracellulaires de calcium. Le calcium intracellulaire se combine avec la calmoduline pour activer l'adénylcyclase, ce qui provoque une augmentation de la concentration intracellulaire de nucléotides cycliques et donc une augmentation de la perméabilité au chlorure. Le loperamide inhibe *in vitro* l'augmentation de la fonction enzymatique médiée par le calcium et la calmoduline à des concentrations aussi faibles que 4 μ M. Cette action semble distincte des propriétés de liaison aux récepteurs opiacés que possède le loperamide.

Innocuité

Une série d'évaluations expérimentales approfondies visant à déterminer si le loperamide

possède des effets narcotiques centraux et entraîne des stimulations subjectives associées a montré qu'avec ce médicament, les effets gastro-intestinaux sont complètement dissociés des effets sur le SNC. L'activité antidiarrhéique du lopéramide est évidente aux faibles doses administrées par voie orale ou parentérale; toutefois, les doses orales non toxiques ne sont pas analgésiques chez le rat et il est impossible de provoquer des effets comportementaux de type morphinique chez la souris, même avec l'administration sous-cutanée ou intrapéritonéale de doses toxiques. Contrairement au fentanyl, à la morphine, à la codéine et au diphénoxylate, l'administration prolongée de lopéramide à des doses jusqu'à 300 fois plus élevées que la dose antidiarrhéique, n'a pas produit d'accoutumance chez la souris ni de symptômes de sevrage associés aux narcotiques chez le rat, et aucune préférence pour le lopéramide n'a pu être établie expérimentalement. De plus, le lopéramide ne peut se substituer au fentanyl chez le rat présentant une accoutumance aux narcotiques. Ces observations ne peuvent pas s'expliquer par la différence initiale dans les qualités gustatives du lopéramide et du fentanyl. Enfin, les procédures d'apprentissage par discrimination fournissent la preuve la plus directe et la plus concluante de l'incapacité du lopéramide à provoquer une stimulation subjective spécifiquement associée à l'action centrale produite par tous les narcotiques évalués.

Métabolisme et pharmacocinétique

Du lopéramide marqué au tritium a été administré par voie orale à huit groupes de cinq rats Wistar à jeun (250 ± 10 g) à raison 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 des moments différents, variant de une à 96 heures après l'administration du médicament, et l'on a examiné le sang, les organes et les tissus. Un rat a été soumis à une canulation du canal biliaire pendant 48 heures. On a mesuré le niveau de radioactivité de chaque échantillon et les fractions attribuables au lopéramide et à ses métabolites ainsi que la radioactivité volatile ont été déterminées par dilution isotopique inverse et lyophilisation. Seulement 5 % du médicament et de ses métabolites ont été recueillis dans les urines, la majorité ayant été éliminée dans les selles. Les concentrations plasmatiques de médicament sont toujours restées faibles. 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 observée, mais l'absorption du médicament dans la circulation générale était faible. La différenciation entre la radioactivité totale et la radioactivité non volatile a montré que la plus grande partie de la radioactivité résiduelle dans les organes était attribuable à l'eau tritiée.

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 réduction du gain de poids corporel et de la consommation de nourriture à des doses pouvant atteindre 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. Les doses sans effet toxique (DSET) observées dans ces études étaient de 1,25 mg/kg/jour (8 fois la DMRH) chez le chien et de 10 mg/kg/jour (60 fois la DMRH) chez le rat. Les résultats d'études effectuées *in vivo* et *in vitro* montrent que le lopéramide n'est pas génotoxique. Aucun pouvoir cancérogène n'a été observé. Dans les études sur la reproduction, des doses très levées 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 eu aucun effet sur la santé des mères et des fœtus et n'ont pas perturbé le développement périnatal et postnatal.

Des effets précliniques ont été observés uniquement à des expositions jugées suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'humain, ce qui les rend peu pertinents du point de vue de l'usage clinique.

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du lopéramide (mortalité à 7 jours) a été évaluée chez plusieurs espèces selon diverses voies d'administration. Les valeurs suivantes ont été obtenues :

Tableau 4 : Toxicité aiguë du lopéramide chez plusieurs espèces

Espèce	Voies d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	orale	105
	s.c.	75
	i.p.	28
Rat adulte	orale	185
	i.v.	5,1
Jeune rat mâle	orale	135
Jeune rate	orale	261
Cobaye	orale	41,5
Chien	orale	>40
	i.v.	2,8

Le rapport thérapeutique (DL₅₀/DE₅₀, test de l'huile de ricin à 8 heures) pour le lopéramide administré par voie orale à des rats est de 1:125. À titre de comparaison, le diphénoxylate, la morphine et la codéine ont des rapports thérapeutiques de 1:55, 1:13 et 1:5.5, respectivement. De plus, la marge d'innocuité est plus importante pour la voie orale que pour la voie intraveineuse.

Toxicité subaiguë

Rat

Des rats Wistar (10 mâles et 10 femelles par groupe de dose) ont reçu du lopéramide dans leur nourriture, à raison de 40, 10 et 2,5 mg/100 g de nourriture, sept jours par semaine pendant 15 semaines. Les animaux témoins n'ont reçu que de la nourriture. Aucune mortalité imputable au médicament n'a été observée. La santé, le comportement et l'apparence des animaux étaient normaux dans tous les groupes, mais chez les animaux du groupe ayant reçu la dose de 40 mg/100 g de nourriture, on a observé une distension abdominale au cours des quatre premières semaines. Aucun effet n'a été détecté sur les hémogrammes, les analyses de

sérum et d'urine, 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 ayant reçu la dose de 40 mg/100 g. À cette dose de 40 mg/100 g de nourriture, certains changements macroscopiques et microscopiques mineurs sont probablement liés à la plus faible consommation de nourriture.

Toxicité chronique

Rat

Des rats Wistar (30 mâles et 30 femelles par groupe de dose) ont reçu du lopéramide dans leur nourriture, à raison de 40, 10 et 2,5 mg/100 g de nourriture, sept jours par semaine, tandis que les animaux témoins n'ont reçu que de la nourriture. Vingt animaux par groupe de dose ont été sacrifiés à 6, 12 et 18 mois après le début de l'étude. Aucune mortalité imputable au médicament n'a été observée. La santé, le comportement et l'apparence des animaux 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 recevant 40 mg de lopéramide par 100 g de nourriture, surtout pendant les trois premiers mois. Pour ce qui est de l'étude de toxicité subaiguë, aucun effet n'a pu être détecté sur les hémogrammes et les analyses de sérum et d'urine, à part une diminution de la créatinine chez les animaux ayant reçu 10 et 40 mg de lopéramide par 100 g de nourriture et d'une hyperémie liée à la dose dans le système vasculaire de l'intestin et du mésentère, mais sans autre changement lié à la dose ou au médicament.

Chien

Des chiens Beagle (3 mâles et 3 femelles par groupe de dose) ont reçu du lopéramide en capsules de gélatine à raison de 5,0, 1,25 et 0,31 mg/kg, six jours par semaine pendant 12 mois. On a observé des signes de dépression pendant la première semaine d'administration aux doses de 1,25 et 5 mg/kg. Le comportement et l'apparence des animaux étaient normaux pendant le reste de l'étude, mais des selles hémorragiques ont été observées de temps en temps dans le groupe recevant 5 mg/kg et des selles molles dans les groupes recevant 0,31 et 1,25 mg/kg, surtout au cours des six premières semaines d'administration du médicament. La tension artérielle, la fréquence cardiaque, l'électrocardiogramme, l'hémogramme, l'analyse du sérum et des urines étaient normaux pendant toute la durée de l'étude. Des examens pathologiques et histologiques macroscopiques n'ont pas mis en évidence de modification liée au médicament.

Études sur la reproduction

Essai sur la fertilité et le potentiel reproductif général chez le rat

Des rats Wistar adultes (2 groupes par niveau de dose) ont reçu du lopéramide dans leur nourriture à raison de 40, 10 et 2,5 mg par 100 g de nourriture, selon le schéma suivant :

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

Le lopéramide n'a pas d'effet sur 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. On ne dispose donc pas de données sur la progéniture pour les animaux de ce groupe. Dans les autres groupes, aucune différence n'a été relevée dans le nombre d'implantations par mère, la taille des portées, le pourcentage de fœtus vivants, morts et résorbés, la distribution des fœtus vivants, morts et résorbés entre les trompes de Fallope gauche et droite, le poids corporel des petits en vie. Aucun signe de tératogénicité n'a été relevé.

Études périnatales et postnatales chez le rat

Des rats Wistar femelles matures (20 animaux par groupe de dose) ont reçu du lopéramide dans leur nourriture, à des doses de 40, 10 et 2,5 mg/100 g de nourriture, à partir du 16^e jour de gestation et pendant une période de lactation de trois semaines. 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 40 mg de lopéramide pour 100 g de nourriture, ce qui a entraîné une diminution du gain de poids et du taux de survie chez les fœtus. On n'a pas relevé de différence 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, la durée de la gestation, la taille des portées et le pourcentage des fœtus vivants et mort-nés. Aucune anomalie n'a été observée chez les petits.

Tableau 5 : Études périnatales et postnatales avec le lopéramide 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	9,8	11,2	11,7	9,6
Poids moyen à la naissance (g)	5,9	6,0	5,9	5,5
Fœtus vivants (%)	91,5	95,5	98,5	92,7
Fœtus morts (%)	8,5	4,5	1,5	7,3
Taux de survie au moment du sevrage (%)	79,6	90,6	71,0	13,8
Anomalies	0	0	0	0

Tératologie

Rat

Des rats Wistar femelles gravides primipares (20 animaux par groupe de dose) ont reçu du lopéramide dans leur 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 40 mg/100 g de nourriture, seulement une femelle sur 20 est devenue gravide, ce qui confirme les résultats de l'étude sur la fertilité chez le rat. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe témoin et les groupes ayant reçu les doses de 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, morts ou résorbés, distribution des fœtus vivants, morts et résorbés entre les trompes de Fallope gauche et droite, et poids corporel des petits vivants. Aucune malformation macroscopique, viscérale ou squelettique n'a été observée.

Tableau 6 : Tératologie chez le rat

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

Lapin

Des lapines blanches de Nouvelle-Zélande 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, du 6^e au 18^e jour après l'insémination. Les animaux témoins ont reçu un volume équivalent de véhicule salin isotonique. Les animaux ont été sacrifiés le 28^e jour. Aucune différence n'a été observée dans le taux de gestation. Le taux de mortalité était plus élevé dans le groupe ayant reçu la dose de 40 mg/kg, principalement pour cause d'entérite. Aucune différence des taux de gestation n'a été notée entre les animaux traités et témoins. Le gain de poids moyen et la taille moyenne des portées des femelles traitées ont été perturbés et le poids moyen à la naissance était plus faible chez les petits des femelles ayant reçu la dose de 40 mg/kg. Il y a eu peu ou pas de différence dans le pourcentage de fœtus vivants, morts ou résorbés. 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 ce cas de cyclopie était lié au médicament, car 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 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	6,5	5,4	5,3	5,3
Poids moyen à la naissance (g)	40,9	41,4	38,1	34,4
Fœtus vivants (%)	98,6	95,2	89,2	87,0
Fœtus morts (%)	0	0	0	4,3
Fœtus résorbés (%)	1,4	4,8	10,8	8,7
Anomalies	1	0	0	1

RÉFÉRENCES

1. Baker, G.F. et 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. et Wolff, J.D. : Calcium-dependent regulation of brain adenylate cyclase. *Adv. Nucleotide Res.* 9:85-99, 1978.
4. Cornett, J.W., Aspelung, R.L. et Mallegol, D. : A double-blind comparative evaluation of loperamide versus diphenoxylate with atropine in acute diarrhea. *Current Ther. Research* 21:629-637, 1977.
5. Données internes, McNeil Consumer Healthcare.
6. de Coster, M., Kerremans, R. et 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. et 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. et 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): 15S- 19S, 1990.
10. Farack, U.M., Kautz, U. et 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. et 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. et 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. et 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. et 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. et 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. et 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. Exposé de position préparé pour Janssen Pharmaceutica par ADIS Press Ltd. Soumis pour publication.
19. Marsboom, R., Herin, V., Verstraeten, A., Vandesteene, R. et 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. et 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. et 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. et 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. et 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. et 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. et 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. et 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. et Harries, J.T. : Loperamide: Studies on its mechanism of action. *Gut* 22:658-662, 1981.
31. Schuermans, V., Van Lommel, R., Dom, J. et 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. et 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. et 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. et 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. et 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., Dreesen, M.J. et 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. et 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. et 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® Quick-Dissolve and IMODIUM® Calming Liquid, IMODIUM® Liquid Gels. McNeil Consumer Healthcare. Date de révision 24 mai 2019 (N° de contrôle : 225985).

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOmmATEUR**

APO-LOPERAMIDE

Comprimés de chlorhydrate de loperamide, USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation pour la vente au Canada d'APO-LOPERAMIDE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne fournit pas tous les renseignements sur APO-LOPERAMIDE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

APO-LOPERAMIDE est utilisé pour le soulagement rapide des symptômes de la diarrhée.

Comment APO-LOPERAMIDE agit-il?

APO-LOPERAMIDE rend les selles plus fermes et moins fréquentes.

Contre-indications :

Vous ne devez pas prendre APO-LOPERAMIDE si vous présentez une des conditions suivantes :

- s'il y a du sang dans vos selles ou si vous avez la fièvre;
- si vous êtes constipé ou si votre abdomen est gonflé ou si vous avez des douleurs abdominales;
- si vous avez une infection bactérienne dans votre système digestif, ou si vous soupçonnez une intoxication alimentaire due à une contamination bactérienne;
- si vous avez une inflammation du gros intestin;
- si vous prenez des médicaments d'ordonnance pouvant causer de la constipation comme des antipsychotiques ou des antidépresseurs;
- si vous prenez des antibiotiques ou si vous êtes atteint de colite ulcéreuse;
- si vous savez que vous êtes sensible à l'un des ingrédients ou à tout autre composant de la préparation (voir *Ingrédients non médicinaux*);
- en cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien ou votre médecin.

Ingrédient médicinal :

L'ingrédient médicinal contenu dans APO-LOPERAMIDE est : le chlorhydrate de loperamide

Ingrédients non médicinaux :

Les ingrédients non médicinaux d'APO-LOPERAMIDE sont : D&C jaune n° 10, FD&C bleu n° 1, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et amidon.

Formes posologiques :

APO-LOPERAMIDE est offert sous forme de : caplets de 2 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser APO-LOPERAMIDE si :

- vous avez du mucus dans vos selles;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez (APO-LOPERAMIDE n'est pas recommandé pour les mères qui allaitent car de petites quantités de loperamide peuvent se retrouver dans le lait maternel);
- vous avez une méningite ou une maladie du foie, car vous pouvez avoir besoin de supervision pendant que vous prenez APO-LOPERAMIDE;
- vous avez des antécédents d'anomalies du rythme cardiaque (p. ex. syndrome de Brugada).

Mise en garde concernant la posologie :

La prise d'une quantité de médicament plus élevée que la quantité prescrite peut causer de graves problèmes cardiaques et entraîner la mort.

CESSEZ L'UTILISATION de ce médicament et consultez votre médecin ou pharmacien si :

- la diarrhée s'aggrave, dure plus de 48 heures ou si des symptômes inhabituels apparaissent;
- vous êtes infecté par le VIH et vous présentez des signes de gonflement de l'abdomen ou de saillie abdominale.

APO-LOPERAMIDE va mettre un terme à la diarrhée, mais il ne va pas traiter la cause. Dans la mesure du possible, la cause de la diarrhée doit également être traitée.

De la fatigue, des étourdissements ou de la somnolence peuvent se produire dans le contexte des symptômes diarrhéiques traités par le loperamide. La prudence est donc recommandée chez les personnes qui conduisent un véhicule ou qui font fonctionner une machine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avertissez toujours votre médecin ou votre pharmacien

- si vous prenez d'autres médicaments, notamment des herbes médicinales, car certains médicaments ne doivent pas être pris ensemble
- si vous prenez des médicaments qui ralentissent les fonctions de l'estomac et des intestins (comme certains antidépresseurs et médicaments contre le rhume et les allergies), car ceux-ci peuvent intensifier l'action d'APO-LOPERAMIDE.
- si vous prenez des médicaments sédatifs.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

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 orale (pour traiter une miction excessive)
- itraconazole ou kétoconazole (pour traiter les infections fongiques)
- gemfibrozil (pour abaisser le cholestérol)

vomissements, fatigue, étourdissements ou somnolence, sécheresse buccale et flatulence.

UTILISATION APPROPRIÉE DU MÉDICAMENT

APO-LOPERAMIDE doit être pris par la bouche. Vous pouvez prendre APO-LOPERAMIDE à n'importe quelle heure de la journée. Les caplets doivent être pris avec un liquide.

Lorsque vous avez la diarrhée,

- vous perdez beaucoup de liquides. Vous devez donc boire beaucoup de liquides clairs, d'eau, de jus non sucrés ou de bouillon.
- Ne buvez pas d'alcool ni de lait et évitez les fruits, les légumes verts et les aliments épicés ou gras. Ces aliments ont tendance à aggraver la diarrhée.

Posologie habituelle :

Adultes (12 ans et plus) : Prendre 2 caplets (4 mg) pour commencer, puis 1 caplet après chaque selle molle. Ne pas dépasser 8 caplets (16 mg) par jour.

Cesser l'utilisation du produit lorsque les selles deviennent moulées ou dures, ou lorsque 24 heures se sont écoulées depuis les dernières selles.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison régional, même si vous n'avez aucun symptôme.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

APO-LOPERAMIDE est généralement bien toléré et il occasionne peu d'effets indésirables lorsqu'il est pris selon le mode d'emploi.

Le médicament peut entraîner de la constipation. Dans ce cas, cessez de prendre APO-LOPERAMIDE et si les effets sont graves, consultez votre médecin.

Les réactions d'hypersensibilité à APO-LOPERAMIDE sont rares. Elles peuvent se manifester, par exemple, par une éruption cutanée ou des démangeaisons. Consultez votre médecin si un de ces effets survient.

Les effets indésirables suivants surviennent parfois, bien qu'ils puissent être causés par la diarrhée elle-même : nausées et

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
		Uniquement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Peu fréquents	Douleurs abdominales		√	√
	Difficulté à uriner		√	√
	Ballonnements		√	√
	Essoufflement (souffle court)		√	√
	Enflure du visage		√	√
	Coordination anormale		√	√
	Tension musculaire		√	√
	Constriction pupillaire		√	√
	Douleur abdominale haute		√	√

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à température ambiante entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la chaleur et de l'humidité. Garder hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Pour déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

- Consultez la page Web Déclaration des effets indésirables ou des incidents liés aux matériels médicaux (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Appelez le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-LOPERAMIDE:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient l'information du consommateur), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 11 juillet 2019