

Denomination du médicament

LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL 2 mg, gélule
Chlorhydrate de loperamide

Encadré

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
Vous devez toujours prendre ce médicament en suivant scrupuleusement les informations fournies dans cette notice ou par votre médecin ou votre pharmacien.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Adressez-vous à votre pharmacien pour tout conseil ou information.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien après 2 jours.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL 2 mg, gélule et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL 2 mg, gélule ?
3. Comment prendre LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL 2 mg, gélule ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL 2 mg, gélule ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL 2 mg, gélule ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-DIARRHEIQUE - code ATC : A07DA03 (A : appareil digestif et métabolisme)
Traitement de courte durée des diarrhées aiguës passagères de l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans.
Ce traitement est un complément des mesures diététiques : lire attentivement le chapitre « Avertissements et précautions ».
Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien après 2 jours.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL 2 mg, gélule ?**Ne prenez jamais LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL 2 mg, gélule :**

- si vous êtes allergique au chlorhydrate de loperamide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6,
- si du sang est présent dans vos selles et/ou en cas de fièvre importante,
- si vous êtes atteint d'une maladie chronique de l'intestin et du côlon, notamment au cours des poussées aiguës de rectocolite hémorragique (maladie inflammatoire de l'intestin avec saignements),
- si vous souffrez d'inflammation de l'intestin avec diarrhée et douleurs suite à l'utilisation d'antibiotiques (colite pseudomembraneuse),
- si vous souffrez d'une inflammation de l'intestin due à une bactérie invasive (entérocolite bactérienne),
- chez l'enfant de moins de 15 ans.

Ce médicament ne doit pas être utilisé lorsqu'un arrêt ou une diminution du transit intestinal doit être évité.
Le traitement doit être interrompu en cas d'apparition de constipation, de distension abdominale ou d'occlusion intestinale.
EN CAS DE DOUTE, VOUS DEVEZ DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL 2 mg, gélule.
Vous devez arrêter le traitement et consulter rapidement votre médecin dans les cas suivants :

- si vous ne notez pas d'amélioration au bout de 2 jours de traitement,
- en cas d'apparition de fièvre ou de vomissement pendant le traitement,
- en cas de présence de sang ou de glaires dans les selles,
- en cas de soif intense, de sensation de langue sèche. En effet, ces signes montrent un début de déshydratation, c'est-à-dire de perte importante de liquide due à la diarrhée. Votre médecin jugera alors de la nécessité de vous prescrire une réhydratation qui pourra se faire par voie orale ou par voie intraveineuse.
- si vous êtes infecté par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), arrêtez immédiatement le traitement dès les 1ers signes de distension abdominale (se traduisant par un gonflement du ventre).

En cas d'insuffisance hépatique (mauvais fonctionnement du foie), prévenez votre médecin ; une surveillance médicale étroite peut s'avérer nécessaire en cas de traitement par ce médicament.
Vous devez suivre les règles diététiques suivantes pendant le traitement :

- **vous réhydrater** par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes de liquides dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau de l'adulte est de 2 litres),
- **vous alimenter suffisamment** le temps de la diarrhée,
 - **en évitant** certains apports et particulièrement le lait, les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés, ainsi que les aliments ou boissons glacés.
 - **en privilégiant** les viandes grillées, le riz.

Ne prenez ce produit que pour l'utilisation à laquelle il est destiné (voir rubrique 1) et ne prenez jamais plus que la dose recommandée (voir rubrique 3). De graves problèmes cardiaques (les symptômes peuvent inclure un rythme cardiaque rapide ou irrégulier) ont été rapportés chez des patients qui ont pris trop de loperamide, le principe actif de LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL.

Autres médicaments et LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL 2 mg, gélule

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, notamment :

- de l'itraconazole ou du kétoconazole (utilisés pour traiter des infections dues à des champignons),
- du gemfibrozil (utilisé pour traiter un taux élevé de grasses dans le sang),
- de la desmopressine (utilisée notamment pour limiter la soif et la production d'urine chez les patients souffrant de diabète insipide).

Ce médicament contient du LOPERAMIDE . D'autres médicaments en contiennent. Ne les associez pas, afin de ne pas dépasser les doses maximales conseillées (voir Comment prendre LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL 2 mg, gélule ?).
--

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas ce médicament sans avoir demandé l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.
Ce médicament ne sera utilisé pendant la grossesse que sur les conseils de votre médecin.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez votre médecin car lui seul peut juger de la nécessité de le poursuivre.

L'allaitement n'est pas recommandé en cas de traitement par ce médicament.

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Soyez prudent. Ne pas conduire sans avoir lu la notice.

Ce médicament peut provoquer une somnolence, des sensations vertigineuses ou de la fatigue. En raison de ces risques, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL 2 mg, gélule contient du lactose.

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL 2 mg, gélule ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Posologie

RÉSERVÉ À L'ADULTE ET L'ENFANT à partir de 15 ans.

Commencez par 2 gélules en une seule prise (soit 4 mg de chlorhydrate de loperamide).

Si la diarrhée continue : après chaque selle non moulée, prenez 1 gélule supplémentaire, mais :

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

Mode d'administration

Voie orale.

Avalez les gélules à l'aide d'un verre d'eau.

Durée de traitement

La durée d'utilisation est limitée à 2 jours.

Si vous avez pris plus de LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL 2 mg, gélule que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL, demandez immédiatement conseil à un médecin ou un hôpital. Les symptômes peuvent inclure : une accélération du rythme cardiaque, un rythme cardiaque irrégulier, des changements de votre rythme cardiaque (ces symptômes peuvent avoir des conséquences potentiellement graves et engager le pronostic vital), une raideur musculaire, des mouvements non coordonnés, une somnolence, une difficulté à uriner ou une détresse respiratoire, ou encore une diminution de la vigilance, un rétrécissement de la pupille, des ballonnements ou une constipation.

Dans ce cas, il faut aller à l'hôpital où un antidote (la naltrexone) pourra vous être administré. Une surveillance hospitalière devra alors être maintenue pendant au moins 48 heures.

Les enfants réagissent plus fortement aux fortes doses de LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL que les adultes. Si un enfant en prend trop ou présente l'un des symptômes mentionnés ci-dessus, contactez immédiatement un médecin.

Si vous oubliez de prendre LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL 2 mg, gélule

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus fréquents (plus de 1 patient sur 100) sont la constipation, les flatulences, les maux de tête et les nausées.

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés avec le loperamide :

- réactions allergiques pouvant inclure des difficultés respiratoires ou pour avaler, un gonflement du visage ou des réactions cutanées (rash, urticaire, démangeaisons),
- vomissements, difficultés à digérer, sécheresse buccale, constipation sévère, douleur ou gonflement du ventre, gêne abdominale, occlusion intestinale, douleur de la langue,
- éruptions cutanées parfois sévères,
- fatigue,
- difficulté à uriner,
- sensations vertigineuses, somnolence, perte ou diminution de la conscience, stupeur, augmentation du tonus musculaire, difficulté à coordonner ses mouvements,
- rétrécissement de la pupille (myosis).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement 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

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL 2 mg, gélule ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS**Ce que contient LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL 2 mg, gélule**

- La substance active est :

Chlorhydrate de loperamide.....	2,00 mg
Quantité correspondant à loperamide base.....	1,86 mg
- Pour une gélule.
- Les autres composants sont :

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

Corps de la gélule (gris) : gélatine, oxyde de fer noir (E172), dioxyde de titane (E171)

Coque de la gélule (vert foncé) : gélatine, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune, (E172), bleu patenté V (E131), dioxyde de titane (E171).

Qu'est-ce que LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL 2 mg, gélule et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de gélule. Boîte de 6 ou 12.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

SANDOZ
49, AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

SANDOZ
49, AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

Fabricant

SALUTAS PHARMA GmbH
OTTO VON GUERICKE-ALLEE 1
39179 BARLEBEN
ALLEMAGNE
Ou
S.C. SANDOZ S.R.L.
7A LIVEZENI STREET
540472 TARGU MURES
ROUMANIE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Conseils d'éducation sanitaire :

La diarrhée entraîne une perte de liquides et de sels minéraux.

Ce médicament traite les symptômes des diarrhées aiguës de l'adulte, mais ne dispense pas d'une réhydratation, accompagnée d'une hygiène diététique.

Il est donc nécessaire de boire abondamment des boissons sucrées (jus de fruits) et des bouillons salés pour compenser ces pertes. Evitez lait, légumes verts, crudités, fruits, épices, jusqu'à disparition des diarrhées.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL 2 mg, gélule**
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de loperamide	2,00 mg
Quantité correspondant à loperamide base	1,86 mg

Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : lactose.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES**4.1. Indications thérapeutiques**

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

4.2. Posologie et mode d'administration**Posologie**

RESERVE A L'ADULTE ET L'ENFANT à partir de 15 ans.
Posologie initiale : 2 gélules, puis 1 gélule supplémentaire, à prendre après chaque selle non moulée, mais :
• ne jamais dépasser 6 gélules par jour,
• ne jamais dépasser 2 jours de traitement.

Enfant

LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 15 ans.

Subst. épés

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 loperamide doit être utilisé avec précaution chez ces patients du fait de la réduction de l'effet de premier passage (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale. La gélule doit être avalée avec un verre d'eau.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Enfant de moins de 15 ans.
- Le chlorhydrate de loperamide ne doit pas être utilisé en traitement de 1ère intention en cas de :
 - dysentérie aiguë caractérisée par la présence de sang dans les selles et par une fièvre importante,
 - poussées aiguës de rectocolite hémorragique,
 - entérocolite bactérienne due à une bactérie invasive telle que *Salmonella*, *Shigella* ou *Campylobacter*;
 - colite pseudomembraneuse associée à l'utilisation d'antibiotiques à large spectre.
- Le chlorhydrate de loperamide ne doit pas être utilisé lorsqu'une inhibition du péristaltisme doit être évitée en raison du risque de séquelles importantes incluant léés, mégacolon et coléctasie. Le traitement doit être interrompu rapidement en cas d'apparition d'une constipation, d'une distension abdominale ou d'un léés.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement de la diarrhée par le chlorhydrate de loperamide est uniquement symptomatique. Chaque fois que l'étiologie de la diarrhée peut être déterminée, un traitement spécifique doit être instauré dans la mesure du possible. Une déshydratation et une perte électrolytique peuvent survenir chez les patients souffrant de diarrhée. Dans ce cas l'administration de liquides adaptés et d'électrolytes est une mesure essentielle. Si la diarrhée persiste après 2 jours de traitement, il faudra consulter un patient d'arrêter la prise de ce médicament et de consulter un médecin. Ainsi, la conduite à tenir devra être réévaluée et la nécessité d'une réhydratation orale ou par voie intraveineuse devra être envisagée. Les patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et traités pour une diarrhée par le chlorhydrate de loperamide doivent arrêter le traitement dès les premiers signes de distension abdominale. Des cas isolés de constipation opiniâtre ont été rapportés avec un risque accru de coléctasie chez les patients infectés par le VIH ayant une colite infectieuse bactérienne et traités par le chlorhydrate de loperamide. Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients insuffisants hépatiques, le chlorhydrate de loperamide doit être utilisé avec précaution chez ces patients du fait de la réduction de l'effet de premier passage. Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez ces patients en raison d'un risque de surdosage pouvant conduire à une toxicité au niveau du système nerveux central. Le patient devra être informé de la nécessité de :

- **s'hydrater** par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes de liquides dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau de l'adulte est de 2 litres).
- **s'alimenter** le temps de la diarrhée,
 - en **évitant** certains apports et particulièrement le lait, les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés ainsi que les aliments ou boissons glacées,
 - en **préférant** les viandes grillées, le riz.

Des effets cardiaques incluant 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 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.

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.

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

L'administration concomitante de loperamide (dose unique de 4 mg) et d'itraconazole, un inhibiteur du CYP 3A4 et de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de loperamide d'un facteur 3 à 4. Dans la même étude, le gemfibrozil, un inhibiteur du CYP 2C8 a augmenté les concentrations en loperamide d'un facteur 2. L'association de l'itraconazole et du gemfibrozil a entraîné une augmentation des pics de concentrations plasmatiques de loperamide d'un facteur 4 et une augmentation de l'exposition plasmatique totale d'un facteur 13. Ces augmentations n'ont pas été associées à des effets sur le système nerveux central lors de tests psychomoteurs (somnolence subjective et Digit Symbol Substitution Test). L'administration concomitante de loperamide (dose unique de 16 mg) et de kétocozazole, un inhibiteur du CYP 3A4 et de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de loperamide d'un facteur 5. Cette augmentation n'a pas été associée à une augmentation des effets pharmacodynamiques lors de mesures par duplication. L'association avec la desmopressine orale a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de desmopressine d'un facteur 3, sans doute due au ralentissement de la motilité intestinale.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**Grossesse**

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation du loperamide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, le bénéfice thérapeutique attendu doit être évalué au regard des risques encourus et l'utilisation du loperamide ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire, particulièrement lors du 1^{er} trimestre. En cas de traitement prolongé, tenir compte de ses propriétés opiacées.

Allaitement

Bien que le passage du loperamide dans le lait maternel soit très faible, de petites quantités de loperamide peuvent être retrouvées dans le lait maternel. En conséquence, l'allaitement n'est pas recommandé lors d'un traitement par loperamide. En cas de traitement prolongé, tenir compte de ses propriétés opiacées.

Fertilité

Une diminution de la fertilité mâle et femelle a été observée chez le rat à de très fortes doses de loperamide (40 mg/kg/jour - 20 fois la dose maximale chez l'homme) (voir rubrique 5.3).

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

Ce médicament peut provoquer une somnolence, des sensations vertigineuses ou de la fatigue. En conséquence, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

La sécurité d'emploi du chlorhydrate de loperamide a été évaluée chez 3076 adultes et enfants âgés de 12 ans ou plus qui ont participé à 31 essais cliniques contrôlés et non contrôlés portant sur le traitement de la diarrhée par le chlorhydrate de loperamide. Parmi ces essais, 26 concernent le traitement de la diarrhée aiguë (N=2750) et 5 le traitement de la diarrhée chronique (N=21).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (avec une incidence ≥ 1 %) dans les essais cliniques au cours d'un traitement par le chlorhydrate de loperamide dans la diarrhée aiguë ont été la constipation (2,7 %), les flatulences (1,7 %), les maux de tête (1,2 %) et les nausées (1,1 %).

Dans les essais cliniques portant sur la diarrhée chronique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (avec une incidence ≥ 1 %) ont été les flatulences (2,8 %), la constipation (2,2 %), les nausées (1,2 %) et les sensations vertigineuses (1,2 %).

Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation du chlorhydrate de loperamide au cours des essais cliniques ou lors de l'expérience post-marketing. Les effets indésirables sont classés par système organe et fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), peu fréquent (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), rare (≥ 1/100 000 à < 1/10 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Le procédé de détermination des effets indésirables rapportés depuis la commercialisation pour le chlorhydrate de loperamide ne permet pas de différencier les indications (aiguë ou chronique) ou la population (adulte, enfant).

Classes de système d'organe	Effets indésirables			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalées ^a Sensations vertigineuses ^a	Céphalées ^b Sensations vertigineuses ^a		Somnolence, perte de conscience, stupeur, diminution du niveau de conscience, hypertension, troubles de la coordination
Affections gastro-intestinales	Constipation, nausées, flatulences	Douleurs abdominales, gêne abdominale, sécheresse buccale Douleur abdominale haute ^a , vomissements ^a Dyspepsie ^b	Distension abdominale ^a	Ikus (y compris léus paralytique), mégacolon (y compris coléctasie), glossodynie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash ^b		Eruption bulleuse (incluant syndrome de Stevens Johnson, microglose épidermique toxique et érythème multiforme), œdème de Quincke, urticaire aiguë
Affections du système immunitaire				Réaction d'hypersensibilité, réaction anaphylactique (incluant choc anaphylactique), réaction anaphylactoïde
Affections oculaires				Miosis
Affections du rein et des voies urinaires				Rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Fatigue

^a : indication diarrhée aiguë
^b : indication diarrhée chronique

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

En cas de surdosage (y compris de surdosage lié à une insuffisance hépatique), une dépression du système nerveux central (diminution de la vigilance, stupeur, somnolence, myosis, hypertension, dépression respiratoire, incoordination motrice), une rétention urinaire et un léus 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 des personnes ayant ingéré des doses excessives de chlorhydrate de loperamide (voir rubrique 4.4). Des cas d'issue fatale ont également été rapportés. Le surdosage peut révéler un syndrome de Brugada existant.

Procédure d'urgence, antidote

En cas de surdosage, l'allongement de l'intervalle QT et l'élargissement du complexe QRS doivent être surveillés par ECG. En cas de troubles du système nerveux central associés à un surdosage, la naloxone peut être utilisée comme antidote. La durée d'action du loperamide 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 écarter toute dépression du système nerveux central.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1. Propriétés pharmacodynamiques****Classe pharmacothérapeutique : ANTI-DIARRHÉIQUE, code ATC : A07DA03 (A : Appareil digestif et métabolisme)**

- Anti-diarrhéique analogue structural des opiacés,
- activité antisecretoire 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**Absorption**

Le loperamide est peu résorbé par voie digestive. Il subit un important effet de premier passage hépatique et sa biodisponibilité n'est que de 0,3 % environ.

Distribution

Les études de distribution chez le rat montrent une forte affinité pour la paroi intestinale, le loperamide se liant préférentiellement aux récepteurs de la couche musculaire longitudinale. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, est de 95 %. Les études non-cliniques ont montré que le loperamide est un substrat de la glycoprotéine P.

Métabolisme

Le loperamide est presque complètement capté par le foie, où il est métabolisé, conjugué et excrété dans la bile. La N-déméthylation oxydative est la principale voie métabolique du loperamide, et est principalement médiée par le CYP3A4 et le CYP2C8. En raison de ce très fort effet de premier passage hépatique, les concentrations plasmatiques de loperamide restent très faibles.

Élimination

La demi-vie d'élimination du loperamide chez l'homme est de 11 heures avec des variations allant de 9 à 14 heures. Son élimination se fait essentiellement dans les fèces.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicologie chronique en administrations répétées de loperamide jusqu'à 12 mois chez le chien et jusqu'à 18 mois chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effet toxique autres qu'une réduction ou une augmentation du poids corporel, et de la consommation alimentaire à des doses

Les études de toxicologie chronique en administration répétée de loperamide jusqu'à 12 mois chez le chien et jusqu'à 18 mois chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effet toxique autres qu'une réduction ou une augmentation du poids corporel et de la consommation alimentaire à des doses quadiennes allant respectivement jusqu'à 5 mg/kg/jour (8 fois la dose maximale chez l'homme) chez le chien et 40 mg/kg/jour (20 fois la dose maximale chez l'homme) chez le rat. La dose sans effet indésirable observé (NOAEL) dans ces études était de 0,3 mg/kg/jour (environ 0,5 fois la dose maximale chez l'homme) et 2,5 mg/kg/jour (environ 1,3 fois la dose maximale chez l'homme) chez le chien et le rat respectivement.

Des études non-cliniques *in vitro* et *in vivo* avec le chlorhydrate de loperamide 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 loperamide agit sur l'électrophysiologie cardiaque en inhibant les canaux potassiques (hERG) et sodiques, et provoque des arythmies.

Cancérogénicité et mutagénicité

Il n'y a pas eu de potentiel cancérogène. Les résultats des études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* montrent que le loperamide n'est pas génotoxique.

Toxicologie de la reproduction

Des études de reproduction chez le rat ont montré à de fortes doses de loperamide (40 mg/kg/jour, soit 20 fois la dose maximale chez l'homme) une toxicité maternelle, une diminution de la fertilité mâle et femelle, et une diminution de la survie fœtale. Des doses plus faibles (10 mg/kg, soit 5 fois la dose maximale chez l'homme) n'ont pas révélé d'effet toxique chez la mère ou le fœtus et n'affectent pas le développement pér et postnatal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**6.1. Liste des excipients**

Lactose monohydraté, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium.
Enveloppe de la gélule :
• Corps de la gélule (gris) : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172)
• Coiffe de la gélule (vert foncé) : gélatine, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172), bleu patenté V (E131), dioxyde de titane (E171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans sous plaquette Polypropylène/Aluminium.
18 mois sous plaquette PVC/PVDC/Aluminium.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

6 ou 12 gélules sous plaquette (Polypropylène/Aluminium ou PVC/PVDC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

SANDOZ
49, AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 377 538 0 7 : 6 gélules sous plaquette (Polypropylène/Aluminium).
- 34009 379 737 0 0 : 12 gélules sous plaquette (Polypropylène/Aluminium).
- 34009 301 922 6 9 : 12 gélules sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).

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.