MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

TEVA-LOPERAMIDE

Chlorhydrate de lopéramide

Comprimés de 2 mg pour utilisation orale

USP

Agent antidiarhéique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, Ontario
M1B 2K9, Canada
www.tevanada.com

Numéro de contrôle : 294203

Date d'autorisation initiale :
Le 23 décembre 2016

Date de révision :
Le 25 juin 2025

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Section 4 : Posologie et administration – Ajout du syndrome de sevrage	09/2024
Section 5 : Surdosage – Ajout du syndrome de sevrage	09/2024
Section 7 : Mises en garde et précautions – Ajout du syndrome de sevrage	09/2024
Section 14 : Essais cliniques – Ajout du syndrome de sevrage	09/2024

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation du produit ne figurent pas aux présentes.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4
1 INDICATIONS 4
1.1 Enfants 4
1.2 Personnes âgées 4
2 CONTRE-INDICATIONS 4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5
4.1 Considérations posologiques 5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique 5
5 SURDOSAGE 6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 8
7.1 Cas particuliers 10
7.1.1 Grossesse 10
7.1.2 Allaitement 10
7.1.3 Enfants 10
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans) 11
8 EFFETS INDÉSIRABLES 11
8.1 Aperçu des effets indésirables 11
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques 11
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit 13
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 14
9.4 Interactions médicament-médicament 14
9.5 Interactions médicament-aliments 14
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales 15
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire 15
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 15
10.1 Mode d'action 15
10.2 Pharmacodynamie 15
10.3 Pharmacocinétique 17
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 18

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 19

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 19
14 ESSAIS CLINIQUES 20
14.1 Plan des essais et démographie des études 20
14.2 Résultats d'étude 21
14.3 Études de biodisponibilité comparative 23
15 MICROBIOLOGIE 24
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 24
17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE 29

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS 30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEVA-LOPERAMIDE (chlorhydrate de lopéramide) est indiqué :

- comme agent d'appoint au traitement de réhydratation pour la maîtrise symptomatique d'une diarrhée aiguë non spécifique ;
- en cas de diarrhée chronique associée à une maladie inflammatoire de l'intestin ;
- pour diminuer le volume d'écoulement d'une iléostomie, des colostomies et d'autres résections intestinales.

Le traitement de la diarrhée par TEVA-LOPERAMIDE est uniquement symptomatique. Lorsqu'une cause sous-jacente peut être déterminée, un traitement ciblé devrait être administré dans la mesure du possible (ou lorsqu'il est indiqué).

1.1 Enfants

Enfants (de 2 à 12 ans)
Le lopéramide ne doit être administré à des enfants que sur le conseil d'un médecin. TEVA-LOPERAMIDE en comprimés ne convient pas aux enfants âgés de moins de 6 ans.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Le chlorhydrate de lopéramide est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament, aux ingrédients, médicinaux ou non, de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour obtenir la liste complète, consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la présente monographie.
- L'utilisation du chlorhydrate de lopéramide est contre-indiquée chez les enfants de moins de 2 ans.
- Le chlorhydrate de lopéramide est contre-indiqué chez les personnes qui doivent éviter la constipation.
- Le chlorhydrate de lopéramide ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :
    - chez des patients présentant une dysenterie aiguë, laquelle est caractérisée par la présence de sang dans les selles et de la fièvre ;
    - chez les patients présentant une rectocolite hémorragique aiguë ;
    - chez les patients présentant une entérocolite bactérienne causée par des micro-organismes envahisseurs, notamment *Salmonella*, *Shigella* et *Campylobacter* ;
    - chez les patients présentant une colite pseudomembraneuse associée à l'utilisation d'antibiotiques à large spectre ;

- chez les patients qui doivent éviter l'inhibition du péristaltisme ; chez eux, les agents qui inhibent la motilité intestinale ou retardent la durée du transit intestinal sont associés à un risque accru de séquelles significatives, notamment l'iléus, le mégacôlon et le mégacôlon toxique ;
- l'administration du chlorhydrate de lopéramide doit être interrompue rapidement en cas de météorisme abdominal ou si d'autres symptômes imprévus surviennent.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Insuffisance hépatique : Bien qu'on ne dispose d'aucune donnée concernant les patients souffrant d'insuffisance hépatique, en raison de la réduction du métabolisme de premier passage, TEVA-LOPERAMIDE doit être employé avec prudence chez ces derniers.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

ADULTES

Diarrhée aiguë : La posologie initiale de TEVA-LOPERAMIDE (chlorhydrate de lopéramide) est de 2 comprimés (4 mg) suivis de 1 comprimé (2 mg) après chaque selle molle. Les études cliniques indiquent que la maîtrise de la diarrhée peut être obtenue après la prise de la dose initiale chez 50 % des patients. La posologie quotidienne ne doit pas dépasser 8 comprimés (16 mg).

Diarrhée chronique : La posologie initiale recommandée de TEVA-LOPERAMIDE est de 4 mg (2 comprimés) suivis de 2 mg (1 comprimé) après chaque selle non moulée jusqu'à la maîtrise de la diarrhée ; par la suite, la posologie de TEVA-LOPERAMIDE devrait être diminuée en fonction des besoins de chaque patient. Lorsque la posologie quotidienne optimale a ainsi été établie, le médicament peut être administré sous forme d'une dose uniquotidienne ou de doses fractionnées. La posologie moyenne d'entretien quotidienne utilisée dans les essais cliniques était de 4 à 8 mg.

La posologie maximale en cas de diarrhée chronique est de 8 comprimés (16 mg) par jour. Si aucune amélioration n'est observée après le traitement par 16 mg par jour pendant 10 jours, les symptômes sont peu susceptibles d'être maîtrisés par la poursuite du traitement.

<u>ENFANTS (6 à 12 ans)</u>
L'emploi des comprimés TEVA-LOPERAMIDE n'est pas approprié chez les enfants de moins de 6 ans.

Diarrhée aiguë ou chronique : Le lopéramide doit être utilisé chez les enfants uniquement sur avis médical. Pour les enfants âgés de moins de 12 ans, le calendrier posologique suivant permet généralement de répondre aux besoins posologiques initiaux :

Schéma posologique recommandé pour le premier jour :

De six à huit ans : (de 20 à 30 kg)	2 mg *bid* (4 mg par jour)
De huit à douze ans : (> 30 kg)	2 mg *tid* (6 mg par jour)

Après le premier jour de traitement, il est recommandé d'administrer les doses subséquentes de TEVA-LOPERAMIDE (1 mg/10 kg de poids corporel) uniquement en présence de selles trop liquides, sans dépasser la dose quotidienne maximale.

Durée du traitement

TEVA-LOPERAMIDE peut être administré pendant de longues périodes à la dose recommandée. Des tests de sang, d'urine, de la fonction hépatique et rénale, un ECG et des examens ophtalmologiques n'ont pas révélé d'anomalies significatives après plusieurs années d'administration du médicament. Aucune tolérance à l'effet antidiarrhéique n'a été observée. Les études de provocation de la pupille par la naloxone effectuées auprès de patients atteints de diarrhée chronique ayant reçu du chlorhydrate de lopéramide par voie orale pendant de longues périodes à la dose recommandée indiquent l'absence d'effets sur le SNC.

Personnes âgées (> 65 ans)

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

Insuffisance rénale

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

5 SURDOSAGE

Symptômes

En cas de surdosage (y compris un surdosage relatif dû à une dysfonction hépatique), il peut se produire une dépression du système nerveux central (stupeur, anomalies de la coordination, somnolence, myosis, hypertonie musculaire, dépression respiratoire), une rétention urinaire et un iléus. Les enfants sont plus sensibles que les adultes aux effets sur le SNC.

Dans le cadre des essais cliniques, un adulte ayant pris trois doses de 20 mg en 24 heures a présenté des nausées après la prise de la deuxième dose, et a vomi après la prise de la troisième dose. Dans le cadre d'études conçues pour évaluer le risque d'effets secondaires, l'ingestion intentionnelle d'un maximum de 60 mg de chlorhydrate de lopéramide en dose unique par des sujets en bonne santé n'a entraîné aucun effet indésirable significatif.

Une prolongation de l'intervalle QT et du complexe QRS, ou des arythmies ventriculaires graves, notamment des torsades de pointe, ont été observées chez des personnes ayant intentionnellement ingéré des surdoses (doses variant de 40 mg à 792 mg par jour) de chlorhydrate de lopéramide (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Des cas mortels ont également été signalés. L'usage abusif, le mauvais usage et/ou le surdosage par des doses excessives de lopéramide peuvent révéler la présence du syndrome des Brugada. Le syndrome des Brugada est un trouble électrophysiologique cardiaque héréditaire qui produit une modification du courant ionique transmembranaire du potentiel d'action cardiaque. Les patients atteints du syndrome des Brugada ne souffrent habituellement pas de cardiopathie structurale, mais présentent un risque accru de syncope et de décès d'origine cardiaque. Des cas de syndrome de sevrage ont été observés après l'arrêt du traitement chez des patients qui avaient fait un usage abusif ou inapproprié du lopéramide, ou qui avaient intentionnellement pris des doses excessivement élevées.

Traitement

Des essais cliniques ont montré que l'administration d'un mélange de charbon activé peu après l'ingestion de chlorhydrate de lopéramide peut réduire jusqu'à 9 fois la quantité de médicament absorbée dans la circulation générale. Un mélange de 100 g de charbon activé devrait être administré par voie orale dès que le patient est en mesure de garder les liquides.

En cas de surdosage, il faut entreprendre la surveillance de l'ECG afin de détecter toute prolongation de l'intervalle QT.

Si des symptômes de surdose touchant le SNC se manifestent, la naloxone peut être administrée comme antidote. Étant donné que la durée d'action du chlorhydrate de lopéramide est plus longue que celle de la naloxone (de 1 à 3 heures), il pourrait être nécessaire de réadministrer de la naloxone. Par conséquent, il faut surveiller étroitement le patient pendant au moins 48 heures afin de détecter toute dépression du SNC.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux

Orale	Comprimé / 2 mg	Amidon prégélifié, D&C jaune nº 10, FD&C bleu nº 1, FD&C nº 6, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté et stéarate de magnésium

Description

Les comprimés TEVA-LOPERAMIDE (verts pâles, en forme de capsule, portant l'inscription « novo » sur le côté rainuré et « 2 MG » de l'autre côté) contiennent chacun 2 mg de chlorhydrate de lopéramide.

TEVA-LOPERAMIDE est offert en flacons de 100 ou 500 comprimés, ou en boîtes de 12 comprimés en plaquettes alvéolées.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Étant donné que le traitement de la diarrhée par TEVA-LOPERAMIDE n'est que symptomatique, la cause de la diarrhée doit être traitée, lorsqu'il existe un tel traitement. La déplétion des liquides et des électrolytes peut survenir chez les patients faisant de la diarrhée. L'utilisation de TEVA-LOPERAMIDE n'exclut pas l'administration d'un traitement approprié par des liquides et des électrolytes.

Dans les cas de diarrhée aiguë, si l'amélioration clinique n'est pas observée dans les 48 heures suivantes, il faut cesser l'administration de TEVA-LOPERAMIDE et conseiller aux patients de consulter leur médecin.

TEVA-LOPERAMIDE doit être tenu hors de la portée des enfants. Les comprimés TEVA-LOPERAMIDE ne conviennent pas aux enfants âgés de moins de 6 ans.

En cas d'ingestion accidentelle de TEVA-LOPERAMIDE par des enfants, voir la section SURDOSAGE.

L'emploi de ce médicament à des doses supérieures aux doses recommandées pour la maîtrise de la diarrhée peut causer des anomalies du rythme cardiaque et d'autres manifestations cardiaques graves entraînant la mort.

La fatigue, les étourdissements ou la somnolence peuvent survenir dans le contexte des syndromes diarrhéiques traités par TEVA-LOPERAMIDE. Il est donc conseillé de faire preuve de prudence lors de la conduite automobile ou de l'utilisation de certaines machines.

Des cas d'abus et de mésusage du lopéramide en tant que substitut aux opioïdes ont été décrits

chez certaines personnes présentant une dépendance aux opiacés.

Dépendance/tolérance
Aucune dépendance physique à TEVA-LOPERAMIDE n'a pas été observée aux doses recommandées chez l'être humain. Des cas de syndrome de sevrage ont été observés après l'arrêt du traitement chez des patients qui avaient fait un usage abusif ou inapproprié du lopéramide, ou qui avaient intentionnellement pris des doses excessivement élevées (voir la section SURDOSAGE). Des études menées auprès de singes dépendants de la morphine ont permis de démontrer que l'administration de chlorhydrate de lopéramide, à raison de doses supérieures à celles recommandées chez l'humain, a prévenu les signes de sevrage à la morphine. Cependant, chez l'humain, le test de provocation de la pupille par la naloxone, dont les résultats positifs indiquent des effets opiacés, effectué après l'administration d'une seule dose élevée ou après plus de deux ans d'usage thérapeutique du chlorhydrate de lopéramide, était négatif.

Fonctions 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, le chlorhydrate de lopéramide 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.

Fonction immunitaire
Les patients porteurs du VIH traités par TEVA-LOPERAMIDE en raison d'une diarrhée devraient cesser leur traitement dès les premiers signes de météorisme abdominal. 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.

Fonction neurologique
TEVA-LOPERAMIDE doit être utilisé avec une extrême prudence chez les jeunes enfants et chez ceux dont la barrière hématoencéphalique est altérée (exemple : méningite) à cause de la variabilité plus importante de la réponse dans ces groupes. La déshydratation, en particulier chez les jeunes enfants, peut influer sur la variabilité de la réponse à TEVA-LOPERAMIDE.

Fonction rénale
Étant donné que le médicament est en grande partie métabolisé, et que les métabolites ou le médicament inchangé sont excrétés dans les fèces, des ajustements posologiques ne sont pas nécessaires chez les patients atteints de troubles rénaux.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

L'innocuité de TEVA-LOPERAMIDE pendant la grossesse n'a pas été établie. Les études de reproduction effectuées chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun signe d'infertilité ou d'effets nuisibles pour le fœtus à raison de niveaux posologiques atteignant 30 fois la dose thérapeutique de l'humain. Par conséquent, TEVA-LOPERAMIDE devrait être utilisé chez les femmes enceintes uniquement lorsque, selon l'avis du médecin, les bienfaits potentiels dépassent les risques éventuels du traitement.

Bien que rien n'indique que le chlorhydrate de lopéramide possède des propriétés tératogènes ou embryotoxiques, les bienfaits thérapeutiques anticipés devraient être évalués par rapport aux risques éventuels avant d'administrer TEVA-LOPERAMIDE pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre.

L'ampleur de l'exposition pendant la grossesse, durant des essais cliniques, n'a pas été établie.

7.1.2 Allaitement

De petites quantités de lopéramide peuvent apparaître dans le lait maternel. Par conséquent, TEVA-LOPERAMIDE n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 12 ans)

L'utilisation de TEVA-LOPERAMIDE n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans, sauf sur l'avis d'un médecin (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). TEVA-LOPERAMIDE doit être utilisé avec prudence chez les jeunes enfants à cause de la variabilité accrue de la réponse dans ce groupe. La déshydratation, en particulier chez les jeunes enfants, pourrait influer davantage sur la variabilité de la réponse à TEVA-LOPERAMIDE.

Chez les patients présentant une diarrhée, en particulier les enfants, la déplétion des liquides et des électrolytes peut survenir. Dans ces cas, l'administration d'un traitement de remplacement des liquides et des électrolytes approprié constitue l'approche à privilégier. TEVA-LOPERAMIDE ne devrait pas être administré aux enfants âgés de moins de 6 ans sans l'ordonnance et la supervision d'un médecin.

L'utilisation de TEVA-LOPERAMIDE en comprimés ne convient pas aux enfants âgés de moins de 6 ans.

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

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

La norme servant à définir la fréquence est basée sur la convention du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS). En particulier :

Très fréquent (> 1/10)
Fréquent (> 1/100, < 1/10)
Peu fréquent (> 1/ 1 000, < 1/100)
Rare (> 1/10,000, < 1/1 000)
Très rare (< 1/10 000), y compris les rapports isolés

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez l'adulte, dans le cadre d'essais cliniques, sont difficiles à distinguer des symptômes associés au syndrome diarrhéique. Chez l'adulte, les effets étaient généralement de nature mineure et spontanément résolutive, par exemple, la douleur ou l'inconfort abdominal ; la somnolence ou les étourdissements ; la fatigue ; la sécheresse buccale ; la nausée et les vomissements. Des réactions d'hypersensibilité telles que l'éruption cutanée et l'urticaire et, dans des cas extrêmement rares, le choc anaphylactique et l'éruption bulleuse, y compris l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, ont également été rapportées. Dans la majorité de ces cas, les patients prenaient d'autres médicaments qui auraient pu causer ou contribuer à ces événements. Des cas de constipation, de céphalée, de douleur épigastrique et de météorisme abdominal ont également été rapportés. Dans certains cas très rares, en particulier lorsque les directives thérapeutiques n'ont pas été respectées, ces effets ont été associés à un iléus (y compris l'iléus paralytique). Les effets suivants ont rarement été rapportés : rétention urinaire, troubles de la coordination, altération du niveau de conscience, hypertonie, perte de conscience, stupeur et myosis. Des effets de type opiacé (SNC) ont été observés chez de jeunes enfants (moins de 3 ans). On n'a pas signalé d'effets indésirables suite à l'emploi prolongé de lopéramide.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Effets indésirables fréquents chez les patients atteints de diarrhée aiguë : Les effets indésirables suivants, dont la fréquence est supérieure ou égale à 1,0 % ou qui sont classifiés comme

« fréquents », et qui ont été rapportés plus souvent chez les patients prenant le chlorhydrate de lopéramide que chez ceux prenant le placebo, sont présentés au tableau ci-dessous :

Tableau 1 – Liste des effets indésirables fréquents survenus chez les patients atteints de diarrhée chronique, à raison d'une fréquence supérieure ou égale à 1,0 %, lors des essais cliniques

	Chlorhydrate de lopéramide 2 mg N = 231 (%)	Placebo n = 236 (%)
Troubles gastro-intestinaux Constipation	2,6	0,8

Les effets indésirables dont la fréquence était supérieure ou égale à 1,0 % ou qui étaient classés comme « fréquents », et qui ont été rapportés plus souvent chez les patients prenant le placebo que chez ceux prenant le chlorhydrate de lopéramide, étaient les suivants : sécheresse buccale, flatulences, crampes abdominales et coliques.

Effets indésirables fréquents chez les patients atteints de diarrhée chronique : Les effets indésirables dont la fréquence est supérieure ou égale à 1,0 % ou classés comme « fréquents », et qui ont été rapportés plus souvent chez les patients prenant le chlorhydrate de lopéramide que chez ceux prenant le placebo, sont présentés au tableau suivant :

Tableau 2 – Liste des effets indésirables fréquents survenus chez les patients atteints de diarrhée chronique à raison d'une fréquence supérieure ou égale à 1,0 % lors des essais cliniques

	Chlorhydrate de lopéramide 2 mg n= 285 (%)	Placebo n= 277 (%)
Troubles gastro-intestinaux Constipation	5,3	0,0
Troubles du système nerveux Étourdissements	1,4	0,7

Les effets indésirables dont la fréquence était supérieure ou égale à 1,0 % ou qui ont été classés comme « fréquents », et qui ont été rapportés plus souvent chez les patients prenant le placebo que chez ceux prenant le chlorhydrate de lopéramide, étaient : nausées, vomissements, céphalées, météorisme, douleur abdominale, crampes abdominales et coliques.

Effets indésirables fréquents survenus lors de 76 études contrôlées et non contrôlées menées auprès de patients atteints de diarrhée aiguë ou chronique : Les effets indésirables suivants

dont la fréquence était supérieure ou égale à 1,0 % ou qui étaient classés comme « fréquents » chez les patients de toutes les études sont présentés au tableau ci-dessous :

Tableau 3 – Liste des effets indésirables fréquents survenus chez les patients atteints de diarrhée aiguë et chronique, à raison d'une fréquence supérieure ou égale à 1,0 % lors des essais cliniques

	Diarrhée aiguë n = 1913 (%)	Diarrhée chronique n = 1371 (%)	Ensemble des études[a] n = 3740 (%)
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] Patients de toutes les études, y compris ceux pour lesquels on n'a pas précisé si les effets indésirables sont survenus en présence de diarrhée aiguë ou chronique.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables pouvant avoir un lien de causalité avec l'administration du chlorhydrate de lopéramide, dont il a été fait état dans le cadre de rapports de pharmacovigilance, figurent à la présente section. Ces effets ayant été signalés spontanément de manière volontaire par une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ni d'établir de relation causale avec l'exposition au 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 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 génito-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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Des données non cliniques ont permis de montrer que le lopéramide est un substrat de la glycoprotéine P. L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) et de quinidine ou de ritonavir, tous deux des inhibiteurs de la glycoprotéine P, a entraîné une multiplication par 2 ou 3 des taux plasmatiques de lopéramide. On ignore toutefois quelle est la pertinence clinique de cette interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P, lorsque le lopéramide est administré aux posologies 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 (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 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 triplé les concentrations plasmatiques de desmopressine, probablement en raison de la réduction de la motilité gastro-intestinale.

Bien qu'aucune interaction médicamenteuse n'ait été signalée, 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.

9.5 Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les aliments.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La diarrhée peut être définie par une insuffisance ou un déséquilibre d'une ou de plusieurs activités intestinales, notamment la sécrétion, l'absorption et la motilité. Il a été démontré que le chlorhydrate de lopéramide agissait sur ces trois fonctions par des mécanismes médiés par des récepteurs cholinergiques, non cholinergiques, opiacés et non opiacés. De cette façon, le chlorhydrate de lopéramide diminue efficacement le débit et la fréquence fécale, améliore la consistance des selles et soulage les symptômes de crampes abdominales et d'incontinence fécale.

10.2 Pharmacodynamie

La motilité intestinale résulte d'une stimulation biphasique cholinergique et non cholinergique des muscles intestinaux. Le médiateur cholinergique, l'acétylcholine, est responsable de la première phase du péristaltisme, alors que la seconde phase serait sous la médiation des prostaglandines.

Le lopéramide se lie au récepteur opiacé présent dans la paroi intestinale. En conséquence, il inhibe la libération de l'acétylcholine et des prostaglandines, ce qui diminue le péristaltisme propulsif et augmente la durée de transit intestinal. Le lopéramide augmente le tonus du sphincter anal, notamment la pression basale maximale et la pression de contraction maximale, ce qui diminue l'incontinence et les besoins impérieux.

Grâce à son affinité élevée pour la paroi intestinale et son métabolisme de premier passage important, le lopéramide ne se rend pratiquement pas dans la circulation en général.

Données chez l'animal

Il a été démontré que le lopéramide inhibait la libération d'acétylcholine et de prostaglandines dans l'iléon isolé de cobaye, et qu'il bloquait directement l'activité des PG sur des préparations de muscles lisses de rat. Le résultat ultime est une réduction du nombre d'ondes péristaltiques, et de la quantité de liquides expulsés après chaque onde, et de la motilité intestinale globale. Le lopéramide produit une inhibition maintenue du péristaltisme de l'iléon de cobaye *in vitro* à raison de doses de seulement 0,005 mg/L. Les effets inhibiteurs sont liés à la dose, l'activité des muscles longitudinaux et circulaires étant visée.

À raison de doses inhibant le péristaltisme, le lopéramide bloque les effets spasmogènes de la stimulation électrique et nicotinique de cette préparation. Aussi, les contractions induites par l'angiotensine-5-hydroxytryptamine-, par la bradykinine-chlorure de baryum et par l'histamine sur des préparations d'iléon de cobaye sont inhibées à raison de doses de 0,14 mg/L ou plus de lopéramide.

Par contre, le lopéramide est inactif contre la 5-hydroxytryptamine sur le fond de l'estomac de rat, contre l'épinéphrine sur la rate de lapin, contre l'acétylcholine sur le duodénum de lapin et contre l'isoprotérénol sur des préparations cæcales rectales de coq à raison de doses pouvant atteindre 10 mg/L. Un effet inotrope négatif modéré est observé sur des muscles papillaires de chat à raison de doses de 3 et 10 mg/L, et un effet chronotrope négatif modéré sur l'oreillette de cobaye à raison de 0,16 mg/L. Cet antagonisme est censé être non spécifique.

Chez la souris, le lopéramide est un inhibiteur puissant de la motilité gastro-intestinale, que ce soit par voie sous-cutanée (DE_{50} = 0,59 mg/kg) ou intrapéritonéale (DE_{50} = 0,35 mg/kg). À raison de doses orales pouvant atteindre 40 mg/kg chez la souris et le rat, le lopéramide n'exerce aucune activité pharmacologique générale. La fonction pulmonaire n'est pas affectée par l'administration de doses élevées par voie orale, tandis que les effets cardiovasculaires de l'administration intraveineuse du lopéramide résultent principalement de l'excipient utilisé.

Les modifications de la perméabilité ionique de la surface muqueuse sont associées à la présence de diverses endotoxines, prostaglandines, hormones et autres substances, ce qui entraîne une diarrhée sécrétoire. Des substances telles que les polypeptides intestinaux vasoactifs, la prostaglandine E_2, la toxine cholérique et les entérotoxines thermostables et thermolabiles d'*E. coli* augmentent les nucléotides cycliques intracellulaires, ce qui entraîne l'ouverture des canaux à ions chlorures de la muqueuse et permet une perte excessive de chlorures puis de sodium et d'eau dans la lumière intestinale. Sur des tissus isolés, sans motilité, il a été démontré que le lopéramide diminuait la perte de d'ions chlorures associés à la présence de prostaglandines, de toxines cholériques, de théophylline, de 1,8-dihydroxyanthraquinone et d'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 (1 heure). L'action antidiarrhéique est rapide, régulière et durable. Il a également été démontré que le lopéramide diminuait la sécrétion causée par l'entérotoxine d'*E. coli*, que ce soit *in vivo* ou *in vitro*. Ce phénomène résulte de l'augmentation de la sécrétion d'ions chlorures dans le plasma de la membrane séreuse, ce qui diminue efficacement la perte d'ions chlorures, de sodium et d'eau à partir de la surface muqueuse. Cet effet de la sécrétion des ions chlorures peut être bloqué par la naloxone.

Les substances telles que la sérotonine, l'acétylcholine et d'autres agonistes cholinergiques causeraient de la diarrhée en augmentant les taux de calcium intracellulaire. Le calcium intracellulaire se lie à la calmoduline pour activer l'adényl-cyclase, ce qui entraîne aussi une augmentation du taux cellulaire de nucléotides cycliques et donc de la perméabilité de la membrane aux ions chlorures. Le lopéramide inhibe l'augmentation de la fonction enzymatique *in vitro* médiée par le calcium-calmoduline à raison de concentrations de seulement 4 µM. Cette action semble distincte de celle des propriétés de liaison aux récepteurs opiacés du lopéramide.

Des études expérimentales minutieuses sur le lopéramide visant à détecter toute activité narcotique centrale et tout stimulus subjectif ont permis de démontrer l'indépendance totale des effets gastro-intestinaux par rapport aux effets sur le SNC. L'activité antidiarrhéique du lopéramide est évidente à raison de faibles doses orales et parentérales ; cependant, des doses orales non toxiques ne sont pas analgésiques chez le rat et, même avec des doses sous-cutanées et intrapéritonéales toxiques, le lopéramide n'induit pas le type de comportements observés avec la morphine. Contrairement au fentanyl, à la morphine, à la codéine et au diphénoxylate, après l'administration de doses chroniques pouvant atteindre 300 fois la dose antidiarrhéique, le lopéramide ne produit pas de dépendance physique chez la souris ou de symptômes de sevrage narcotique chez le rat, et aucune préférence pour le lopéramide ne peut être établie expérimentalement. En outre, le lopéramide ne peut remplacer le fentanyl chez le rat, dont la préférence envers les narcotiques a été acquise. La différence initiale pour le goût du lopéramide ou du fentanyl n'a pas permis d'expliquer ces observations. Enfin, la technique d'apprentissage par discrimination fournit les preuves les plus directes et concluantes de l'incapacité du lopéramide à causer des *stimuli* subjectifs précisément associés à l'action centrale produite par tous les narcotiques testés.

10.3 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 %.

Distribution
Les études sur la distribution chez le rat montrent une affinité élevée pour la paroi intestinale, ainsi qu'une préférence pour les 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.

Données chez l'animal

Le lopéramide marqué au tritium a été administré par voie orale à huit groupes de cinq rats Wistar mâles à jeun (250 ± 10 g) à raison de 1,25 mg/kg. L'urine et les fèces ont été recueillies jusqu'à un maximum de quatre jours. Les rats ont été sacrifiés à différents moments, entre 1 et 96 heures après l'administration du médicament afin de faire des analyses de sang, des organes et de tissus. Chez un rat, la bile a été prélevée à l'aide d'une canule pendant 48 heures. Le contenu radioactif de chaque échantillon a été mesuré et les fractions liées au lopéramide, à ses

métabolites, de même que la radioactivité volatile ont été évaluées par la technique de dilution inverse de l'isotope et par lyophilisation. Seulement 5 % du médicament et de ses métabolites se sont retrouvés dans l'urine, le principal ayant été excrété dans les selles. Les concentrations plasmatiques du médicament étaient faibles en tout temps. Les taux plasmatiques maximaux de lopéramide sous forme inchangée n'ont pas dépassé 0,22 % de la dose administré, ce qui correspond à une concentration plasmatique d'environ 75 mg/mL. Le tractus gastro-intestinal contenant environ 85 % du lopéramide une heure après l'administration. Les taux de lopéramide dans le cerveau étaient extrêmement faibles, ne dépassant jamais 22 ng/g de tissu cérébral, soit 0,005 % de la dose administrée. L'existence d'un shunt entérohépatique a été démontrée, mais l'absorption du médicament dans la circulation générale était faible. La différenciation entre la radioactivité totale et la radioactivité non volatile a démontré que la majorité de la radioactivité résiduelle dans les organes résultait de l'eau tritiée.

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).

Populations et cas particuliers

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les comprimés TEVA-LOPERAMIDE entre 15 °C et 30 °C. Les boîtes contenant des plaquettes de doses unitaires doivent être conservées entre 15 °C et 25 °C, à l'abri d'une humidité excessive et de la lumière.

Ranger hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

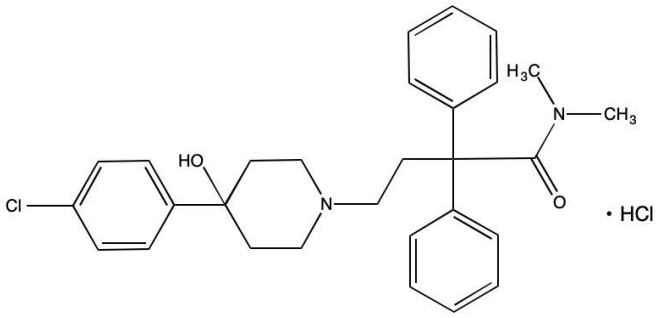
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de lopéramide

Dénomination systématique : Chlorhydrate de 4-(4-chlorophényl)-4-hydroxy-*N,N*-diméthyl-α,α-diphényl-1-pipéridinebutanamide

Formule et masse moléculaires : $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \bullet HCl$; 513,51 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de lopéramide est une poudre blanche à jaunâtre, amorphe ou microcristalline qui est soluble dans le méthanol, le chloroforme et l'éthanol, et légèrement soluble dans l'eau et l'éther. Le chlorhydrate de lopéramide fond à 215 °C – 230 °C. Le chlorhydrate de lopéramide en solution orale a un pH d'environ 5. Le pKa du médicament est de 8,6.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Plan des essais et démographie des études

Métabolisme et pharmacocinétique

Trois volontaires, de sexe masculin, ont reçu du ^{3}H-lopéramide, à raison de 2,0 mg par voie orale (activité spécifique : 64 mCi/mM) dans des capsules de gélatine. Des échantillons témoins de sang, d'urine et de fèces ont été prélevés avant l'administration. Des échantillons de sang ont été prélevés dans des tubes d'héparine 1, 2, 4, 8, 24, 72 et 168 heures plus tard. L'urine a été prélevée pendant sept jours, et les fèces pendant huit jours. Le contenu radioactif de chaque échantillon a été mesuré, et les fractions liées au lopéramide, aux métabolites et à la radioactivité volatile ont été déterminées par la technique des dilutions inverses des isotopes et par lyophilisation.

Traitement de la diarrhée chronique

Onze études menées en Europe et aux États-Unis ont évalué l'utilisation du lopéramide pour la maîtrise symptomatique de la diarrhée chronique. Ces études ont inclus 230 hommes et femmes (âgés de 20 à 76 ans) qui présentaient des antécédents documentés de diarrhée chronique ou ayant subi des résections intestinales importantes.

Sept études étaient essentiellement basées sur un protocole courant : double insu, comparaisons croisées du lopéramide avec un agent témoin, soit un placebo (3 études, 53 patients), soit un anti-diarrhéique dont l'efficacité était connue, le diphénoxylate (4 études, 58 patients), à raison d'une fois ou de deux fois la posologie commercialisée. Les patients étaient toujours aléatoirement assignés à l'une des séquences thérapeutiques. Une période de rechute sans médicament avant l'étude et un intervalle de rechute sans médicament entre les séquences de traitement sont survenus dans toutes les études qui ont comparé le lopéramide avec le diphénoxylate. L'efficacité du médicament était basée sur la fréquence et la consistance des selles, le débit fécal, la durée de transit du carmin, le nombre de capsules ou la posologie quotidienne, les préférences des investigateurs ou des patients.

Une étude menée auprès de 15 patients a suivi un protocole original. Après une période de rechute, tous les patients ont été traités par le lopéramide ; les patients dont le traitement a réussi ont ensuite été inclus dans un essai à double insu pour confirmer les effets de la phase ouverte.

Trois études ont porté sur 104 hommes et femmes (âgés de 20 à 76 ans) et ont été menées conformément à un protocole fréquent. Après une période sans médicament, les patients ont été traités par le lopéramide pendant un mois. Après cet essai ouvert, les patients ont aléatoirement été assignés au traitement à double insu par le placebo ou le lopéramide. En cas de récidive, le code de répartition des patients était dévoilé. Le lopéramide était ensuite prescrit aux patients à qui on avait donné le placebo, et l'antidiarrhéique qui avait été administré avant

l'étude était de nouveau prescrit aux patients présentant une rechute pendant la prise du lopéramide. Les codes des patients n'ayant pas présenté de récidive ont été dévoilés après environ un mois de traitement à double insu. Les patients dont l'état a été maîtrisé par le lopéramide ont continué de prendre le médicament pour obtenir une maîtrise de leur état à long terme.

Traitement de la diarrhée aiguë

Cinq études ont été menées en Europe et aux États-Unis pour évaluer l'utilisation de schémas posologiques polyvalents du lopéramide dans le traitement de la diarrhée aigue. Ces études ont porté sur 554 patients traités par le lopéramide. L'efficacité du médicament a été évaluée en fonction de la fréquence et de la consistance des selles, de la posologie et de la récurrence des selles non moulées.

Études cliniques de laboratoire
Dans certaines études, des examens hématologiques, de biochimie sanguine, d'analyse des urines et électrocardiographiques, ainsi que des examens à l'aide d'une lampe à fente et des examens d'ophtalmologie clinique ont été effectués.

Évaluation du risque d'abus du médicament
Quatre études précises ont évalué les effets de type opiacé du lopéramide chez l'humain.

Le niveau posologique optimal en fonction du temps a été évalué dans le cadre de trois études sur le traitement à long terme par le lopéramide.

14.2 Résultats d'étude

Métabolisme et pharmacocinétique

L'issue du ^{3}H-lopéramide administré par voie orale chez l'homme semble similaire à celui du rat. Le taux plasmatique maximal de lopéramide a été observé 4 heures après le traitement et était inférieur à 2 ng/mL, soit environ 0,3 % de la dose administrée. Environ 1 % de la dose administrée a été excrétée sous forme inchangée dans l'urine, et 6 % sous forme de métabolites non volatiles. Près de 40 % de la dose administrée a été excrétée dans les fèces, principalement pendant les quatre premiers jours ; 30 % de cette quantité était sous forme inchangée.

Traitement de la diarrhée chronique

Dans ces études contrôlées, le lopéramide s'est révélé utile pour la maîtrise des symptômes :

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

- du péristaltisme intestinal et de la durée de transit problématiques chez les patients présentant une iléostomie, une colostomie et d'autres résections intestinales.

Les études à long terme sur la diarrhée chronique portaient sur 104 hommes et femmes, évalués sur une période pouvant atteindre 44 mois. Le lopéramide s'est révélé efficace pour le traitement à long terme de la diarrhée chronique et l'amélioration obtenue s'est maintenue pendant plusieurs années, sans augmentation de la dose.

Traitement de la diarrhée aiguë

Les caractéristiques notables de ces études étaient les suivantes :

- après la prise d'une seule dose de 4 mg, les premières selles liquides ou non moulées sont survenues après 24 heures ou plus, ce qui indique le rétablissement du péristaltisme intestinal et la normalisation de la durée de transit ;
- la prise d'une seule dose de 4 mg a produit un effet rapide, régulier et durable ;
- le nombre de selles a diminué et la consistance des selles s'est améliorée.

Dans le cadre de ces études, le lopéramide a été administré à raison d'un schéma posologique flexible et a permis de maîtriser les symptômes de la diarrhée aiguë.

Études cliniques de laboratoire

L'examen de toutes les données de laboratoire obtenues chez ces patients traités par le lopéramide n'ont pas révélé d'effets à court ou à long terme liés au médicament.

Évaluation du risque d'abus du médicament

Ces études ont montré que l'administration de doses élevées uniques (16 mg) n'ont pas produit de constriction pupillaire et la naloxone, un antagoniste de la morphine, n'a pas eu d'effet sur la taille de la pupille, même après l'utilisation prolongée du lopéramide.

Les études ayant évalué la dose optimale en fonction du temps chez des patients sous lopéramide au long cours ont montré que :

a. ceux ayant reçu du lopéramide à raison d'une dose médiane de 2 mg deux fois par jour pendant 12 mois ont présenté une amélioration maintenue de leur état sans augmentation de la dose ;
b. ceux traités pendant un maximum de 44 mois ont graduellement diminué leur recours quotidien au médicament ;
c. ceux traités par 2 à 12 mg de lopéramide par jour jusqu'à 38 mois ont présenté une amélioration maintenue sans devoir augmenter leur dose.

En outre, les études cliniques sur le lopéramide n'ont pas permis de démontrer que ce médicament produisait des effets nuisibles subjectifs chez l'homme ou l'animal. Ces effets subjectifs, lesquels pourraient être prévisibles, sont liés à la maîtrise de la diarrhée ou, en cas de surdosage, à la constipation.

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Les tableaux ci-après présentent une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de chlorhydrate de lopéramide de 2 mg — TEVA-LOPERAMIDE et Imodium® —, mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative à dose unique et double permutation.

Tableau 4 – Paramètres pharmacocinétiques pour le lopéramide

Lopéramide (5 × 2 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)				
	Teva-Loperamide (5 × 2 mg)	Imodium® (5 × 2 mg)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (ng•h/mL)	30,33 36,15 (64)	31,41 34,37 (48)	97 %	80,8 % – 116,7 %
ASC_I (ng•h/mL)	36,97 43,12 (60)	36,49 39,65 (44)	101 %	86,4 % – 120,4 %
C_{max} (ng/mL)	1,72 1,89 (46)	2,02 2,20 (47)	85 %	75,3 % – 97,4 %
t_{max}* (h)	4,95 (1,47)	4, (1,72)	—	—
$t_{½}$* (h)	34,0 (44,1)	25,8 (36,4)	—	—

*Pour les paramètres t_{max} et $t_{½}$, il s'agit de moyennes arithmétiques (écart-type).

Tableau 5 – Paramètres pharmacocinétiques pour le desméthylopramide

Desméthyllopéramide D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)				
	Teva-Loperamide (5 × 2 mg)	Imodium® (5 × 2 mg)	Rapport des moyennes	Intervalle de confiance à

			géométriques (%)	90 %
ASC_T (ng•h/mL)	131,5 135,1 (24)	146,5 149,5 (21)	90 %	83,2 % – 98,0 %
ASC_I (ng•h/mL)	142,4 146,3 (23)	154,9 157,8 (20)	92 %	86,1 % – 99,5 %
C_{max} (ng/mL)	3,26 3,33 (19)	3,98 4,10 (27)	82 %	78,4 % – 87,1 %
t_{max}* (h)	7,17 (2,46)	6,61 (1,54)	—	—
$t_{½}$* (h)	38,4 (7,60)	35,7 (5,16)	—	—

*Pour les paramètres t_{max} et $t_{½}$, il s'agit de moyennes arithmétiques (écart-type).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Des études de toxicité sur le lopéramide menées pendant un maximum de 12 mois sur des chiens et de 18 mois sur des rats n'ont démontré aucun effet toxique mis à part une certaine réduction du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire à raison de doses quotidiennes pouvant atteindre 5 mg/kg/jour [30 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain (DMRH)] et de 40mg/kg/jour (240 fois la DMRH), respectivement. La concentration à effet nul (CEN) dans ces études était de 1,25 mg/kg/jour (8 fois la DMRH) et 10 mg/kg/jour (60 fois la DMRH) chez le chien et le rat, respectivement. Les résultats d'études *in vivo* et *in vitro* ont indiqué que le lopéramide n'était pas génotoxique. Aucun potentiel carcinogène n'a été constaté. Dans le cadre des études sur la reproduction, des doses très élevées de lopéramide (40 mg/kg/jour – 240 fois la DMRH) ont nui à la fertilité et à la survie fœtale, en plus de provoquer une toxicité maternelle chez le rat. Des doses inférieures n'ont pas eu d'effet sur la santé maternelle ou fœtale et n'ont pas affecté le développement péri- et postnatal.

Des effets précliniques ont été observés uniquement à raison d'expositions considérées comme dépassant suffisamment l'exposition humaine maximale, ce qui indique une pertinence quasi nulle dans le contexte de son utilisation clinique.

Toxicité aiguë

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

Tableau 6 – Toxicité aiguë du lopéramide dans plusieurs espèces

Espèces	Voie d'administration	DL_{50} (mg/kg)
Souris	*p.o.*	105
	s.c.	75
	i.p.	28
Rat adulte	*p.o.*	185
	i.v.	5,1
Jeune rat	*p.o.*	135
jeune rate	*p.o.*	261
Cobaye	*p.o.*	41,5
Chien	*p.o.*	>40
	i.v.	2,8

Lorsque le lopéramide est administré par voie orale à des rats, le rapport thérapeutique (DL_{50}/DE_{50}, test de ricin de « 8 heures ») est de 1/125. Ce rapport est comparable à celui obtenu avec le diphénoxylate (1/55), la morphine (1/13) et la codéine (1/5,5). Aussi, la marge d'innocuité par voie orale est plus importante que par voie intraveineuse.

Toxicité sous-aiguë (rats)

Des rats Wistar (10 mâles et 10 femelles par groupe de dose) ont reçu du lopéramide dans leur alimentation à raison de 40, 10 et 2,5 mg/100 g d'aliments, sept jours par semaine pendant 15 semaines. Les animaux témoins n'ont reçu que leurs aliments habituels. Aucune mortalité liée au médicament n'a été observée. L'état de santé, le comportement et l'apparence étaient normaux dans tous les groupes, sauf chez les animaux ayant reçu la dose de 40 mg/100 g d'aliments, lesquels présentaient une enflure de l'abdomen pendant les quatre premières semaines. Aucun effet ne pouvait être détecté à l'hémogramme, dans les analyses sériques et dans l'analyse de l'urine, mis à part une diminution des taux de créatinine chez les animaux ayant reçu le médicament. Le gain pondéral et la consommation alimentaire étaient inférieurs chez les animaux ayant reçu 40 mg/100 g d'aliments. À raison de la dose de 40 mg/100 g d'aliments, certains changements macroscopiques et microscopiques mineurs sont probablement liés à la consommation alimentaire moindre.

Toxicité chronique (rats)

Des rats Wistar (30 mâles et 30 femelles par groupe de dose) ont reçu du lopéramide dans leur alimentation à raison de 40, 10 et 2,5 mg/100 g d'aliments pendant sept jours par semaine, alors que les animaux témoins n'ont reçu que leurs aliments habituels. Des sacrifices de 20 animaux par groupe de dose ont été effectués 6, 12 et 18 mois après le début de l'étude. Aucune mortalité provoquée par le médicament n'a été observée. L'état de santé, le comportement et l'apparence étaient normaux dans tous les groupes, pendant toute la période de l'étude. Le gain pondéral et la consommation alimentaire étaient inférieurs chez les animaux ayant reçu 40 mg/100 g d'aliments, en particulier pendant les 3 premiers mois de

l'administration. Pour ce qui est de l'étude de toxicité subaiguë, aucun effet ne pouvait être détecté à l'hémogramme, dans les analyses sériques et dans les analyses d'urine, sauf pour ce qui était d'une diminution du taux de créatinine à raison des doses de 10 et 40 mg/100 g d'aliments, et d'une hyperémie liée à la dose de l'appareil vasculaire de l'intestin et du mésentère. Aucun autre changement lié à la dose ou au médicament n'a été constaté.

Toxicité chronique (chiens)

Des chiens Beagle (3 mâles et 3 femelles par groupe de dose) ont reçu du lopéramide contenu dans des capsules de gélatine à raison de 5,0, 1,25 et 0,31 mg/kg six jours par semaine pendant 12 mois. Une certaine dépression a été observée pendant la première semaine d'administration du médicament à 1,25 et 5 mg/kg. Le comportement et l'apparence des animaux étaient normaux pendant le reste de l'étude, sauf pour ce qui était de l'apparition de selles hémorragiques occasionnelles à raison de la dose de 5 mg/kg et de selles molles à raison de la dose de 0,31 et 1,25 mg/kg, en particulier pendant les 6 premières semaines de l'administration. La tension artérielle, la fréquence cardiaque et l'électrocardiogramme, l'hémogramme et l'analyse sérique ou l'analyse de l'urine étaient normaux pendant toute l'expérience. Les examens pathologiques et histologiques n'ont pas révélé de modification liée à la dose ou au médicament.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

Fertilité et performance reproductive générale chez le rat

Des rats Wistar adultes (2 groupes par dose) ont reçu du lopéramide dans leur alimentation à raison de 40, 10 et 2,5 mg/100 g d'aliments de la manière suivante :

Groupe A	20 mâles	– médicament administré 60 jours avant l'accouplement
	20 femelles	– aucun médicament
Groupe B	20 mâles	– aucun médicament
	20 femelles	– médicament administré 14 jours avant l'accouplement et pendant toute la gestation

Le lopéramide n'a aucun effet sur la fertilité des mâles lorsqu'il est administré par voie orale pendant au moins 60 jours avant l'accouplement à raison de doses de 40, 10 et 2,5 mg/100 g d'aliments, ou d'environ 40, 10 et 2,5 mg/kg de poids corporel. Aucune grossesse n'est survenue chez les femelles ayant reçu 40 mg/100 g d'aliments pendant au moins 14 jours avant l'accouplement jusqu'à la fin d'une période normale de gestation. On ne dispose d'aucune donnée sur l'effet de ce médicament sur les petits de ce groupe. Dans d'autres groupes, il ne s'est produit aucune différence quant au nombre d'implantations par raton, quant à la taille de la portée, au pourcentage de fœtus vivants, morts ou résorbés ; quant à la répartition des fœtus vivants, morts ou résorbés dans la corne utérine droite ou gauche ; et au poids corporel des petits vivants. Aucun signe de tératogénicité n'a été constaté.

Études périnatales et postnatales chez le rat

Des rates Wistar matures (20 par groupe de dose) ont reçu du lopéramide dans leur alimentation à raison de 40, 10 et 2,5 mg par 100 g d'aliments à partir du 16e jour de gestation jusqu'à trois semaines après le début de la lactation. Les animaux témoins n'ont reçu que leurs aliments habituels. La consommation alimentaire et le gain de poids corporel ont été affectés chez les femelles ayant reçu 40 mg/10 g d'aliments, ce qui a entraîné une diminution du poids fœtal et du taux de survie. Aucune différence n'a été observée entre le groupe témoin et les groupes ayant reçu les doses de 2,5, 10 et 40 mg/100 g d'aliments quant au taux de grossesse, à la durée de gestation, à la taille de la portée et au pourcentage de fœtus vivants et morts nés. Aucune anomalie n'a été observée chez les jeunes.

Tableau 7 – Études périnatales et postnatales avec le lopéramide chez le rat

Données	**Dose (mg/100 g d'aliments)**			
	0	**2,5**	**10**	**40**
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
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 (rats)

Des rates Wistar primipares gravides (20 par groupe de dose) ont reçu du lopéramide dans leur alimentation à raison de 40, 10 et 2,5 mg/100 g d'aliments à partir du 6e jour, et ce, jusqu'au 15e jour de gravidité. Le jour 22, les fœtus sont nés par césarienne. À raison de 40 mg/100 g d'aliments, seule une femelle sur 20 est devenue gravide, ce qui confirme les résultats de l'étude de fertilité menée chez le rat. Aucune différence significative quant au groupe témoin et aux groupes ayant reçu la dose de 2,5 mg et 10 mg/100 g n'a été observée quant au taux de grossesse ; au nombre d'implantations par rate ; à la taille de la portée, au pourcentage de fœtus vivants, morts ou résorbés ; à la répartition des fœtus vivants, morts ou résorbés dans la corne utérine gauche ou droite ; et au poids corporel des jeunes vivants. Aucune malformation macroscopique, viscérale ou squelettique n'a été observée.

Tableau 8 – Tératologie chez le rat

Données	Dose (mg/100 g d'aliments)			
	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
Fœtus résorbés (%)	2,3	7,5	7,8	11,1
Anomalies	0	0	0	0

Tératologie (lapins)

Des lapines blanches de Nouvelle-Zélande primipares, fertilisées par insémination artificielle (15-20 par groupe de dose) ont reçu du lopéramide par gavage à raison de 40, 20 et 5 mg/kg à partir des jours 6 à 18 post-insémination. Les femelles témoins ont reçu un volume équivalent d'excipient saline isotonique. Les animaux ont été sacrifiés le jour 28. Aucune différence quant au taux de grossesse n'a été notée. Le taux de mortalité était plus élevé chez les lapines ayant reçu 40 mg/kg et était principalement dû à une entérite. Aucune différence quant au taux de grossesse n'a été observée entre les animaux traités et les témoins. Le gain pondéral moyen et la taille moyenne de la portée chez les femelles traitées ont été affectés, et le poids moyen au moment de la naissance des petits était inférieur chez les jeunes dont les mères ont reçu 40 mg/kg. On a constaté peu ou aucune différence entre le pourcentage de fœtus vivants, morts ou résorbés. Aucune anomalie macroscopique, viscérale ou squelettique n'a été observée sauf pour ce qui était d'un fœtus qui a présenté une côte bifurquée dans le groupe témoin et d'un fœtus présentant une cyclopie dans le groupe ayant reçu 40 mg/kg.

Nous ne croyons pas que ce cas de cyclopie soit lié au médicament, car ces cas, comme l'agnathie, ont été observés chez des fœtus témoins dans le cadre d'expériences antérieures menées auprès de la même souche de lapin de Nouvelle-Zélande.

Tableau 9 – Tératologie chez le lapin

Données	Dose (mg/100 g d'aliments)			
	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
Fœtus résorbés (%)	1,4	4,8	10,8	8,7
Anomalies	1	0	0	1

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie d'IMODIUM® Vit-dissous, (Comprimés de chlorhydrate de lopéramide), Liquide apaisant IMODIUM® (Solution orale de chlorhydrate de lopéramide), IMODIUM® LIQUI-GELS® (Capsules de chlorhydrate de lopéramide), 2 mg, 2 mg / 15 mL, 2 mg – Numéro de contrôle de la présentation : 265788, Santé grand public McNeil (2 décembre 2022)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE SÛRE ET EFFICACE

TEVA-LOPERAMIDE
Comprimés de chlorhydrate de lopéramide

Veuillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-LOPERAMIDE,** puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-LOPERAMIDE.**

À quoi TEVA-LOPERAMIDE sert-il ?

- Soulagement rapide des symptômes de la diarrhée.

Comment TEVA-LOPERAMIDE agit-il ?

TEVA-LOPERAMID**E** rend les selles plus solides et moins fréquentes.

Quels sont les ingrédients de TEVA-LOPERAMIDE ?

Ingrédient médicinal : Chlorhydrate de lopéramide

Ingrédients non médicinaux : Amidon prégélifié, D&C jaune nº 10, FD&C bleu nº 1, FD&C nº 6, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté et stéarate de magnésium

TEVA-LOPERAMIDE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés de 2 mg.

Vous ne devez pas prendre TEVA-LOPERAMIDE si vous :

- avez du sang dans les selles ou faites de la fièvre ;
- êtes constipé, ou que votre abdomen est gonflé ou douloureux ;
- souffrez d'une infection bactérienne de l'appareil digestif, ou pensez souffrir d'un empoisonnement alimentaire causé par une bactérie ;
- présentez une inflammation du bas intestin ;
- prenez des médicaments d'ordonnance qui peuvent causer de la constipation, comme des antipsychotiques ou des antidépresseurs ;
- prenez des antibiotiques ou vous êtes atteint de rectocolite hémorragique ;
- êtes un enfant de moins de 12 ans, sauf sur l'avis d'un médecin ;
- savez que vous êtes sensible à l'un des ingrédients ou à tout autre composant de cette préparation (voir **Quels sont les ingrédients de TEVA-LOPERAMIDE ?**) ;

- avez des doutes – dans ce cas, veuillez demander conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Avant de prendre TEVA-LOPERAMIDE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si vous :

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

Autres mises en garde pertinentes

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

CESSEZ L'EMPLOI et consultez votre médecin ou votre pharmacien si :
- la diarrhée s'aggrave, dure plus que 48 heures ou si vous présentez des symptômes inhabituels ;
- vous êtes porteur du VIH et que vous présentez des signes d'enflure ou de gonflement abdominaux.

Bien que TEVA-LOPERAMIDE maîtrise la diarrhée, il ne traite pas sa cause. Dans la mesure du possible, il faudrait également traiter ce qui est à l'origine de la diarrhée.

De la fatigue, des étourdissements ou de la somnolence peuvent résulter des symptômes de la diarrhée traitée par le lopéramide. Il est donc conseillé d'utiliser ce médicament avec prudence si vous devez conduire ou faire fonctionner des machines.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-LOPERAMIDE :

- Médicaments qui ralentissent la fonction gastrique ou la fonction intestinale (p. ex. certains antidépresseurs et médicaments contre le rhume et les allergies), car ceux-ci peuvent intensifier l'action de TEVA-LOPERAMIDE.
- Sédatifs
- 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 de TEVA-LOPERAMIDE

- Les comprimés TEVA-LOPERAMIDE doivent être pris par la bouche. Vous pouvez les prendre à n'importe quel moment de la journée.
- Lorsque vous présentez de la diarrhée vous perdez beaucoup de liquide ; par conséquent, buvez beaucoup d'eau, de jus non sucrés ou de bouillons clairs.
- Ne buvez pas d'alcool ni de lait et évitez les fruits, les légumes verts et les aliments épicés ou gras ; ceux-ci ont tendance à aggraver la diarrhée.

Dose habituelle

Adultes (12 ans ou plus) : Prendre 2 comprimés (4 mg) au début, suivis de 1 comprimé après chaque selle molle, sans dépasser 8 comprimés (16 mg) par jour.

Cessez de prendre le médicament si vous présentez des selles solides ou dures, ou que 24 heures se sont écoulées depuis les dernières selles.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-LOPERAMIDE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Effets secondaires possibles de TEVA-LOPERAMIDE

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-LOPERAMIDE. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

TEVA-LOPERAMIDE est généralement bien toléré et provoque peu d'effets indésirables lorsqu'il est pris de la manière prescrite.

La constipation est possible. Le cas échéant, cessez de prendre TEVA-LOPERAMIDE et, si ces effets sont graves, consultez votre médecin.

L'hypersensibilité à TEVA-LOPERAMIDE est rare. Elle peut être reconnue, par exemple, en cas d'apparition d'une éruption cutanée ou de picotements. Si ces signes apparaissent, consultez votre médecin.

Même s'ils pourraient être causés par la diarrhée, les effets suivants peuvent survenir : nausées et vomissements, fatigue, étourdissement ou somnolence, sécheresse buccale et flatulence.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence**
	Dans les cas graves seulement	**Dans tous les cas**	
PEU FRÉQUENT		✓	✓
Douleur abdominale		✓	✓
Difficulté à uriner		✓	✓
Ballonnements		✓	✓
Essoufflement		✓	✓
Enflure du visage		✓	✓
Coordination anormale		✓	✓
Tension musculaire		✓	✓
Constriction pupillaire		✓	✓
Douleurs abdominales hautes		✓	✓

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou
- en composant sans frais le 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.

Conservation

Conservez les comprimés TEVA-LOPERAMIDE entre 15 °C et 30 °C. Les boîtes de plaquettes de doses unitaires doivent être conservées entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de l'humidité et de la lumière.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-LOPERAMIDE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 25 juin 2025