MONOGRAPHIE DE PRODUIT

SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE

Comprimés de chlorhydrate de lopéramide, USP

Caplets : 2 mg

Antidiarrhéique oral

Laboratoire Riva inc.
660 Boul. Industriel
Blainville (Québec)
Canada J7C 3V4

www.labriva.com

Date de révision :
7 décembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 243682

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 5
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 15

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 16
ESSAIS CLINIQUES 17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 20
TOXICOLOGIE 23
RÉFÉRENCES 28

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 32

SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE
Comprimés de chlorhydrate de lopéramide, USP
Caplets : 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	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, D&C jaune n°10 sur substrat d'aluminium, FD&C bleu n°1 sur substrat d'aluminium, lactose monohydraté, povidone et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE (chlorhydrate de lopéramide) 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.

SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE ne constitue qu'un traitement symptomatique de la diarrhée. Si l'étiologie de la diarrhée est connue, on recommande d'administrer un traitement spécifique dans la mesure du possible (si toutefois un tel traitement est indiqué).

Dans la diarrhée aiguë, si une amélioration clinique n'est pas observée dans les 48 heures, il faut interrompre la prise de SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE et consulter un médecin.

Gériatrie (> 65 ans)

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

Pédiatrie (2 à 12 ans)

Le lopéramide ne doit être administré à des enfants que selon l'avis d'un médecin. Les caplets de SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE ne sont pas recommandés pour les enfants de moins de 6 ans.

Enfants de moins de 2 ans

L'utilisation de SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

CONTRE-INDICATIONS

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit.
- SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE est contre-indiqué lorsqu'il faut craindre tout risque de constipation.
- SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE ne devrait pas être administré dans les cas suivants :
    - aux patients atteints de dysenterie aiguë avec présence de sang dans les selles et de fièvre importante;
    - aux patients atteints de rectocolite hémorragique aiguë;
    - aux patients atteints d'une entérocolite bactérienne causée par une espèce bactérienne invasive telle que Salmonella, Shigella ou Campylobacter;
    - aux patients atteints de colite pseudomembraneuse associée aux antibiotiques à large spectre;
    - aux patients chez 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 incommodant, il faut alors interrompre promptement le traitement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Étant donné que le chlorhydrate de lopéramide ne constitue qu'un traitement symptomatique, il faut traiter la cause de la diarrhée, dans la mesure du possible. La diarrhée expose à la déshydratation par perte de liquides et d'électrolytes. L'emploi de SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE ne doit pas remplacer les mesures de remplacement hydrique et électrolytique.

SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE (chlorhydrate de lopéramide) doit être gardé hors de la portée des enfants. On ne doit pas administrer les caplets de SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE à des enfants de moins de 6 ans. En cas d'ingestion accidentelle de SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE par des enfants, consulter la section SURDOSAGE.

L'utilisation de doses supérieures que celle recommandées pour le traitement de la diarrhée peut entraîner des anomalies du rythme cardiaque et des événements cardiaques graves entraînant la mort.

De la fatigue, des étourdissements ou de la somnolence peuvent se produire dans le contexte des syndromes diarrhéiques traités par SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE. 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 de la lopéramide comme un substitut aux opiacés, ont été signalés chez des individus ayant une dépendance aux opiacés.

Pharmacodépendance

Aucun phénomène d'accoutumance au chlorhydrate de lopéramide n'a été mis en évidence chez l'humain. Toutefois, des études portant sur des singes en état d'accoutumance à la morphine ont révélé que l'administration de doses de lopéramide supérieures aux doses usuelles chez l'être humain prévenait l'apparition des symptômes 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 chlorhydrate de lopéramide, s'est révélée négative.

Dysfonction hépatique/biliaire/pancréatique

L'insuffisant hépatique doit faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe de toxicité au niveau du SNC, en raison de l'important effet de premier passage hépatique du lopéramide. Même en l'absence de données pharmacocinétiques sur les patients atteints d'insuffisance hépatique, RIVA- 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 porteurs du VIH, le traitement de la diarrhée par SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE 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 porteurs du VIH qui présentaient une colite infectieuse d'origine virale ou bactérienne et qui recevaient du chlorhydrate de lopéramide.

Système neurologique

L'administration de SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE 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 des réponses au médicament dans ces cas. La déshydratation, en particulier chez les jeunes enfants, peut favoriser la variabilité des réactions au chlorhydrate de lopéramide.

Reins

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 insuffisants rénaux.

Populations particulières

Femmes enceintes

L'innocuité du chlorhydrate de lopéramide 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 ne devra recommander un traitement par SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE que si les avantages thérapeutiques l'emportent sur les risques potentiels.

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

Lors d'études cliniques, le degré d'exposition des femmes enceintes n'a pas été confirmé.

Femmes qui allaitent

De petites quantités de lopéramide peuvent se retrouver dans le lait maternel. Par conséquent, SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE n'est sont pas recommandé pendant l'allaitement.

Pédiatrie (< 12 ans)

L'emploi de SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE est déconseillé chez les enfants de moins de 12 ans, à moins d'avis contraire d'un médecin (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). L'administration de SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE à de jeunes

enfants doivent 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 au SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE.

Chez les personnes 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.
SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE ne doivent pas être administrés à des enfants de moins de 6 ans sans ordonnance médicale et sans la supervision d'un médecin.

L'emploi des caplets SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE est déconseillé chez les enfants de moins de 6 ans.
L'emploi de SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans.

Gériatrie (> 65 ans)

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

EFFETS INDÉSIRABLES

En ce qui a trait à 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 des effets indésirables définies par le CIOMS :

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 au 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 spontanément résolutifs, 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 épidermolyse bulleuse toxique, ont également été signalés. Dans la majorité des cas, les patients prenaient aussi d'autres médicaments qui ont pu causer ces effets ou y contribuer. Des cas de constipation, maux de tête, douleur abdominal supérieure et (ou) de distension abdominale ont également été signalés. Dans de très rares cas, en particulier lorsque les consignes relatives au traitement n'avaient pas été respectées, on a signalé un iléus (incluant iléus paralytique).

De rares cas de rétention urinaire, anomalie de la coordination, diminution du niveau de conscience, hypertonie, perte de conscience, stupeur et 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 lopéramide.

Réactions indésirables au médicament lors des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont effectués dans des conditions très spécifiques, les taux des effets indésirables observés au cours de ces essais pourraient ne pas refléter ceux observés en pratique clinique et ne doivent pas être comparés aux taux signalés lors d'essais cliniques avec d'autres médicaments. Les données concernant les effets indésirables signalés au cours des essais cliniques sont utilisés pour identifier les effets indésirables liés aux médicaments et leurs taux approximatifs.

Les chiffres présentés ci-dessous ne fournissent qu'une indication de la fréquence des effets indésirables observés pendant les essais cliniques, mais ne représentent pas nécessairement leur incidence ou leur fréquence, telles qu'elles pourraient être mesurées dans des études épidémiologiques.

1.) Effets indésirables fréquents chez des 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 faisant partie de la catégorie des effets indésirables « fréquents ». Ils ont été observés plus souvent chez les patients qui prenaient du chlorhydrate de lopéramide 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

	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 les patients souffrant de diarrhée chronique

Le tableau suivant présente les effets indésirables « fréquents » dont l'incidence dans les essais cliniques était 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 : 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 %
Troubles du système nerveux (%) Étourdissements	1,4 %	0,7 %

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

3.) Effets indésirables fréquents observés dans 76 études contrôlées ou non contrôlées chez des sujets souffrant de diarrhée aiguë ou chronique

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

Tableau 3 : 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 après la mise en marché

Les effets indésirables pour lesquels il pourrait exister une relation de cause à effet avec l'administration du chlorhydrate de lopéramide 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, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence ni d'établir une relation de cause à effet avec l'administration du médicament.

Troubles du système immunitaire

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

Troubles du système nerveux
Étourdissements, perte de connaissance et affaiblissement des facultés.

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 de la peau 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 angio-neurotique et éruptions bulleuses, y compris syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe et épidermolyse bulleuse toxique.

Parmi les effets indésirables signalés au cours des essais cliniques et de la phase post-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). 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 serait 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 deux ou trois des concentrations plasmatiques de lopéramide. On ignore toutefois quelle est 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 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 deux 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., 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 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 gastrointestinale.

Il faut s'attendre 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 alimentaire n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes n'a été établie.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Aucune interaction médicamenteuse n'a été établie en laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes et enfants de 12 ans et plus

Diarrhée aiguë

La dose initiale de SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE (chlorhydrate de lopéramide) est de 2 caplets (4 mg), suivis de 1 caplet (2 mg) après chaque selle liquide. 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 de SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE est de 4 mg (2 caplets) suivis de 2 mg (1 caplet) après chaque selle trop liquide, jusqu'à ce que la diarrhée soit maîtrisée; par la suite, il faut réduire la posologie de SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE en fonction des exigences individuelles. Lorsque la posologie quotidienne optimale a été établie, elle peut être administrée en une seule prise ou en doses fractionnées. La posologie quotidienne d'entretien employée dans les essais cliniques était de 4 à 8 mg.

La dose maximale pour la diarrhée chronique est de 8 caplets (16 mg) 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)

L'emploi des caplets de SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE ne convient pas aux enfants de moins de 6 ans.

Diarrhée aiguë ou chronique

Le lopéramide ne doit être administré à des enfants que sur l'avis d'un médecin. Dans le cas d'enfants âgés de moins de 12 ans, il convient habituellement de suivre les schémas suivants, relativement à la posologie initiale :

Schéma posologique recommandé lors de la première journée :

De 6 à 8 ans :(de 20 à 30 kg)	2 mg, 2 fois par jour (4 mg par jour)
De 8 à 12 ans :(plus de 30 kg)	2 mg, 3 fois par jour (6 mg par jour)

Après le premier jour de traitement, on recommande d'administrer SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE 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

SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE peut être administré pendant de longues périodes. Les épreuves sanguines et urinaires, les examens de la fonction hépatique et rénale, l'électro-encéphalogramme et les examens ophtalmologiques n'ont mis en évidence aucune anomalie notable 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 lopéramide 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 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 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 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. 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.

L'allongement de l'intervalle QT et de complexe QRS et/ou des arythmies ventriculaires graves, y compris des torsades de pointes, ont été observés chez des individus qui ont intentionnellement ingéré des surdoses (rapportés à des doses de 40 mg à 792 mg par jour) de chlorhydrate de lopéramide (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Des cas mortels ont également été

rapportés. Un abus, une mauvaise utilisation et / ou un surdosage avec des doses excessivement élevées de lopéramide peuvent révéler le syndrome de Brugada. Le syndrome de Brugada est un trouble électrophysiologique cardiaque héréditaire qui entraîne une altération des courants ioniques transmembranaires impliqués dans le potentiel d'action cardiaque. Les patients atteints du syndrome de Brugada n'ont généralement pas de maladie cardiaque structurelle, mais présentent un risque plus élevé de syncope et de mort cardiaque.

Traitement

Des études cliniques ont démontrées qu'une administration d'une suspension aqueuse de charbon activé aussitôt après l'ingestion du chlorhydrate de lopéramide peut diminuer jusqu'à neuf fois la quantité de médicament passant dans la circulation générale. Une suspension aqueuse de 100 g de charbon activé devrait être administré par voie orale dès que les liquides peuvent être conservés.

Dans le cas d'un surdosage, la surveillance de l'ECG pour l'allongement de l'intervalle QT doit être initiée.

Si des symptômes de surdosage du SNC se produit on peut administrer de la naloxone comme antidote. La durée d'action du chlorhydrate de lopéramide étant plus longue que celle de la naloxone (une à trois heures), il faudra peut-être administrer plusieurs doses de naloxone. Le patient devra donc être surveiller étroitement pendant au moins 48 heures afin de détecter la 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 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 motricité intestinale. L'activité du chlorhydrate de lopéramide a été observée sur chacune de ces fonctions et s'exerce par l'entremise des récepteurs cholinergiques, non cholinergiques, opiacés et non opiacés. Le chlorhydrate de lopéramide réduit le transit colique (le volume et la fréquence), contribue à rendre aux selles leur aspect moulé, calme les crampes abdominales et ralentit l'incontinence fécale.

Pharmacodynamie

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

Pharmacocinétique

Absorption

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

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 lopéramide se lie à 95 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Des données non cliniques ont démontré que le lopéramide était un substrat de la glycoprotéine-P.

Métabolisme

L'élimination du lopéramide s'effectue essentiellement par le foie, où il est métabolisé, conjugué et éliminé principalement avec la bile. La N-déméthylation oxydative, est la principale voie métabolique du lopéramide 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 lopéramide inchangé et de ses métabolites s'effectue essentiellement par les selles. La demi-vie du lopéramide chez l'humain est d'environ 11 heures (intervalle de variation : entre 9 et 14 heures).

Pédiatrie

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 ºC et 30 ºC.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Tenir hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les caplets de SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE sont verts, de forme oblongue et biconvexe, portant l'inscription « L » sur le côté gauche de la ligne sécable et « 2 » du côté droit de la ligne sécable sur une face du comprimé et « LOPERAMIDE » de l'autre face. Disponible en plaquettes alvéolées composées de PVC et d'aluminium de 6, 10, 12, 18, 20 et 30 caplets.

Ingrédients non médicinaux en ordre alphabétique **:**

Caplet 2 mg:	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, D&C jaune n°10 sur substrat d'aluminium, FD&C bleu n°1 sur substrat d'aluminium, lactose monohydraté, povidone et stéarate de magnésium.

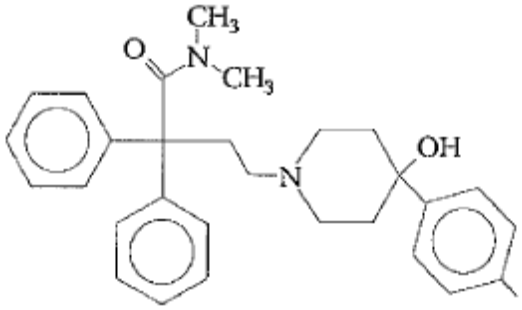
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Chlorhydrate de lopéramide
Nom chimique :	Chlorhydrate de 4-[4-(4-chlorophényl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-N,N-diméthyl-2,2-diphénylbutanamide
Formule moléculaire :	$C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \bullet HCl$
Masse moléculaire :	513.51 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description :	Poudre amorphe ou microcristalline de couleur blanche à légèrement jaunâtre ; soluble dans le méthanol, le chloroforme et l'éthanol
Solubilité :	Légèrement soluble dans l'eau et l'éther
Point de fusion :	Entre 215 ºC et 230 ºC

ESSAIS CLINIQUES

Une étude comparative de biodisponibilité a été effectuée pour comparer les caplets IMODIUM[MD] à 2 mg (Janssen Pharmaceutica inc., Canada) *versus* les caplets SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE à 2 mg (Laboratoire Riva inc.) chez 30 volontaires sains de sexe masculin en condition de jeune. Une dose unique de 10 mg (caplets à 2 mg x 5) a été administrée. Les résultats sont présentés dans les tableaux sommaires suivants pour la *lopéramide* et le *N-desméthyl lopéramide.*

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ
[après administration orale (caplets à 2 mg x 5) sous condition de jeune]
Caplets SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE à 2 mg (laboratoire Riva inc., Canada) *versus* Caplets IMODIUM[MD] à 2 mg
(Janssen Pharmaceutica inc., Canada)

Lopéramide

Paramètre	Moyenne Géométrique Moyenne arithmétique (C.V. %)		Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
	Test	Référence		
ASCr (ng.h/mL)	21,83 24,62 (47,4)	21,93 25,29 (57,6)	99,5	91,4 – 108,4
ASC (ng.h/mL)	24,39 26,92 (44,5)	24,14 27,38 (54,5)	101,0	92,8 – 110,0
C_{max} mg/mL	1,50 1,68 (49,6)	1,59 1,73 (40,8)	94,2	
T_{max} (h)	3,42 (1,43)	3,78 (2,03)		
$T^{1/2}_{cl}$ (h)	15,00 (4,77)	14,44 (4,88)		

T_{max} et $T^{1/2}_{cl}$ – moyenne arithmétique avec écart-type en parenthèses.

N-desméthyl lopéramide

Paramètre	Moyenne Géométrique Moyenne arithmétique (C.V. %)		Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
	Test	Référence		
ASC_T (ng·h/mL)	149,88 153,08 (20,1)	154,00 159,09 (27,8)	97,3	(93,6 – 101,2)
ASC·· (ng!h/mL)	157,13 160,80 (21,2)	160,28 165,56 (27,6)	98,0	(94,5 – 101,7)
mglmL	3,47 3,55 (21,4)	3,61 3,69 (21,3)	95,9	
T_m (h)	7,83 (2,59)	7,47 (2,30)		
$T^l/_{ze}$, (h)	35,84 (6,32)	34,92 (5,53)		

T_{max} et $T^{1/2}_{cl}$ – moyenne arithmétique avec écart-type en parenthèses.

Résultats d'étude

Métabolisme et pharmacocinétique

Trois volontaires de sexe masculin ont reçu, par voie orale, 2,0 mg de ^{3}H-lopéramide (activité spécifique de 64 mCi/mM) sous la 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 sur sept jours et les selles, sur huit jours. Le niveau de radioactivité de chaque échantillon a été mesuré et les fractions dues au lopéramide et à ses métabolites ainsi que la radioactivité volatile ont été déterminés par dilution isotopique inverse et lyophilisation. Le métabolisme du ^{3}H-lopéramide 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 excrété inchangé dans l'urine et 6 % ont été retrouvés sous forme de métabolites non volatils. Environ 40 % de la dose administrée ont été excrétés 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 réalisées en Europe et aux États-Unis ont permis d'évaluer l'emploi du lopéramide pour le traitement symptomatique de la diarrhée chronique. Ces études ont porté sur 230 sujets des deux sexes (âgés de 20 à 76 ans) qui présentaient des antécédents confirmés de diarrhée chronique ou avaient subi des résections intestinales importantes.

Sept études ont été effectuées selon le protocole suivant : étude croisée à double insu de comparaison du lopéramide avec un agent témoin, qui pouvait être un placebo (trois études, 53 patients) ou un antidiarrhéique efficace, le diphénoxylate (quatre études, 58 patients), administré à une fois ou deux fois la teneur disponible dans le commerce. Les sujets ont été assignés de manière aléatoire à l'une des deux séquences thérapeutiques. Dans toutes les études ayant comparé le lopéramide au diphénoxylate, on a prévu une période initiale sans médicament ainsi qu'un intervalle sans médicament entre les séquences. 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 à laquelle ont participé 15 patients a été conçue selon un protocole original. Après une période sans médicament, tous les patients ont été traités par le lopéramide; les sujets chez qui le traitement s'est révélé efficace ont ensuite participé à un essai à double insu visant à confirmer les effets observés au cours de la phase sans insu.

Trois études, qui ont porté sur un effectif de 104 sujets des deux sexes (âgés de 20 à 76 ans), ont été menées selon un protocole commun. Après une période initiale sans médicament, les sujets ont été traités par le lopéramide pendant un mois. Au terme de cet essai sans insu, les patients ont été répartis de manière aléatoire à un traitement à double insu avec le lopéramide ou un placebo. Lorsqu'une rechute était observée, l'insu était levé. Le lopéramide était alors prescrit aux sujets qui avaient reçu le placebo, et l'antidiarrhéique administré avant l'étude était de nouveau prescrit aux sujets qui avaient reçu le lopéramide. Chez les sujets n'ayant pas eu de rechute, l'insu a été levé après environ un mois de traitement à double insu. Les sujets 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 soulagement des symptômes associés :

a. à la diarrhée chronique, de causes organiques et fonctionnelles diverses (p. ex., maladie de Crohn, rectocolite hémorragique chronique, diarrhée post-radiothérapie, côlon irritable);

b. aux troubles du péristaltisme intestinal et du temps de transit chez les patients ayant eu une iléostomie, une colostomie ou une autre forme de résection intestinale.

Les études à long terme relatives à la diarrhée chronique ont porté sur 104 sujets des deux sexes, évalués pendant des périodes maximales de 44 mois. Le lopéramide s'est révélé efficace dans le traitement prolongé de la diarrhée chronique, et l'amélioration qu'il a procurée s'est maintenue durant plusieurs années, sans augmentation de la dose.

Traitement de la diarrhée aiguë

Cinq études effectuées en Europe et aux États-Unis ont permis d'évaluer l'administration de lopéramide à une posologie flexible dans le traitement de la diarrhée aiguë. Au total, 554 patients ont été traités par le lopéramide dans ces études. L'efficacité du médicament a été évaluée sur la base de la fréquence et de la consistance des selles, la posologie et la récurrence des selles non moulées. Voici un aperçu des principaux résultats de ces études :

a. après une dose unique de 4 mg, le délai de récurrence des selles liquides ou non moulées était de 24 heures ou plus, ce qui indique le rétablissement du péristaltisme intestinal et du temps de transit normaux;

b. une dose unique de 4 mg a eu un effet rapide, régulier et de longue durée;

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 d'obtenir un soulagement des symptômes de la diarrhée aiguë.

Études cliniques de laboratoire

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

Évaluation du potentiel de pharmacodépendance

On a évalué la possibilité que le lopéramide exerce des effets opioïdes chez l'humain dans quatre études. Ces études ont révélé que l'administration unique d'une forte dose (16 mg) de lopéramide

n'a pas produit de constriction pupillaire et que la naloxone, un antagoniste de la morphine, n'a eu aucun 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 auxquelles ont participé des patients soumis à un traitement prolongé par le lopéramide. Ces études ont donné les résultats suivants :

a. chez les patients ayant reçu du lopéramide à la dose médiane de 2 mg administrée deux fois par jour pendant 12 mois, l'amélioration des symptômes s'est maintenue sans qu'une augmentation de la dose soit nécessaire;

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 des symptômes a pu être maintenue sans qu'une augmentation de la dose soit nécessaire.

En outre, les études cliniques effectuées sur le lopéramide n'ont pas mis en évidence d'effets subjectivement plaisants chez l'humain ou chez l'animal. Ces effets subjectifs auxquels on peut s'attendre sont en rapport avec le soulagement de la diarrhée ou, dans le cas du surdosage, avec la constipation.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Données animales

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.

Aux doses inhibitrices de l'activité péristaltique, le lopéramide exerce un antagonisme sur les effets spasmogènes qui résultent de la stimulation de cette préparation par un courant électrique et par la nicotine. En outre, les contractions provoquées par l'angiotensine et la 5-hydroxytryptamine, la bradykinine et le chlorure de baryum ainsi que l'histamine dans la préparation d'iléon de cobaye sont inhibées par des doses de 0,14 mg/L ou plus.

Par ailleurs, le lopéramide est inactif contre la 5-hydroxytryptamine dans le fundus de rat, l'épinéphrine dans les préparations de rate de lapin, l'acétylcholine dans les préparations de duodénum de lapin et l'isoprotérénol dans les préparations de cæcum rectal de poulet à des doses de 10 mg/L ou moins. Un effet inotrope négatif modéré est observé sur le muscle papillaire de chat à 3 et à 10 mg/L, et un effet chronotrope négatif modéré est observé sur l'oreillette de cobaye à 0,16 mg/L. On pense que cet antagonisme est non spécifique.

Chez la souris, le lopéramide est un puissant bloqueur de la motilité gastro-intestinale aussi bien après administration sous-cutanée (DE_{50} = 0,59 mg/kg) qu'après administration intrapéritonéale (DE_{50} = 0,35 mg/kg). À des doses orales pouvant atteindre 40 mg/kg chez la souris et le rat, le lopéramide est dépourvu de toute activité pharmaceutique générale. L'administration de doses orales élevées ne modifie pas la fonction pulmonaire et les effets cardiovasculaires du lopéramide administré par voie intraveineuse sont principalement dus au véhicule utilisé.

Le lopéramide exerce également une action sur le sphincter anal en augmentant la pression basale maximale et la pression de contraction maximale, tout en diminuant la défécation impérieuse et l'incontinence.

Absorption et sécrétion

Diverses substances, telles que les endotoxines, les prostaglandines, les hormones et d'autres substances, peuvent modifier la perméabilité aux ions de la surface de la muqueuse intestinale, ce qui peut entraîner une diarrhée de type sécrétoire. À titre d'exemple, le polypeptide intestinal vasoactif, la prostaglandine E2, la toxine du choléra et les entérotoxines thermostable et thermolabile de E. coli augmentent la concentration intracellulaire de nucléotides cycliques, phénomène 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 lopéramide 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 lopéramide, 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 lopéramide diminue les sécrétions causées par l'entérotoxine de *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.

On pense que les substances telles que 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 lopéramide inhibe *in vitro* l'augmentation de la fonction enzymatique pour laquelle le calcium et la calmoduline servent d'intermédiaire, à des concentrations aussi faibles que 4 mcM. Cette

action semble distincte des propriétés de liaison aux récepteurs des opiacés que possède le lopéramide.

Innocuité

On a soumis le lopéramide à une série d'évaluations expérimentales approfondies afin de déterminer s'il possède des effets narcotiques centraux ou entraîne des stimulations subjectives associées. On a constaté une dissociation complète entre les effets gastro-intestinaux et les effets sur le SNC du médicament. L'activité antidiarrhéique du lopéramide est manifeste 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, 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 retrait associés aux narcotiques chez le rat, et aucune préférence envers le lopéramide n'a pu être mise en évidence. En outre, le lopéramide ne peut être substitué au fentanyl chez le rat présentant une accoutumance aux narcotiques. Ces observations ne pourraient pas s'expliquer par la différence initiale dans les qualités organoleptiques 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 avec 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 une posologie de 1,25 mg/kg. Les urines et les selles ont été recueillies pendant un maximum de quatre jours. Les rats ont été sacrifiés à différents temps, entre une 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 entéro-hépatique 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.

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 (huit 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. À doses plus faibles, il n'a eu aucun effet sur la santé des mères et des fœtus et n'a pas perturbé 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.

Toxicité aiguë

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

Tableau 4 : Toxicité aiguë du lopéramide chez plusieurs espèces

Espèce	Voies d'administration	LD_{50}(mg/kg)
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	orale	> 40
	i.v.	2,8

L'indice thérapeutique (DL_{50}/DE_{50}, test de l'huile de ricin à huit heures) pour le 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.

Toxicité subaiguë

Rats

Des rats Wistar (10 mâles et 10 femelles par groupe de dose) ont reçu du lopéramide avec la 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. 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 quatre 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.

Toxicité chronique

Rats

Des rats Wistar (30 mâles et 30 femelles par groupe de dose) ont reçu du lopéramide avec la nourriture, à raison de 40, 10 et 2,5 mg/100 g de nourriture, sept jours sur sept, 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 trois 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 (trois mâles et trois 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 sur sept, 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 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 sommaires n'ont mis en évidence aucune modification reliée au médicament.

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 - administration du médicament 60 jours avant l'accouplement
	20 femelles - pas de médicament
Groupe B	20 mâles - pas de médicament
	20 femelles - administration du médicament 14 jours avant l'accouplement, ainsi que pendant toute la durée de la gestation

Le lopéramide est dépourvu 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. 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, poids corporel des petits en vie. On n'a par ailleurs relevé aucun signe de tératogénicité.

Études périnatales et post-natales chez le rat

Des rats Wistar femelles 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 trois 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, 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 post-natales avec le lopéramide chez le rat

	Dose (mg/100 g de nourriture)			
	0	**2.**	**10**	**4**
Rats adultes				
Taux de gestation (%)	95	95	100	95
Taux de mortalité (%)	0	0	5	0
Portées				
Taille moyenne de la portée	9.8	11.2	11.7	9.6
Poids moyen à la naissance (g)	5.9	6.0	5.9	5.5
Foetus vivants (%)	91.5	95.5	98.5	92.7
Foetus 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

Rats

Des rats Wistar femelles 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 6e et le 15e jour de gestation. Le 22e 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.

Tableau 6 : Études de 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 de la portée	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
Résorptions fœtales (%)	2,3	7,5	7,8	11,1
Anomalies	0	0	0	0

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 6e jour et jusqu'au 18e jour après l'insémination. Les animaux témoins ont reçu un volume équivalent de véhicule salin isotonique. Les animaux ont été sacrifiés au 28e 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.

Tableau 7 : Études de 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 de la portée	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
Résorptions fœtales (%)	1,4	4,8	10,8	8,7
Anomalies	1	0	0	1

RÉFÉRENCES

1. Baker, G.F. and Segal, M.B.: The effect of loperamide on the ion fluxes across the isolated rabbit colon. Biochem. Pharmacol. 30:3371-3373, 1981.

2. Binder, H.J.: Net fluid and electrolyte secretions: The pathophysiological basis of diarrhoea. Viewpoints on Digestive Diseases 12(2): 1980.

3. Brostrom, M.A., Brostrom, C.O., Breckenridge, B.M., and Wolff, J.D.: Calcium-dependent regulation of brain adenylate cyclase. Adv. Nucleotide Res. 9:85-99, 1978.

4. Cornett, J.W., Aspeling, R.L., and Mallegol, D.: A double-blind comparative evaluation of loperamide versus diphenoxylate with atropine in acute diarrhea. Current Ther. Research 21:629-637, 1977.

5. Données en dossier, Soins-santé grand public McNeil.

6. de Coster, M., Kerremans, R., and Beckers, J.: A comparative double-blind study of two antidiarrhoeals, difenoxine and loperamide. Tijdschr Gastroenterol. 15:337-342, 1972.

7. Demeulenaere, L., Verbeke, S., Muls, M., and Reyntjens, A.: Loperamide: An open multicentre trial and double-blind crossover comparison with placebo in patients with chronic diarrhea. Current Therapeutic Res. 16:32-39, 1974.

8. Dom, J., Leyman, R., Schuermans, V., and Brugmans, J.: Loperamide (R 18 553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 8: Clinical investigation. Use of a flexible dosage schedule in a double-blind comparison of loperamide with diphenoxylate in 614 patients suffering from acute diarrhea. Arzneim.-Forsch. (Drug Research), 24:1660-1665, 1974.

9. DuPont, H.L., Flores Sanchez, J., Ericsson, C.D., Mediola Gomez, J., DuPont, M.W., Cruz Luna, A., Mathewson, J.J.: Comparative efficacy of loperamide hydrochloride and bismuth subsalicylate in the management of acute diarrhea. Am. J. Med. 88 (6A): 15S-19S, 1990.

10. Farack, U.M., Kautz, U., and Loeschke, K.: Loperamide reduces the intestinal secretion but not mucosal cAMP accumulation induced by cholera toxin. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 317:178-179, 1981.

11. Galambos, J.T., Hersh, T., Schroder, S., and Wenger, J.: Loperamide: A new antidiarrheal agent in the treatment of chronic diarrhea. Gastroenterology 70:1026-1029, 1976.

12. Hardcastle, J., Hardcastle, P.T., Read, N.W., and Redfern, J.S.: The action of loperamide in inhibiting prostaglandin-induced intestinal secretion in the rat. Br. J. Pharmacol. 74:563-569, 1981.

13. Heykants, J., Micheils, M., Knaeps, A., and Brugmans, J.: Loperamide (R 18 553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 5: the pharmacokinetics of loperamide in rats and man. Arzneim.-Forsch. (Drug Research), 24:1649-1653, 1974.

14. Hughes, S., Higgs, N.B., and Turnberg, L.A.: Antidiarrhoeal activity of loperamide: studies of its influence on ion transport across rabbit ileal mucosa *in vitro*. Gut. 23: 974-979, 1982.

15. Ilundain, A. and Naftalin R.J.: Opiates increase chloride permeability of the serosal border of rabbit ileum. J. Physiol. 316:56-57, 1981.

16. Karim, S.M.M. and Adaikan, P.G.: The effect of loperamide on prostaglandin-induced diarrhea in rats and man. Prostaglandins 13:321-331, 1977.

17. Koerner, M.M.: Differential effects of loperamide on gut motility. Gastroenterology 82:1255, 1982.

18. Loperamide: Its mechanism of action and possible role in the treatment of secretory diarrheas. A position paper prepared for Janssen Pharmaceutica by ADIS Press Ltd. Submitted for publication.

19. Marsboom, R., Herin, V., Verstraeten, A., Vandesteene, R., and Fransen, J.: Loperamide (R 18 553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 4: studies on subacute and chronic toxicity and the effect on reproductive processes in rats, dogs and rabbits. Arzneim.-Forsch. (Drug Research), 24:1645-1649, 1974.

20. McKay, J.S., Linaker, B.D., and Turnberg, L.A.: The influence of opiates on ion transport across rabbit ileal mucosa. Gastroenterology 80:279-284, 1981.

21. Merritt, J.E., Brown, B.L., and Tomlinson, S.: Loperamide and calmodulin. The Lancet 319:283, 1982.

22. Naftalin, R.J.: The role of intracellular calcium in the induction of intestinal secretion. Clin. Res. Rev. 1(Supple. 1):63-71, 1981.

23. Niemegeers, C.J.E., Lenaerts, F.M., and Janssen, P.A.J.: Loperamide (R 18 553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 1: *in vivo* oral pharmacology and acute toxicity. Comparison with morphine, codeine, diphenoxylate and difenoxine. Arzneim.-Forsch. (Drug Research), 24:1633-1636, 1974.

24. Niemegeers, C.J.E., Lenaerts, F.M., and Janssen, P.A.J.: Loperamide (R 18 553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 2: *in vivo* parenteral pharmacology and acute toxicity in mice. Comparison with morphine, codeine and diphenoxylate. Arzneim.-Forsch. (Drug Research), 24:1636-1641, 1974.

25. Palmer, K.R., Corbett, C.L., and Holdsworth, C.D.: Double-blind crossover study comparing loperamide, codeine phosphate and diphenoxylate in the treatment of chronic diarrhea. Gastroenterology 79:1271-1275, 1980.

26. Powell, D.W.: Muscle or mucosa: The site of action of antidiarrheal opiates. Gastroenterology 80: 406-408, 1981.

27. Read, M., Read, N.W., Barber, D.C., and Duthie, H.L.: Effects of loperamide on anal sphincter function in patients complaining of chronic diarrhea with fecal incontinence and urgency. Digestive Diseases and Sciences 27:807-814, 1982.

28. Read, N.W.: Diarrhoea: The failure of colonic salvage. The Lancet 320:481-483, 1982.

29. Sandhu, B., Tripp, J.H., Candy, D.C.A., and Harries, J.T.: Loperamide inhibits cholera toxin induced small intestinal secretion. The Lancet 314:689-690, 1979.

30. Sandhu, B.K., Tripp, J.H., Candy, D.C.A., and Harries, J.T.: Loperamide: Studies on its mechanism of action. Gut 22:658-662, 1981.

31. Schuermans, V., Van Lommel, R., Dom, J., and Brugmans, J.: Loperamide (R 18 553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 6: Clinical pharmacology. Placebo-controlled comparison of the constipating activity and safety of loperamide, diphenoxylate and codeine in normal volunteers. Arzneim.-Forsch. (Drug Research), 24:1653-1657, 1974.

32. Tytgat, G.M., Huibregtse, K., Dagevos, J., and Van Den Ende, A.: Effect of loperamide on fecal output and composition in well-established ileostomy and ileorectal anastomosis. Digestive Diseases and Sciences 22:669-676, 1977.

33. Van Neuten, J.M. and Schuurkes, J.A.J.: Effect of loperamide on intestinal motility. Clin. Res. Rec. 1(Suppl. 1):175-185, 1981.

34. Van Neuten, J.M., Janssen, P.A.J., and Fontaine, J.: Loperamide (R 18 553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 3: *in vitro* studies on the peristaltic reflex and other experiments on isolated tissues. Arzneim.-Forsch. (Drug Research), 24:1641-1645, 1974.

35. Verhaegen, H., De Cree, J., and Schuermans, V.: Loperamide (R 18 553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 7: Clinical investigation. Efficacy and safety of loperamide in patients with severe chronic diarrhea. Arzneim.-Forsch. (Drug Research), 24:1657-1660,1974.

36. Verhaeren, E.H.C., Dreessen, M.J., and Lemli, J.A.: Influence of 1, 8 dihydroxanthraquinone and loperamide on the paracellular permeability across colonic mucosa. J. Pharmacy and Pharmacol. 33:526-528, 1981.

37. Watt, J., Candy, D.C.A., Gregory, B., Tripp, J.H., and Harries, J.T.: Loperamide modifies Escherichia coli heat-stable enterotoxin-induced intestinal secretion. Paediatric Gastroenterology and Nutrition. 1:583-586, 1982.

38. Wingate D., Phillips, S.F., Lewis, S.J. et al.: Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:773-782.

39. Yagasaki, O., Suzuki, H., and Sohji, Y.: Effects of loperamide on acetylcholine and prostaglandin release from isolated guinea pig ileum. Japan J. Pharmacol 28:873-883, 1978.

40. Monographie du produit IMODIUM®, Soins-santé grand public McNeil, le 24 mai, 2019, numéro de contrôle : 225985.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE
Comprimés de chlorhydrate de lopéramide, USP
Caplets : 2 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE est utilisé pour le soulagement rapide des symptômes liés à la diarrhée.

Les effets de ce médicament :

SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE rend les selles plus moulées et moins fréquentes.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE 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 de l'intestin;
- si vous prenez des médicaments d'ordonnance qui peuvent causer de la constipation tels que les médicaments antipsychotiques et antidépresseurs;
- si vous prenez des antibiotiques ou si vous êtes atteint de rectocolite hémorragique;
- si vous êtes sensible à un des ingrédients ou à toute autre composante de cette formule (voir *Les ingrédients non médicinaux sont*);
- si vous n'êtes pas certain, consulter votre pharmacien ou votre médecin pour obtenir des conseils.

L'ingrédient médicinal est :

Le chlorhydrate de lopéramide

Les ingrédients non médicinaux sont :

Caplets : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, D&C jaune n°10 sur substrat d'aluminium, FD&C bleu n°1 sur substrat d'aluminium, lactose monohydraté, povidone et stéarate de magnésium.

Les formes posologiques sont :

Caplets : 2 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

AVANT de prendre SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE, consulter votre médecin ou votre pharmacien :

- si vous avez du mucus dans les selles.
- si vous êtes enceinte ou vous allaitez. (SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE n'est pas recommandé chez les mères qui allaitent parce qu'une petite quantité de lopéramide pourrait passer dans le lait).
- si vous souffrez de méningite ou de maladie du foie, car vous pourriez avoir besoin de surveillance médicale pendant que vous prenez SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE.
- si vous avez des antécédents d'anomalies du rythme cardiaque (p. ex., syndrome de Brugada).

Avertissement de la posologie :

La prise d'une dose plus élevée que celle recommandée peut causer de graves problèmes cardiaques ou 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 porteur du VIH et vous présentez des signes de douleur ou de gonflement abdominaux.

Même si SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE 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 lopéramide. C'est pourquoi la précaution 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.
- 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 de SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE.
- si 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 orale (pour traiter une miction excessive)
- itraconazole ou kétoconazole (pour traiter les infections fongiques)
- gemfibrozil (pour réduire le taux de cholestérol)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE doit être administré par voie orale. Vous pouvez prendre SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE à toute heure de la journée. Les caplets se prennent avec un liquide.

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;
- 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 (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.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE est généralement bien toléré et occasionne peu de réactions indésirables lorsque le mode d'emploi est suivi.

Le médicament peut entraîner de la constipation. Dans ce cas, cesser de prendre SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE et si les réactions sont graves, consulter un médecin.

Les réactions d'hypersensibilité à SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE 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 : nausée et vomissements, fatigue, étourdissements ou somnolence, sécheresse buccale et flatulence.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Occasionnel	Douleurs abdominales		✓	✓
	Difficulté à uriner		✓	✓
	Ballonnement		✓	✓
	Essoufflement		✓	✓
	Enflure du visage		✓	✓
	Coordination anormale		✓	✓
	Tension musculaire		✓	✓
	Contraction pupillaire		✓	✓
	Douleur dans le haut de l'abdomen		✓	✓

Cette liste de réactions indésirables n'est pas complète. En présence de réactions indésirables inattendues pendant l'emploi de SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE, contacter un médecin ou un pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

SOULAGEMENT DE LA DIARRHÉE devrait être conservé à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Laboratoire Riva inc., au 1-800-363-7988.

Ce dépliant a été rédigé par :

Laboratoire Riva Inc.
660 Boul. Industriel
Blainville, Canada
J7C 3V4
www.labriva.com

Dernière révision : 7 décembre 2020