MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

pms-LOPERAMIDE
Comprimés de chlorhydrate de lopéramide
Caplets à 2 mg, voie orale
USP

et

pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION
Solution orale de chlorhydrate de lopéramide
Solution à 0,2 mg/ ml, voie orale
USP

Antidiarrhéique oral

Pharmascience Inc.
6111 ave. Royalmount, suite 100
Montréal, Canada
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Date d'approbation initiale :
pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION :
2 juin 1993

pms-LOPERAMIDE :
2 août 1996

Date de révision :
26 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 272133

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

5 SURDOSAGE – Ajout du syndrome de sevrage	06/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Ajout du syndrome de sevrage	06/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

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 modification posologique 5

4.4 Administration : 6

5 SURDOSAGE 7

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 8

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 8

7.1 Populations particulières 10

7.1.1 Femmes enceintes 10

7.1.2 Allaitement 11

7.1.3 Enfants 11

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans) 11

8 EFFETS INDÉSIRABLES 11

8.1 Aperçu des effets indésirables 12

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 12

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 14

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 15

9.4 Interactions médicament-médicament 15
9.5 Interactions médicament-aliment 15
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 16
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 16
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 16
10.1 Mode d'action 16
10.2 Pharmacodynamie 16
10.3 Pharmacocinétique 18
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 19
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 19
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE 20
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE 20
14 ESSAIS CLINIQUES 21
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude 21
14.2 Résultats de l'étude 22
14.3 Études de biodisponibilité comparatives 24
15 MICROBIOLOGIE 25
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 25
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN 30
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 31
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 36

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

pms-LOPERAMIDE et pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION (chlorhydrate de lopéramide) sont indiqués :

- comme traitement adjuvant à la réhydratation pour la maîtrise 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.

pms-LOPERAMIDE ou pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION ne constituent qu'un traitement symptomatique de la diarrhée. Si l'étiologie de la diarrhée est connue, on recommande d'administrer un traitement spécifique, s'il y a lieu.

1.1 Enfants

Enfants (2 à 12 ans) : Le lopéramide ne doit être administré à des enfants que sur l'avis d'un médecin. Les caplets de pms-LOPERAMIDE ne sont pas recommandés pour les enfants de moins de 6 ans.

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

- Le chlorhydrate de lopéramide est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à tout composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE de la monographie de produit.
- Le chlorhydrate de lopéramide est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans.
- Le chlorhydrate de lopéramide est contre-indiqué chez les patients pour lesquels la constipation doit être évitée.
- Le chlorhydrate de lopéramide ne doit pas être administré :
    - aux patients atteints de dysenterie aiguë avec présence de sang dans les selles et de fièvre élevée;
    - aux patients atteints de colite ulcéreuse aiguë;
    - aux patients atteints d'une entérocolite bactérienne causée par des espèces

invasives telles 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 le traitement rapidement.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Insuffisance hépatique : Bien qu'on ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique relative à l'insuffisance hépatique, pms-LOPERAMIDE ou pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION devrait être utilisé avec prudence chez ces patients, en raison du métabolisme de premier passage réduit.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes et enfants de 12 ans et plus

Diarrhée aiguë : La dose initiale est de 2 caplets de pms-LOPERAMIDE ou 20 ml (4 mg) de pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION, suivis de 1 caplet ou ou 10 ml (2 mg) de solution orale après chaque selle trop liquide. Les études cliniques indiquent que l'administration de la dose initiale suffit à maîtriser la diarrhée chez 50 % des patients. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 8 caplets ou 80 ml (16 mg) de solution orale.

Diarrhée chronique : La dose initiale recommandée de of pms-LOPERAMIDE ou pms LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION est de 4 mg (2 caplets ou 20 ml de solution orale, respectivement) suivis de 2 mg (1 caplet ou 10 ml de solution orale, respectivement) après chaque selle trop liquide, jusqu'à ce que la diarrhée soit maîtrisée ; par la suite, il faut réduire la posologie de pms-LOPERAMIDE et pms LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION en fonction des besoins individuels. 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 moyenne employée dans les essais cliniques était de 4 à 8 mg.

La dose maximale pour la diarrhée chronique est de 8 caplets ou 80 ml (16 mg) de solution orale 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 pms-LOPERAMIDE ne convient pas aux enfants de moins de 6 ans. pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION est conçu pour les adultes et les enfants de 12 ans et plus.

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 le schéma suivant pour la posologie initiale :

Schéma posologique recommandé lors de la première journée :

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

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

Durée du traitement

pms-LOPERAMIDE et pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION peut être administré pendant de longues périodes à la dose recommandée. Les épreuves sanguines et urinaires, les examens de la fonction hépatique et rénale, l'électrocardiogramme (ECG) 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 la dose recommandée du chlorhydrate de lopéramide par voie orale pendant de longues périodes n'ont mis en évidence aucun effet 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 dans les cas d'insuffisance rénale.

4.4 Administration :

pms-LOPERAMIDE et pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION doit être administré par voie orale. Vous pouvez prendre pms-LOPERAMIDE ou pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE

SOLUTION à toute heure de la journée. Les caplets se prennent avec un liquide.

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

Chez les personnes ayant ingéré des surdoses intentionnellement (doses rapportées de 40 à 792 mg par jour) de chlorhydrate de lopéramide, un prolongement de l'intervalle QT et du complexe QRS, et/ou des arythmies ventriculaires graves, notamment des torsades de pointe, ont été observés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS). Des cas mortels ont également été signalés. L'usage abusif, le mauvais usage et/ou le surdosage par des doses excessives de lopéramide peuvent révéler la présence du syndrome de Brugada. Le syndrome de Brugada est un trouble électrophysiologique cardiaque héréditaire qui produit une modification du courant ionique transmembranaire du potentiel d'action cardiaque. Les patients atteints du syndrome de Brugada ne souffrent habituellement pas de cardiopathie structurelle, mais présentent un risque accru de syncope et de décès d'origine cardiaque. Lors de l'arrêt du traitement, des cas de syndrome de sevrage ont été observés lors de l'abus, du mauvais usage ou du surdosage intentionnel de doses excessivement élevées de lopéramide.

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

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

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	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.
Orale	Solution orale : 0,2 mg/mL	Acide citrique anhydre (pour l'ajustement du pH), alcool, arôme artificiel de cerise, eau purifiée, glycérine, méthylparabène et propylparabène.

Description

Les caplets de pms-LOPERAMIDE 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 flacons blancs de PEHD contenant 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées composées de PVC et d'aluminium de 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 et 48 caplets.

pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION est une solution incolore à saveur de cerise qui contient 0,2 mg/mL de chlorhydrate de lopéramide. Disponible en bouteilles de 230 mL.

7 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 pms-LOPERAMIDE ou pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION ne doit pas exclure les mesures de remplacement hydrique et électrolytique.

Dans les cas de diarrhée aiguë, si une amélioration clinique n'est pas observée dans les 48 heures, il faut interrompre la prise de pms-LOPERAMIDE ou pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION et consulter un médecin.

pms-LOPERAMIDE ou pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION doit être gardé hors de la portée des enfants. Les caplets de pms-LOPERAMIDE ne sont pas recommandés pour les enfants de moins de 6 ans.

En cas d'ingestion accidentelle de pms-LOPERAMIDE ou pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION par des enfants, consulter la section 5 SURDOSAGE.

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

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

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

Dépendance/tolérance

Aucun phénomène de dépendance physique au chlorhydrate de lopéramide n'a été mis en évidence chez l'humain aux doses recommandées. Lors de l'arrêt du traitement, des cas de syndrome de sevrage ont été observés lors de l'abus, du mauvais usage ou du surdosage intentionnel de doses excessivement élevées de lopéramide (consulter la section 5 SURDOSAGE). Des études portant sur des singes dépendants à la morphine ont révélé que l'administration de doses de chlorhydrate de lopéramide supérieures aux doses recommandées chez l'être humain prévenait l'apparition des symptômes de sevrage de la morphine. Chez l'humain, par contre, l'épreuve pupillaire de provocation par la naloxone, dont un résultat positif indique la présence d'effets semblables à ceux des opiacés, effectuée après l'administration d'une dose unique élevée ou après un traitement de plus de 2 ans par le chlorhydrate de lopéramide, s'est révélée négative.

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique

Les patients atteints d'insuffisance hépatique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe de toxicité au niveau du SNC, en raison de l'important effet de premier passage hépatique du lopéramide. Même si l'on ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur les patients atteints d'insuffisance hépatique, pms-LOPERAMIDE et pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION doit être utilisé avec prudence chez ces patients

en raison de la réduction du métabolisme de premier passage. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, car il risque d'entraîner un surdosage relatif causant une toxicité pour le SNC.

Système immunitaire

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

Système nerveux

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

Fonction rénale

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 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 doit recommander un traitement par pms-LOPERAMIDE et pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION uniquement 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 pms-LOPERAMIDE ou pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION 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.

7.1.2 Allaitement

De petites quantités de lopéramide peuvent se retrouver dans le lait maternel. Par conséquent, pms-LOPERAMIDE et pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 12 ans) :

L'emploi de pms-LOPERAMIDE et pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans, à moins d'avis contraire d'un médecin (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'administration de pms-LOPERAMIDE et pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION à de jeunes enfants doit se faire sous étroite surveillance, en raison de la grande variabilité des réponses au médicament dans ces cas. La déshydratation, en particulier chez les jeunes enfants, peut favoriser la variabilité des réactions à pms-LOPERAMIDE et pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION

Chez les personnes souffrant de diarrhée, en particulier chez les enfants, il peut se produire une perte de liquides et d'électrolytes. Dans ces cas, l'administration d'un traitement visant à remplacer les liquides et les électrolytes constitue la mesure la plus importante.

pms-LOPERAMIDE et pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION ne doit pas être administré à des enfants de moins de 6 ans sans ordonnance médicale et sans la supervision d'un médecin. L'emploi des caplets pms-LOPERAMIDE ne convient pas aux enfants de moins de 6 ans.

L'emploi de pms-LOPERAMIDE et pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

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

Très fréquents (> 1/10); Fréquents (> 1/100, < 1/10);
Peu fréquents (> 1/1000, < 1/100); Rares (> 1/10 000, < 1/1000);
Très rares (< 1/10 000); comprend notamment les cas isolés.

8.1 Aperçu des effets indésirables

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 autolimitatifs, tels que douleur ou inconfort abdominal, somnolence ou étourdissements, fatigue, sécheresse buccale, nausées et vomissements. Des réactions d'hypersensibilité, telles qu'une éruption cutanée ou de l'urticaire, ainsi que des cas extrêmement rares de choc anaphylactique ou d'éruption bulleuse, y compris une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, 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, de céphalées, de douleur abdominale haute 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 (y compris des cas d'iléus paralytique). De rares cas de rétention urinaire, d'anomalies de la coordination, de baisse du niveau de conscience, d'hypertonie, de perte de conscience, de stupeur et de myosis ont été signalés. Des effets sur le SNC similaires à ceux des opiacés 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.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Effets indésirables courants observés chez les patients souffrant de diarrhée aiguë : Le tableau suivant présente les effets indésirables dont l'incidence était égale ou supérieure à 1,0 % ou qui ont été considérés comme « courants ». 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 courants (incidence d'au moins 1,0 % dans les essais cliniques) observés chez les patients souffrant de diarrhée aiguë

	Lopéramide à 2 mg n = 231 (%)	**Placebo n = 236 (%)**
Troubles gastro-intestinaux Constipation	2,6	0,8

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

Effets indésirables fréquents chez les patients souffrant de diarrhée chronique : Le tableau suivant présente les effets indésirables dont l'incidence était égale ou supérieure à 1,0 % ou qui ont été considérés comme « courants ». Ils ont été observés plus souvent chez les patients qui prenaient du chlorhydrate de lopéramide que chez ceux qui prenaient un placebo :

Tableau 2 : Effets indésirables courants (incidence d'au moins 1,0 % dans les essais cliniques) observés chez les patients souffrant de diarrhée chronique

	Lopéramide à 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 l'incidence était égale ou supérieure à 1,0 %, qui ont été classés « courants » et signalés plus souvent chez les patients recevant le placebo que chez ceux recevant le chlorhydrate de lopéramide étaient : nausées, vomissements, céphalées, gaz, douleurs abdominales, crampes abdominales et coliques.

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 dont l'incidence était égale ou supérieure à 1,0 % ou qui ont été considérés comme « courants » et qui ont été signalés chez les patients dans l'ensemble des essais :

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

	Diarrhée aiguë n = 1913 (%)	Diarrhée chronique n = 1371 (%)	Toutes les 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] 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.

8.5 Effets indésirables observés 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, ils ne représentent peut-être pas une estimation fidèle de la fréquence réelle ni ne permettent de trancher quant à une éventuelle relation causale avec le médicament.

Troubles du système immunitaire : On a signalé des réactions allergiques et certains cas de réactions graves d'hypersensibilité, y compris le choc anaphylactique et des réactions anaphylactoïdes, à 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), flatulence et dyspepsie.

Troubles rénaux et urinaires : Rétention urinaire

Troubles psychiatriques : Somnolence

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

Parmi les effets indésirables signalés au cours des essais cliniques et de la phase postcommercialisation du lopéramide, un certain nombre correspondent à des symptômes du

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

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

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

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

Il faut s'attendre à ce que les effets du 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-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La diarrhée se caractérise par un déséquilibre ou un trouble de l'une ou de plusieurs des fonctions de l'intestin, notamment la sécrétion, l'absorption et la motilité. L'activité du chlorhydrate de lopéramide sur chacune de ces fonctions a été démontrée et elle s'exerce par l'entremise des récepteurs cholinergiques, non cholinergiques, opiacés et non opiacés.
Le chlorhydrate de lopéramide réduit le volume et la fréquence des selles, contribue à leur rendre un aspect moulé, calme les crampes abdominales et ralentit l'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, tandis que les prostaglandines seraient les médiateurs de la seconde phase. Le lopéramide se lie aux récepteurs opiacés dans la paroi intestinale. Ce faisant, il inhibe la libération d'acétylcholine et de prostaglandines, diminuant donc le péristaltisme intestinal et allongeant le temps de transit intestinal. Le lopéramide augmente le tonus du sphincter anal, notamment la pression basale maximale et la pression de contraction maximale, 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.

Données cliniques chez les animaux :
On a montré que le lopéramide inhibe la libération d'acétylcholine et de prostaglandines 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, la 5-hydroxytryptamine, la bradykinine, le chlorure de baryum et l'histamine dans la préparation d'iléon de cobaye sont inhibées par des doses de 0,14 mg/L ou plus.

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 (DE50 = 0,59 mg/kg) qu'après administration intrapéritonéale (DE50 = 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.

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 d'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 DE50 de 0,15 mg/kg (1 heure). L'action antidiarrhéique est rapide, régulière et de longue durée.

On a également montré que le lopéramide diminue les sécrétions causées par l'entérotoxine d'*E. coli in vivo* et *in vitro*. Cet effet résulte d'une augmentation de la sécrétion de chlorure dans le plasma et la séreuse, phénomène qui entraîne une diminution nette des pertes en chlorure ainsi que de sodium et d'eau à la surface de la muqueuse. Cet effet sur la sécrétion de chlorure peut être bloqué par la naloxone.

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

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 sevrage de 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 s'expliquent pas 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.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Le lopéramide est principalement absorbé dans l'intestin mais, en raison de son métabolisme de premier passage considérable, sa biodisponibilité générale n'est que d'environ 0,3 %. 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 est un substrat de la glycoprotéine P.

Métabolisme

L'élimination du lopéramide s'effectue essentiellement par le foie, où il est métabolisé, conjugué et éliminé avec la bile. La N-déméthylation oxydative est la principale voie

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

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 entre 9 et 14 heures).

Populations et états pathologiques particuliers

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15°C et 30 °C.
Garder hors de la portée des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

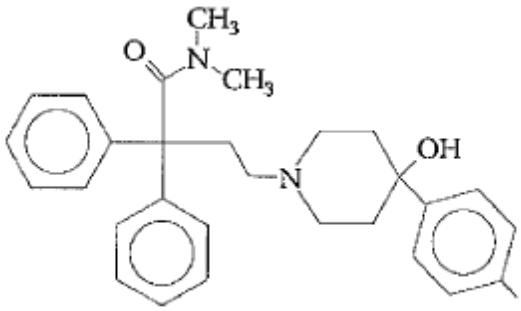
Nom propre : chlorhydrate de lopéramide

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 de structure :



<u>Propriétés physicochimiques :</u>

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 C et 230 C

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Métabolisme et pharmacocinétique :

Trois volontaires de sexe masculin ont reçu, par voie orale, 2,0 mg de 3H-lopéramide (activité spécifique de 64 mCi/mM) en 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 7 jours et les selles, sur 8 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.

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 visant à comparer le lopéramide et un agent témoin, qui pouvait être un placebo (3 études, 53 patients) ou un antidiarrhéique efficace, le diphénoxylate (4 études, 58 patients), administré à 1 ou 2 fois la teneur disponible dans le commerce. Les sujets ont été assignés de manière aléatoire à l'une des 2 séquences thérapeutiques. Toutes les études comportaient 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 ce médicament afin d'obtenir une maîtrise à long terme.

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, de la posologie et de la récurrence des selles non moulées.

Études cliniques de laboratoire :

Dans certaines études, on a effectué des analyses hématologiques, de biochimie sanguine et d'urine et des examens d'électrocardiographie, ainsi que des examens avec lampe à fente et d'ophtalmologie clinique.

Évaluation du potentiel de pharmacodépendance :

On a évalué la possibilité que le lopéramide exerce des effets semblables à ceux des opiacés chez l'humain dans 4 études.

La dose optimale en fonction du temps a été évaluée dans 3 études auxquelles ont participé des patients soumis à un traitement prolongé par le lopéramide.

14.2 Résultats de l'étude

Métabolisme et pharmacocinétique :
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 4 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 4 premiers jours; le médicament inchangé représentait 30 % de cette quantité.

Traitement de la diarrhée chronique :
Dans ces études contrôlées, le lopéramide s'est révélé utile pour le soulagement des symptômes associés :

- à la diarrhée chronique, de causes organiques et fonctionnelles diverses (p. ex., maladie de Crohn, colite ulcéreuse chronique, diarrhée post-radiothérapie, côlon irritable);
- 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 :
Voici un aperçu des principaux résultats de ces études :

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

Les études ayant évalué la dose optimale en fonction du temps chez des patients soumis à un traitement prolongé par le lopéramide ont démontré ce qui suit :

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

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude comparative de biodisponibilité a été effectuée pour comparer les caplets IMODIUM[MD] à 2 mg (Janssen Pharmaceutica inc., Canada) *versus* les caplets pms-LOPERAMIDE à 2 mg (Pharmascience 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 pms-LOPERAMIDE à 2 mg (Pharmascience 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/z_e, (h)	35,84 (6,32)	34,92 (5,53)		

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

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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

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

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

Tableau 6 : Toxicité aiguë du lopéramide chez plusieurs espèces

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

L'indice thérapeutique (DL_{50}/DE_{50}, test de l'huile de ricin à 8 heures) pour le lopéramide administré par voie orale à des rats est de 1:125. À titre de comparaison, 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, 7 jours par semaine, pendant 15 semaines. Les animaux témoins n'ont reçu que de la nourriture. Aucun cas de mortalité reliée au médicament n'a été observé. Les paramètres de santé, de comportement et d'aspect étaient normaux dans tous les groupes, mais chez les animaux du groupe ayant reçu la dose de 40 mg/100 g, on a observé une distension abdominale au cours des 4 premières semaines. Aucun effet n'a été décelé sur l'hémogramme, l'analyse du sérum et des urines, mis à part une diminution de la créatinine chez les animaux traités. Le gain de poids et la consommation de nourriture étaient plus faibles dans le groupe à 40 mg/100 g. À cette dose de 40 mg/100 g, les changements mineurs sur le plan macroscopique et microscopique étaient probablement liés à la plus faible consommation de nourriture.

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

Toxicité chronique (chiens) :
Des chiens Beagle (3 mâles et 3 femelles par groupe de dose) ont reçu du lopéramide en capsules de gélatine, à raison de 5,0, 1,25 et 0,31 mg/kg, 6 jours sur 7, pendant 12 mois. Des signes de dépression ont été relevés pendant la première semaine de l'étude aux doses de 1,25 et de 5 mg/kg. Le comportement et l'aspect des animaux étaient normaux pendant le reste de l'étude, mis à part des selles hémorragiques observées de temps en temps dans le groupe recevant du lopéramide à 5 mg/kg et des selles molles dans les groupes des doses 0,31 et 1,25 mg/kg, surtout au cours des 6 premières semaines d'administration du médicament. 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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

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

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

Tableau 7 : Études périnatales et postnatales sur le lopéramide chez le rat

Données	Dose (mg/100 g de nourriture)			
	0	**2,5**	**10**	**40**
Rats adultes				
Taux de gestation (%)	95	95	100	95
Taux de mortalité (%)	0	0	5	0
Portées				
Taille moyenne 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 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 8 : Études de tératologie chez le rat

Données	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

Tératologie (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 de 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 9 : Études de tératologie chez le lapin

Données	**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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. IMODIUM® comprimés et solution orale, numéro de contrôle 265788, Monographie de produit, McNeil Consumer Healthcare. 2 décembre, 2022

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

pms-LOPERAMIDE
Comprimés de chlorhydrate de lopéramide

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **pms-LOPERAMIDE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **pms-LOPERAMIDE**.

Pourquoi pms-LOPERAMIDE est-il utilisé ?

- Soulagement rapide des symptômes liés à la diarrhée

Comment pms-LOPERAMIDE agit-il ?
pms-LOPERAMIDE rend les selles plus moulées et moins fréquentes.

Quels sont les ingrédients dans pms-LOPERAMIDE ?
Ingrédient médicinal : chlorhydrate de lopéramide
Ingrédients non médicinaux : 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.

pms-LOPERAMIDE est disponible sous les formes posologiques suivantes :
Caplets à 2 mg

Ne prenez pas pms-LOPERAMIDE :

- si vous avez du sang dans les selles ou vous avez de la fièvre;
- si vous êtes constipé, ou votre abdomen est gonflé ou douloureux;
- vous souffrez d'une infection bactérienne dans votre appareil digestif, ou pensez souffrir d'un empoisonnement alimentaire causé par une bactérie;
- si vous présentez une inflammation du gros intestin;
- si vous prenez des médicaments d'ordonnance qui peuvent causer de la constipation tels que les antipsychotiques et les antidépresseurs;
- si vous prenez des antibiotiques ou vous êtes atteint de colite ulcéreuse;
- chez les enfants de moins de 12 ans, sauf sur l'avis d'un médecin;
- si vous êtes sensible à l'un des ingrédients ou à toute autre composante de cette formule (consulter la section **Quels sont les ingrédients dans pms-LOPERAMIDE ?**);
- si vous n'êtes pas certain, consultez votre pharmacien ou votre médecin pour obtenir des conseils.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre pms-LOPERAMIDE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.
Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez du mucus dans vos selles;
- si vous êtes enceinte ou vous allaitez (pms-LOPERAMIDE 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 pms-LOPERAMIDE;
- si vous avez des antécédents de rythme cardiaque anormal (p. ex. syndrome de Brugada).

Autres mises en garde à connaître :

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

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

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

Même si pms-LOPERAMIDE 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 prudence est de mise chez les personnes qui conduisent un véhicule ou qui prennent les commandes d'une machine.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec pms-LOPERAMIDE :

- 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 pms-LOPERAMIDE ;
- sédatifs;
- ritonavir (pour traiter le VIH);
- quinidine (pour traiter un rythme cardiaque anormal);
- desmopressine par voie orale (pour traiter une miction excessive);
- itraconazole ou kétoconazole (pour traiter les infections fongiques);

- gemfibrozil (pour réduire le taux de cholestérol).

Comment prendre pms-LOPERAMIDE :

- pms-LOPERAMIDE doit être administré par voie orale. Vous pouvez le prendre 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 pour commencer, puis 1 caplet après chaque selle molle, jusqu'à un maximum de 8 caplets par jour. Cesser l'utilisation du produit lorsque les selles deviennent moulées ou dures, ou lorsque 24 heures se sont écoulées depuis les dernières selles.

Surdosage :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à pms-LOPERAMIDE ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez pms-LOPERAMIDE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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

Ce médicament peut entraîner de la constipation. Dans ce cas, cesser de prendre pms-LOPERAMIDE et, si les réactions sont graves, consulter un médecin.

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

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre ce médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
RARE			
Douleur abdominale		✓	✓
Difficulté à uriner		✓	✓
Ballonnement		✓	✓
Essoufflement		✓	✓
Enflure du visage		✓	✓
Coordination anormale		✓	✓
Tension musculaire		✓	✓
Contraction pupillaire		✓	✓
Douleur abdominale haute		✓	✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada 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 courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 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 fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver à la température ambiante entre 15°C et 30 °C.

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

Pour en savoir davantage au sujet pms-LOPERAMIDE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html); ou peut être obtenu en téléphonant Pharmascience Inc. au 1-888-550-6060.
-

Le présent dépliant a été rédigé par Pharmascience Inc.

Dernière révision : 26 juin 2023

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION
Solution orale de chlorhydrate de lopéramide

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION.**

Pourquoi pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION est-il utilisé ?

- Soulagement rapide des symptômes liés à la diarrhée

Comment pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION agit-il ?
pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION rend les selles plus moulées et moins fréquentes.

Quels sont les ingrédients dans pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION ?
Ingrédient médicinal : chlorhydrate de lopéramide
Ingrédients non médicinaux : Acide citrique anhydre (pour l'ajustement du pH), alcool, arôme de cerise artificiel, eau purifiée, glycérine, méthylparabène et propylparabène.

pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION est disponible sous les formes posologiques suivantes :
Solution orale à 0,2 mg / ml, est une solution incolore à saveur de cerise .

Ne prenez pas pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION :

- si vous avez du sang dans les selles ou vous avez de la fièvre;
- si vous êtes constipé, ou votre abdomen est gonflé ou douloureux;
- si vous souffrez d'une infection bactérienne dans votre appareil digestif, ou pensez souffrir d'un empoisonnement alimentaire causé par une bactérie;
- si vous présentez une inflammation du gros intestin;
- si vous prenez des médicaments d'ordonnance qui peuvent causer de la constipation tels que les antipsychotiques et les antidépresseurs;
- si vous prenez des antibiotiques ou vous êtes atteint de colite ulcéreuse;
- chez les enfants de moins de 12 ans, sauf sur l'avis d'un médecin;
- si vous êtes sensible à l'un des ingrédients ou à toute autre composante de cette formule (consulter la section **Quels sont les ingrédients dans le pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION ?**)

- si vous n'êtes pas certain, consultez votre pharmacien ou votre médecin pour obtenir des conseils.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez du mucus dans vos selles;
- si vous êtes enceinte ou vous allaitez (pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION 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 pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION;
- si vous avez des antécédents de rythme cardiaque anormal (p. ex. syndrome de Brugada).

Autres mises en garde à connaître :

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

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

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

Même si pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION 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 prudence est de mise chez les personnes qui conduisent un véhicule ou qui prennent les commandes d'une machine.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec le pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION :

- 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 du pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION.

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

Comment prendre pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION :

- pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION doit être administré par voie orale. Vous pouvez le prendre à toute heure de la journée.
- 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 20 ml de solution orale (4 mg) pour commencer, puis 10 ml de solution orale après chaque selle molle, jusqu'à un maximum de 80 ml de solution orale (16 mg) par jour. Cesser l'utilisation du produit lorsque les selles deviennent moulées ou dures, ou lorsque 24 heures se sont écoulées depuis les dernières selles.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés au pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION est généralement bien toléré et occasionne peu d'effets indésirables lorsqu'il est pris selon son mode d'emploi.

Ce médicament peut entraîner de la constipation. Dans ce cas, cesser de prendre pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION et, si les réactions sont graves, consulter un médecin.

Les réactions d'hypersensibilité au pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION sont rares. Elles peuvent se manifester par des éruptions cutanées ou des démangeaisons. Si de tels symptômes apparaissent, consulter votre médecin.

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Communiquer avec votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre ce médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
RARE			
Douleur abdominale		✓	✓
Difficulté à uriner		✓	✓
Ballonnement		✓	✓
Essoufflement		✓	✓
Enflure du visage		✓	✓
Coordination anormale		✓	✓
Tension musculaire		✓	✓
Contraction pupillaire		✓	✓
Douleur abdominale haute		✓	✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires
Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada 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 courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 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 fournit pas de conseils médicaux

Entreposage :
Conserver à la température ambiante entre 15 °C et 30 °C.

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

Pour en savoir davantage au sujet du pms-LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE SOLUTION :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html); ou peut être obtenu en téléphonant Pharmascience Inc. au 1-888-550-6060.
-

Le présent dépliant a été rédigé par Pharmascience Inc.

Dernière révision : 26 juin 2023