

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DIASTROLIB 2 mg, lyophilisat oral

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de loperamide..... 2
mg

Pour un lyophilisat oral.

Excipients à effet notoire :

Chaque lyophilisat contient 1,29 mg de sorbitol, 20 mg d'aspartam et 671 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lyophilisat oral.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de courte durée des diarrhées aiguës passagères de l'adulte (à partir de 15 ans).
Ce traitement est un complément des mesures diététiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

RESERVE A L'ADULTE (à partir de 15 ans).

Posologie initiale : 2 lyophilisats, puis 1 lyophilisat supplémentaire, à prendre après chaque selle non moulée, mais :

- ne jamais dépasser 6 lyophilisats par jour,
- ne jamais dépasser 2 jours de traitement.

Le lyophilisat oral doit être placé sur la langue. Il va se dissoudre et doit être avalé avec la salive.
Aucune prise de liquide n'est nécessaire.

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients insuffisants hépatiques, le lopéramide doit être utilisé avec précaution chez ces patients du fait de la réduction de l'effet de premier passage (voir rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au lopéramide ou à l'un des constituants.
- En cas de phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam (E951).
- Enfant de moins de 15 ans.

En traitement de première intention :

- Poussées aiguës de rectocolite hémorragique (risque de colectasie).
- En cas de diarrhée hémorragique et/ou de fièvre importante (dysenterie aiguë).
- Chez les patients souffrant d'entéocolite bactérienne due à une bactérie invasive telle que Salmonella, Shigella ou Campylobacter.
- Chez les patients souffrant de colite pseudomembraneuse associée à l'administration d'antibiotiques à large spectre.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Ce médicament n'est pas adapté à l'enfant (moins de 15 ans).

Le traitement de la diarrhée par le chlorhydrate de lopéramide est uniquement symptomatique. Lorsqu'une étiologie sous-jacente peut être déterminée, un traitement spécifique doit être administré, le cas échéant.

Si au bout de 2 jours de traitement la diarrhée persiste, le traitement par lopéramide devra être arrêté et les patients doivent être invités à consulter leur médecin. La nécessité d'une réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse devra être envisagée.

Précautions d'emploi

Le lopéramide ne doit pas être utilisé comme traitement de première intention dans les dysenteries aiguës avec présence de sang dans les selles et fièvre importante.

Le lopéramide ne doit pas être utilisé en cas de diarrhée survenant au cours d'un traitement antibiotique à large spectre. En effet, on doit craindre alors une colite pseudomembraneuse avec toxi-infection. Dans ce cas, tout traitement entraînant une stase fécale doit être évité.

En règle générale, le lopéramide ne doit pas être utilisé lorsqu'une inhibition du péristaltisme doit être évitée et son administration doit être interrompue en cas d'apparition de constipation ou de

distension abdominale.

Les patients sidéens traités par chlorhydrate de loperamide en cas de diarrhée doivent cesser le traitement dès l'apparition des premiers signes de distension abdominale. Des cas isolés de constipation avec risque accru de mégacôlon toxique ont été rapportés chez des patients sidéens atteints de colite infectieuse à agents pathogènes viraux et bactériens, et traités par le chlorhydrate de loperamide.

Des effets cardiaques y compris un allongement de l'intervalle QT et un élargissement du complexe QRS, et des torsades de pointes ont été signalés en relation avec un surdosage. Pour certains de ces cas, l'évolution a été fatale (voir la rubrique 4.9). Le surdosage peut révéler un syndrome de Brugada existant. Les patients ne doivent pas dépasser la dose et/ou la durée de traitement recommandées.

Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients insuffisants hépatiques, le loperamide doit être utilisé avec précaution chez ces patients du fait de la réduction de l'effet de premier passage. L'insuffisant hépatique doit faire l'objet d'une surveillance particulière concernant l'apparition des signes de toxicité du système nerveux central (SNC).

Si l'utilisation du loperamide s'avère nécessaire chez les patients souffrant d'affections inflammatoires du tube digestif incluant le côlon, elle doit être envisagée avec précaution en raison du risque de mégacôlon toxique.

Excipients

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Aspartam

L'aspartam est hydrolysé dans le tube gastro-digestif lorsqu'il est ingéré par voie orale. L'un des principaux produits de l'hydrolyse est la phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

Sorbitol

L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte.

La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par lyophilisat, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Des données non-cliniques ont indiqué que le loperamide est un substrat de la glycoprotéine P. L'administration concomitante de loperamide (dose unique de 16 mg) avec la quinidine, ou le ritonavir, qui sont des inhibiteurs de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de loperamide de 2 à 3 fois la normale. On ignore dans quelle mesure cette interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P est cliniquement significative lorsque le loperamide est utilisé aux doses recommandées.

La co-administration de loperamide (dose unique de 4 mg) et d'itraconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de loperamide de 3 à 4 fois la normale. Au cours de la même étude un inhibiteur du CYP2C8, le

gemfibrozil, a doublé les concentrations plasmatiques de lopéramide. La combinaison itraconazole et gemfibrozil a augmenté les concentrations plasmatiques maximales de lopéramide de 4 fois la normale et l'exposition plasmatique totale de 13 fois la normale. Ces augmentations n'ont pas été associées à des effets sur le système nerveux central (SNC) mesurables par des tests psychomoteurs (par ex. la somnolence subjective et le test de substitution chiffre-symbole).

L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) et de kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a donné lieu à une augmentation des concentrations plasmatiques de lopéramide de 5 fois la normale. Cette augmentation n'est pas liée à un renforcement des effets pharmacodynamiques tels que mesurés par pupillométrie.

L'administration concomitante de desmopressine orale a augmenté de 3 fois la concentration plasmatique de la desmopressine, probablement à cause du ralentissement de la motilité gastro-intestinale.

Il est attendu que les médicaments ayant les mêmes propriétés pharmacologiques peuvent potentialiser l'effet de lopéramide, et que les médicaments accélérant le transit gastro-intestinal peuvent diminuer son effet.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'est pas recommandé d'administrer ce médicament pendant la grossesse.

Les femmes enceintes ou allaitantes doivent donc être invitées à consulter leur médecin pour un traitement approprié.

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

Ce médicament provoque parfois de la fatigue, une somnolence discrète et transitoire ou des vertiges. L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de certaines machines, sur les risques éventuels attachés à l'emploi de ce médicament.

4.8. Effets indésirables

La sécurité du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée auprès de 3076 adultes et enfants âgés de plus de 12 ans qui ont participé à 31 études cliniques contrôlées et non contrôlées, lors desquelles le chlorhydrate de lopéramide a été utilisé pour le traitement de diarrhées. Parmi celles-ci, 26 études portaient sur la diarrhée aiguë (N=2755), et 5 autres sur la diarrhée chronique (N=321).

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (avec une incidence \geq 1 %) dans les essais cliniques avec le chlorhydrate de lopéramide dans la diarrhée aiguë étaient : constipation (2,7 %), flatulences (1,7 %), maux de tête (1,2 %) et nausée (1,1 %).

Lors des essais cliniques dans la diarrhée chronique, les effets indésirables les plus fréquemment signalés (avec une incidence \geq 1 %) étaient : flatulences (2,8 %), constipation (2,2 %), nausée (1,2 %) et vertiges (1,2 %).

Les effets indésirables présentés ci-dessous sont classés par système organe et par ordre de fréquence. La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : effets très fréquents (\geq 1/10), fréquents (\geq 1/100 ; $<$ 1/10), peu fréquents (\geq 1/1 000 ; $<$ 1/100), rares (\geq 1/10 000 ; $<$ 1/1 000) et très rares ($<$ 1/10000).

Fréquence des effets indésirables rapportés lors de l'utilisation du chlorhydrate de lopéramide au cours d'essais cliniques chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 12 ans

| Classes de systèmes d'organes | Indication |
|-------------------------------|------------|
|-------------------------------|------------|

| Diarrhée aiguë (N=2755) | Diarrhée chronique (N=321) | |
|---|----------------------------|--------------|
| Affections du système nerveux | | |
| Céphalées | Fréquent | Peu fréquent |
| Vertiges | Peu fréquent | Fréquent |
| Affections gastro-intestinales | | |
| Constipation, nausées, flatulences | Fréquent | Fréquent |
| Douleurs abdominales, inconfort abdominal, bouche sèche | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Douleur abdominale haute, vomissements | Peu fréquent | |
| Dyspepsie | | Peu fréquent |
| Distension abdominale | Rare | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | |
| Eruption cutanée | Peu fréquent | |

Effets indésirables issus des données post-commercialisation:

L'analyse des données de sécurité collectées depuis la commercialisation du lopéramide n'a pas identifié de profils de tolérance différents en fonction des indications (chronique ou aiguë) ou en fonction de l'âge (adultes, enfants).

Les effets indésirables identifiés depuis la commercialisation du chlorhydrate de lopéramide sont listés ci-dessous par système organe-classe et d'après la classification MedDRA :

Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, réaction anaphylactique (y compris choc anaphylactique), réaction anaphylactoïde.

Affections du système nerveux : somnolence, perte de connaissance, stupeur, diminution du niveau de conscience, hypertonie, troubles de la coordination.

Affections oculaires : myosis.

Affections gastro-intestinales : iléus (y compris iléus paralytique), mégacôlon (y compris mégacôlon toxique), glossodynie, pancréatite aiguë.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption bulleuse (y compris syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique et érythème polymorphe), œdème de Quincke, urticaire, démangeaisons.

Affections du rein et des voies urinaires : rétention urinaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

En cas de surdosage (y compris de surdosage lié à une insuffisance hépatique), une dépression du système nerveux central (diminution de la vigilance, somnolence, myosis, hypertonie, dépression respiratoire, incoordination motrice) une rétention urinaire et un iléus peuvent être observés. Les enfants peuvent être plus sensibles aux effets sur le système nerveux central.

Des effets cardiaques, tels qu'un allongement de l'intervalle QT et un élargissement du complexe QRS, des torsades de pointes, d'autres arythmies ventriculaires graves, un arrêt cardiaque et une syncope, ont été observés chez les personnes ayant ingéré des doses excessives de lopéramide (voir la rubrique 4.4). Des cas mortels ont également été signalés. Le surdosage peut révéler un syndrome de Brugada existant.

Procédure d'urgence, antidote

La naloxone peut être utilisée comme antidote. La durée d'action de la spécialité étant plus longue que celle de la naloxone (1 à 3 heures), il peut être nécessaire de renouveler l'administration de cette dernière. En conséquence, le patient doit être maintenu sous surveillance médicale pendant au moins 48 heures pour déceler toute dépression du système nerveux central.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ralentisseurs de la motricité intestinale, code ATC : A07DA03 (A : appareil digestif et métabolisme).

Antidiarrhéique analogue structurel des opiacés.

Activité antisécrétoire par augmentation du flux hydro-électrolytique de la lumière intestinale vers le pôle plasmatique de l'entérocyte et réduction du flux inverse.

Ralentissement du transit colique avec augmentation des contractions segmentaires.

Effets rapides et durables.

Respecte les caractères bactériologiques et parasitologiques des selles.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le lopéramide est peu résorbé par voie digestive. Il subit un important effet de premier passage hépatique.

Les concentrations plasmatiques sont faibles (2 ng/ml après l'administration d'environ 8 mg de lopéramide par jour).

Chez l'homme, le pic plasmatique se situe entre 2 et 4 heures.

Le lopéramide est principalement métabolisé par le foie, et sa demi-vie d'élimination est de 10 à 15 heures

Son élimination se fait essentiellement dans les fèces.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études non cliniques in vitro et in vivo avec le chlorhydrate de lopéramide n'indiquent aucun effet significatif sur l'électrophysiologie cardiaque à des concentrations correspondantes à la marge thérapeutique et pour d'importants multiples de cette marge (jusqu'à 47 fois).

Cependant, à des concentrations extrêmement élevées associées à un surdosage (voir rubrique 4.4), le lopéramide agit sur l'électrophysiologie cardiaque en inhibant les canaux potassiques (hERG) et sodiques, et provoque des arythmies.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, arôme framboise (contient notamment du sorbitol), dextran 70, aspartam (E951), phosphate disodique anhydre, gomme xanthane, polysorbate 60.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Après ouverture du sachet : conserver à l'abri de l'humidité et à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

6, 10 ou 12 lyophilisats oraux sous plaquettes (PVC/Aluminium) sur-emballées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

TEVA SANTE

100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE

92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 374 082 6 4 : 6 lyophilisats sous plaquettes (PVC/Aluminium) sur-emballées.
- 34009 374 083 2 5 : 10 lyophilisats sous plaquettes (PVC/Aluminium) sur-emballées.
- 34009 374 084 9 3 : 12 lyophilisats sous plaquettes (PVC/Aluminium) sur-emballées.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.