

Imodium[®]

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IMODIUM

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2 mg de chlorhydrate de lopéramide par gélule.

FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Poudre blanche contenue dans des gélules (taille 4) pourvues d'une coiffe verte et d'un corps gris foncé.

DONNÉES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

IMODIUM est indiqué pour le traitement symptomatique des diarrhées aiguës et chroniques. Après iléostomie, il permet de diminuer le nombre et le volume des selles et de raffermir leur consistance.

Posologie et mode d'administration

Adultes et enfants à partir de 5 ans:

- Diarrhée aiguë: la dose initiale est de 2 gélules (4 mg) chez l'adulte et de 1 gélule (2 mg) chez l'enfant, et sera suivie de 1 gélule (2 mg) après chaque émission subséquente de selles liquides.
- Diarrhée chronique: la dose initiale est de 2 gélules (4 mg) par jour chez l'adulte et de 1 gélule (2 mg) par jour chez l'enfant. Cette dose initiale doit être ajustée jusqu'à obtention de 1-2 défécations solides par jour, ce qui se produit généralement avec une dose d'entretien de 1-6 gélules (2 mg – 12 mg) par jour.
- La dose maximale pour la diarrhée aiguë comme chronique est de 8 gélules (16 mg) par jour chez l'adulte. Chez l'enfant, elle doit être établie en fonction du poids corporel (3 gélules/20 kg).

Enfants de moins de 2 ans

L'utilisation d'IMODIUM chez les enfants de moins de 2 ans est déconseillée.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les personnes âgées.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Bien qu'on ne dispose pas de données pharmacocinétiques concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique, IMODIUM doit être utilisé avec prudence chez ces patients en raison de la diminution du métabolisme de premier passage. (voir la rubrique des Mises en garde et précautions particulières d'emploi.

Contre-indications

- IMODIUM est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au chlorhydrate de lopéramide ou à l'un des excipients.
- IMODIUM est déconseillé chez les jeunes enfants de moins de 24 mois.
- IMODIUM ne doit pas être utilisé comme traitement de fond primaire :
 - o chez les patients atteints de dysenterie aiguë, laquelle se caractérise par des pertes de sang dans les selles et par une fièvre élevée ;
 - o chez les patients atteints de colite ulcéreuse aiguë ;
 - o chez les patients atteints d'une entérocolite bactérienne causée par une invasion d'organismes pathogènes, y compris *Salmonella*, *Shigella* et *Campylobacter* ;
 - o chez les patients atteints d'une colite pseudomembraneuse associée à la prise d'antibiotiques à large spectre.

En général, IMODIUM ne sera pas utilisé lorsqu'une inhibition du péristaltisme doit être évitée en raison de l'éventuel risque de séquelles significatives, y compris un iléus, un mégacolon et un mégacolon toxique. L'administration d'IMODIUM doit être arrêtée immédiatement en cas d'apparition d'une constipation, d'une distension abdominale ou un iléus.

IMODIUM ne constitue qu'un traitement symptomatique de la diarrhée. Dans les cas où une étiologie sous-jacente peut être déterminée, un traitement spécifique doit être administré lorsque c'est approprié (ou indiqué).

Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Une déplétion hydro-électrolytique peut survenir chez les patients souffrant de diarrhée, en particulier chez les enfants. En pareil cas, l'administration d'un traitement de substitution hydro-électrolytique approprié constitue la mesure la plus importante à prendre. IMODIUM ne sera pas administré aux enfants de moins de 6 ans sans prescription ni surveillance médicales.

En cas de diarrhée aiguë, si aucune amélioration clinique n'est observée dans les 48 heures, l'administration d'IMODIUM doit être arrêtée et les patients devront consulter leur médecin.

Chez les patients sidéens traités par IMODIUM pour leur diarrhée, le traitement devra être arrêté dès les premiers signes de distension abdominale. Des cas isolés de mégacolon toxique ont été rapportés chez des malades du sida atteints de colite infectieuse (due aussi bien à des pathogènes viraux que bactériens) et traités par le chlorhydrate de lopéramide.

Bien qu'on ne dispose pas de données pharmacocinétiques concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique, IMODIUM doit être utilisé avec prudence chez ces patients en raison de la diminution du métabolisme de premier passage. Les patients souffrant d'une dysfonction hépatique seront surveillés étroitement quant à l'apparition éventuelle de signes de toxicité pour le système nerveux central.

Étant donné que la majeure partie du médicament est métabolisée, et que les métabolites comme le médicament inchangé sont excrétés par voie fécale, aucun ajustement de la dose n'est requis chez les insuffisants rénaux.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il ressort de données non cliniques que le lopéramide est un substrat de la P-glycoprotéine. 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 P-glycoprotéine, a entraîné un doublement ou triplement des taux plasmatiques de lopéramide. On ignore quelle est la significativité clinique de cette interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs de la P-glycoprotéine lorsque le lopéramide est administré aux posologies recommandées (dose journalière maximale de 2 à 16 mg).

Grossesse et allaitement

Bien que rien n'indique que le chlorhydrate de lopéramide possède des propriétés tératogènes ou embryotoxiques, il convient de mettre le bénéfice thérapeutique escompté en balance avec les risques potentiels avant d'administrer IMODIUM pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre.

De faibles quantités de lopéramide peuvent être observées dans le lait maternel. Par conséquent, IMODIUM est déconseillé pendant l'allaitement.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des manifestations telles que fatigue, sensation d'étourdissement et somnolence peuvent se produire lorsqu'un syndrome diarrhéique est traité par IMODIUM. Par conséquent, la prudence est conseillée en cas de conduite d'un véhicule ou de manipulation de machines. (voir la rubrique des effets indésirables).

Effets indésirables

Données provenant d'essais cliniques

Les effets indésirables rapportés sont résumés indépendamment du rapport de causalité évalué par les investigateurs.

1) *Effets indésirables chez des patients atteints de diarrhée aiguë*

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des effets indésirables dont l'incidence a été \geq 1,0% et qui ont été rapportés au moins aussi souvent chez des patients traités par le chlorhydrate de lopéramide que chez des patients sous placebo.

	Diarrhée aiguë	
	Chlorhydrate de lopéramide	Placebo
Nombre de patients traités	231	236
Affections gastro-intestinales		
Constipation	2,6%	0,8%

Les effets indésirables suivants ont eu une incidence \geq 1,0% et ont été rapportés plus fréquemment chez des patients sous placebo que chez des patients traités par le chlorhydrate de lopéramide : bouche sèche, flatulence, crampes abdominales et coliques.

2) *Effets indésirables chez des patients atteints de diarrhée chronique*

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des effets indésirables dont l'incidence a été \geq 1,0% et qui ont été rapportés au moins aussi souvent chez des patients traités par le chlorhydrate de lopéramide que chez des patients sous placebo.

	Diarrhée chronique	
	Chlorhydrate de lopéramide	Placebo
Nombre de patients traités	285	277
Affections gastro-intestinales		
Constipation	5,3%	0,0%
Affections du système nerveux		
Sensation d'étourdissement	1,4%	0,7%

Les effets indésirables suivants ont eu une incidence \geq 1,0% et ont été rapportés plus fréquemment chez des patients sous placebo que chez des patients traités par le chlorhydrate de lopéramide : nausées, vomissements, céphalées, météorisme, crampes abdominales et coliques.

3) *Effets indésirables rapportés dans le cadre de 76 études (contrôlées et non contrôlées) chez des patients atteints de diarrhée aiguë et chronique*

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des effets indésirables dont l'incidence a été \geq 1,0% et qui ont été rapportés chez des patients dans l'ensemble des études.

	Diarrhée aiguë	Diarrhée chronique	Ensemble des études ^a
Nombre de patients traités	1913	1371	3740
Affections gastro-intestinales			
Nausées	0,7%	3,2%	1,8%
Constipation	1,6%	1,9%	1,7%
Crampes abdominales	0,5%	3,0%	1,4%

a. Tous les patients dans l'ensemble des études, y compris les études où il n'était pas spécifié si les effets indésirables étaient apparus chez des patients atteints de diarrhée aiguë ou chronique.

Expérience acquise après la commercialisation

Les effets indésirables spontanés cités ci-dessous ont été rapportés ; ils sont classés par système organique en fonction de leur fréquence, sur la base de la convention suivante :

Très courants (>1/10)

Courants (>1/100, <1/10)

Inhabituels (> 1/1000, <1/100)

Rare (>1/10000, <1/1000)

Très rares (<1/10000), y compris les cas isolés

La fréquence citée reflète les taux des rapports d'effets indésirables spontanés et ne représente pas l'incidence réelle telle qu'elle ressort des essais cliniques ou des études épidémiologiques.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

Très rares : rash, urticaire et prurit .

Des cas isolés d'œdème de Quincke et d'éruptions bulleuses, notamment le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythème polymorphe et la nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportés en association avec la prise de chlorhydrate de lopéramide.

Affections du système immunitaire :

Des cas isolés de réactions allergiques et parfois d'hypersensibilité grave, notamment un choc anaphylactique et des réactions anaphylactoïdes, ont été rapportés en association avec la prise de chlorhydrate de lopéramide.

Affections gastro-intestinales :

Très rares : douleur abdominale, iléus, distension abdominale, nausées, constipation, vomissements, mégacolon y compris un mégacolon toxique (voir rubrique des Mises en garde et précautions particulières d'emploi), flatulence et dyspepsie.

Affections du rein et des voies urinaires :

Cas isolés de rétention urinaire.

Affections psychiatriques :

Très rare : somnolence

Affections du système nerveux :

Très rare : Perte de conscience, diminution du niveau de conscience, sensation d'étourdissement

Un certain nombre des effets indésirables rapportés au cours des études de recherche clinique portant sur le lopéramide et après la commercialisation du médicament, sont des symptômes fréquents du syndrome diarrhéique sous-jacent (douleur/gêne abdominale, nausées, vomissements, bouche sèche, fatigue, somnolence, vertige, constipation et flatulence). Ces symptômes sont dès lors souvent difficiles à distinguer des effets indésirables liés au médicament.

Surdosage

Symptômes

En cas de surdosage (y compris surdosage relatif dû à une dysfonction hépatique), une dépression du système nerveux central (stupéur, anomalies de la coordination, somnolence, myosis, hypertonie musculaire, dépression respiratoire), rétention urinaire et un iléus peuvent apparaître. L'enfant peut être plus sensible que l'adulte aux effets sur le SNC.

Traitement

En présence de symptômes de surdosage, on peut administrer de la naloxone en tant qu'antidote. La durée d'action d'IMODIUM étant plus longue que celle de la naloxone (1 à 3 heures), il peut être indiqué de répéter le traitement à la naloxone. C'est pourquoi le patient doit être étroitement surveillé pendant 48 heures au moins, de manière à détecter une éventuelle dépression du système nerveux central.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : code ATC : A07 DA53

Ralentisseurs de la motricité intestinale

Le lopéramide se lie au récepteur opiacé dans la paroi de l'intestin. Par conséquent, il inhibe la libération d'acétylcholine et de prostaglandines, réduisant de ce fait le péristaltisme propulseur et augmentant le temps de transit intestinal. Le lopéramide renforce le tonus du sphincter anal, réduisant de ce fait l'incontinence et l'urgence de la défécation.

En raison de son affinité marquée pour la paroi intestinale et de son puissant métabolisme de premier passage, IMODIUM n'aboutit pratiquement pas dans la circulation systémique.

Propriétés pharmacocinétiques

Le lopéramide est facilement résorbé à partir de l'intestin, mais il est presque entièrement extrait et métabolisé par le foie, où il est conjugué et excrété via la bile.

La demi-vie du lopéramide chez l'homme est d'environ 11 heures, avec des variations de 9 à 14 heures. Des études sur la distribution du produit chez le rat montrent une affinité marquée pour la paroi intestinale, avec une préférence pour la liaison aux récepteurs de la couche musculaire longitudinale. L'élimination s'effectue principalement par N-déméthylation oxydative, laquelle est la principale voie métabolique du lopéramide. L'excrétion du lopéramide inchangé et des métabolites se fait principalement par voie fécale.

Données d'innocuité précliniques

Les études de toxicité du lopéramide, d'une durée allant jusqu'à 12 mois chez le chien et 18 mois chez le rat, n'ont pas mis en évidence d'effets toxiques autres qu'une certaine diminution du gain de poids et de la consommation de nourriture à des doses journalières allant respectivement jusqu'à 5 mg/kg/jour (30 fois la dose maximale chez l'homme) et 40 mg/kg/jour (240 fois la dose maximale chez l'homme). Les doses non toxiques pour ces études étaient respectivement de 1,25 mg/kg/jour (8 fois la dose maximale chez l'homme) chez le chien et 10 mg/kg/jour (60 fois la dose maximale chez l'homme) chez le rat. Les résultats des études *in vivo* et *in vitro* montrent que le lopéramide n'est pas génotoxique. Aucun potentiel carcinogène n'a été observé. Dans les études de reproduction, de très fortes doses de lopéramide (40 mg/kg/jour-240 fois la dose maximale chez l'homme) ont altéré la fertilité et la survie fœtale, en relation avec une toxicité maternelle chez le rat. Des doses plus faibles sont restées sans effet sur la santé maternelle ou fœtale et n'ont pas affecté le développement péri- et postnatal.

Des effets précliniques n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme excédant suffisamment l'exposition humaine maximale, ce qui indique une faible significativité pour l'usage clinique.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Lactose, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium.

La gélule elle-même contient: dioxyde de titane, oxyde ferrique jaune, disulfonate d'indigotine sodique, gélatine, oxyde ferreux noir, érythrosine sodique.

Durée de conservation

Respectez la date de péremption figurant sur l'emballage extérieur.

Précautions particulières de conservation

Conservé entre 15 et 30°C.

Garder hors de portée des enfants.

Nature et contenance de l'emballage

Les gélules d'IMODIUM sont délivrées en emballages alvéolés (blisters).

DATE DE RÉVISION DU TEXTE

Janvier 2008



JANSSEN-CILAG

Manufactured by: see outer pack

for Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium