

Résumé des caractéristiques du produit

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Gaslopid Rapid (Chlorhydrate de Lopéramide 2 mg Lyophilisat Oral)

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque lyophilisat oral contient :

Chlorhydrate de Lopéramide - 2 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé lyophilisé blanc à blanc cassé, rond, portant l'inscription « T » d'un côté.

4 DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

Traitement symptomatique des épisodes aigus de diarrhée associés au syndrome du côlon irritable chez les adultes âgés de 18 ans et plus après un diagnostic initial posé par un médecin.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Diarrhée aiguë :

Adultes

Deux lyophilisats oraux (4 mg) pour commencer, puis 1 lyophilisat oral (2 mg) après chaque selle molle, pas plus tôt qu'une heure avant la dose initiale. La dose habituelle est de 3 à 4 lyophilisats oraux (6 mg à 8 mg) par jour ; la dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 6 lyophilisats oraux (12 mg).

Adolescents de 12 ans et plus

Un lyophilisat oral (2 mg) pour commencer, puis 1 lyophilisat oral (2 mg) après chaque selle molle, pas plus tôt qu'une heure avant la dose initiale.

La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 4 lyophilisats oraux (8 mg).

La durée maximale du traitement sans consulter un médecin est de 2 jours.

Traitement symptomatique des épisodes aigus de diarrhée associés au syndrome du côlon irritable

Adultes de 18 ans et plus :

Deux comprimés (4 mg) au départ, suivis d'un comprimé (2 mg) après chaque selle molle, ou selon l'avis préalable de votre médecin. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 6 comprimés (12 mg).

Enfants

Ce médicament n'est pas destiné aux enfants de moins de 12 ans.

Personnes âgées :

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

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :

Bien qu'aucune donnée pharmacocinétique ne soit disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez ces patients en raison d'un métabolisme de premier passage réduit (voir rubrique 4.4).

Méthode d'administration :

Le lyophilisat oral doit être placé sur la langue, où il se dissout et peut être avalé avec la salive. Aucun apport liquide n'est nécessaire pour le lyophilisat oral.

4.3 Contre-indications

Le Chlorhydrate de Lopéramide est contre-indiqué dans les cas suivants :

- patients présentant une hypersensibilité connue au Chlorhydrate de Lopéramide ou à l'un des excipients indiqués dans la rubrique 6.1.
- enfants âgés de moins de 12 ans (ou de moins de 18 ans pour un patient présentant un SCI).
- patients atteints de dysenterie aiguë, qui se caractérise par la présence de sang dans les selles et une température corporelle élevée.
- patients présentant une colite ulcéreuse aiguë
- patients présentant une entérocolite bactérienne causée par des organismes invasifs, notamment Salmonella, Shigella et Campylobacter
- patients présentant une colite pseudomembraneuse associée à l'utilisation d'antibiotiques à large spectre

Le Chlorhydrate de Lopéramide ne doit pas être utilisé lorsqu'il faut éviter l'inhibition du péristaltisme car il existe un risque de séquelles importantes, incluant iléus, mégacôlon et mégacôlon toxique.

La prise de Chlorhydrate de Lopéramide doit être arrêtée rapidement en cas d'iléus ou de constipation ou en cas de distension abdominale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement de la diarrhée avec le Chlorhydrate de Lopéramide est uniquement symptomatique. Lorsqu'une étiologie sous-jacente peut être déterminée, un traitement spécifique doit être administré si nécessaire.

En cas de diarrhée aiguë, la priorité est de prévenir ou d'inverser la déplétion hydrique et électrolytique. Ceci est particulièrement important chez les jeunes enfants et chez les patients fragiles et âgés présentant une diarrhée aiguë. L'utilisation de Chlorhydrate de Lopéramide n'exclut pas l'administration d'un traitement de substitution liquidien et électrolytique approprié.

Étant donné qu'une diarrhée persistante peut être un indicateur de conditions potentiellement plus graves, le Chlorhydrate de Lopéramide ne doit pas être utilisé pendant des périodes prolongées tant que la cause sous-jacente de la diarrhée n'a pas été examinée.

En cas de diarrhée aiguë, si aucune amélioration clinique n'est observée dans les 48 heures, l'administration de Chlorhydrate de Lopéramide doit être interrompue et il doit être conseillé aux patients de consulter leur médecin.

Le Chlorhydrate de Lopéramide doit être arrêté dès que les excréments se solidifient ou dès qu'il n'y a plus d'excréments pendant plus de 12 heures.

Les patients atteints du SIDA et traités avec du chlorhydrate de lopéramide pour la diarrhée doivent interrompre le traitement dès les premiers signes de distension abdominale. Il y a eu des cas isolés d'obstipation avec un risque accru de mégacôlon toxique chez des patients atteints du SIDA et présentant une colite infectieuse d'origine virale ou bactérienne, traités avec du

chlorhydrate de lopéramide.

Bien qu'aucune donnée pharmacocinétique ne soit disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique, le Chlorhydrate de Lopéramide doit être utilisé avec prudence chez ces patients en raison d'un métabolisme de premier passage réduit, car cela peut entraîner un surdosage relatif conduisant à une toxicité du système nerveux central (SNC).

Des événements cardiaques incluant un allongement de l'intervalle QT et du complexe QRS et des torsades de pointes ont été rapportés en association avec un surdosage. Certains cas ont eu une issue fatale (voir rubrique 4.9). Un surdosage peut démasquer un syndrome de Brugada existant. Les patients ne doivent pas dépasser la dose recommandée et/ou la durée recommandée de traitement.

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

Ce médicament contient 1,0 mg d'aspartame dans chaque lyophilisat oral. L'aspartame est une source de phénylalanine. Il peut être dangereux si vous souffrez de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare dans laquelle la phénylalanine s'accumule parce que le corps ne peut pas l'éliminer correctement.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les données non cliniques ont démontré que le Chlorhydrate de Lopéramide est un substrat de la glycoprotéine P. L'administration concomitante de Chlorhydrate de Lopéramide (dose unique de 16 mg) et de quinidine, ou de ritonavir, qui sont tous deux des inhibiteurs de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de chlorhydrate de lopéramide de 2 à 3 fois. La pertinence clinique de cette interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P, lorsque le Chlorhydrate de Lopéramide est administré aux doses recommandées, est inconnue.

L'administration concomitante de Chlorhydrate de Lopéramide (dose unique de 4 mg) et d'itraconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de Chlorhydrate de Lopéramide de 3 à 4 fois. Dans la même étude, un inhibiteur du CYP2C8, le gemfibrozil, a augmenté le Chlorhydrate de Lopéramide d'environ 2 fois. La combinaison d'itraconazole et de gemfibrozil a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques du Chlorhydrate de Lopéramide de 4 fois et une augmentation de l'exposition plasmatique totale de 13 fois. Ces augmentations n'ont pas été associées à des effets sur le système nerveux central (SNC), tels que mesurés par des tests psychomoteurs (c.-à-d. somnolence subjective et test de substitution de symboles digitaux).

L'administration concomitante de Chlorhydrate de Lopéramide (dose unique de 16 mg) et de kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de Chlorhydrate de Lopéramide de 5 fois. Cette augmentation n'a pas été associée à une augmentation des effets pharmacodynamiques telle que mesurée par pupillométrie.

Le traitement concomitant avec de la desmopressine orale a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de desmopressine de 3 fois, probablement en raison d'une motilité gastro-intestinal plus lente.

Il est attendu que les médicaments possédant des propriétés pharmacologiques similaires puissent potentialiser l'effet du lopéramide et que les médicaments qui accélèrent le transit gastro-intestinal puissent diminuer son effet.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe une quantité limitée de données sur l'utilisation du Chlorhydrate de Lopéramide chez les femmes enceintes. Les études sur les animaux n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la reprotoxicité (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser le Chlorhydrate de Lopéramide pendant la grossesse.

Allaitement

Aucun effet sur le nouveau-né / nourrisson allaité n'est prévu car l'exposition systémique de la femme qui allaite au Lopéramide est négligeable. Le lopéramide peut être prescrit temporairement pendant l'allaitement si les mesures diététiques sont insuffisantes.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée disponible concernant les effets du Chlorhydrate de Lopéramide sur la fertilité des humains. Les résultats des études menées chez les animaux n'indiquent pas d'effet du Chlorhydrate de Lopéramide sur la fertilité aux doses

thérapeutiques.

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

Une fatigue, des étourdissements ou une somnolence peuvent se produire en cas de syndromes diarrhéiques traités par l'opéramide. Par conséquent, il est recommandé de faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Adultes et enfants ≥ 12 ans

La sécurité du Chlorhydrate de Lopéramide a été évaluée chez 2755 adultes et enfants âgés de ≥ 12 ans ayant participé à 26 essais cliniques contrôlés et non contrôlés avec le Chlorhydrate de Lopéramide utilisé pour le traitement de la diarrhée aiguë.

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (c.-à-d. incidence ≥ 1 %) dans les essais cliniques avec le Chlorhydrate de Lopéramide dans la diarrhée aiguë étaient : constipation (2,7%), flatulence (1,7%), mal de tête (1,2%) et nausées (1,1%).

Le tableau 1 présente les EI qui ont été rapportés lors de l'utilisation du Chlorhydrate de Lopéramide, que ce soit dans le cadre d'essais cliniques (diarrhée aiguë) ou de l'expérience post-commercialisation.

Les catégories de fréquence ont été déterminées à l'aide de la convention suivante : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100) ; rare (≥1/10 000 à <1/1 000) ; et très rare (<1/10 000).

Tableau 1 : Effets indésirables du médicament

Classe de système d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Troubles du système immunitaire			Réaction d'hypersensibilité ^a Réactions anaphylactiques, (notamment choc anaphylactique) ^a Réaction anaphylactoïde ^a	
Troubles du système nerveux	Mal de tête	Étourdissements Somnolence ^a	Perte de conscience ^a Stupeur ^a Altération du niveau de conscience ^a Hypertonie musculaire ^a Anomalie de la coordination ^a	
Troubles oculaires			Myosis ^a	
Troubles gastro-intestinaux	Constipation Nausées Flatulence	Douleur abdominale Gêne abdominale Sécheresse buccale Douleur à la partie supérieure de l'abdomen Vomissements Dyspepsie ^a	Iléus ^a (y compris iléus paralytique) Mégacôlon ^a (y compris mégacôlon toxique ^b) Distension abdominale Glossodynie ^c	Pancréatite aiguë

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée	Éruption bulleuse ^a (y compris syndrome de Stevens-Johnson, Nécrolyse épidermique toxique et érythème polymorphe) Œdème de Quincke ^a Urticaire ^a Prurit ^a	
Troubles rénaux et urinaires			Rétention urinaire ^a	
Troubles généraux et conditions au site d'administration			Fatigue ^a	

a : L'inclusion de ce terme est basée sur les rapports post-commercialisation du Chlorhydrate de Lopéramide. Étant donné que le processus de détermination des EI post-commercialisation ne fait pas de distinction entre les indications chroniques et aiguës ou les adultes et les enfants, la fréquence est estimée à partir de tous les essais cliniques avec le Chlorhydrate de Lopéramide (aigus et chroniques), y compris les essais chez les enfants ≤12 ans (N=3683).

b : Voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi. c : Rapporté uniquement pour le comprimé orodispersible.

Déclaration des effets indésirables suspectés

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable éventuel qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également signaler les effets indésirables en visitant le site www.strides.com/contact_DS.aspx ou en nous envoyant un courriel à drugsafety@strides.com.

4.9 Surdosage

Symptômes :

En cas de surdosage (y compris un surdosage relatif dû à un dysfonctionnement hépatique), une dépression du SNC (stupeur, anomalie de la coordination, somnolence, myosis, hypertonie musculaire et dépression respiratoire), une constipation, une rétention urinaire et un iléus peuvent se produire. Les enfants, et les patients présentant un dysfonctionnement hépatique, peuvent être plus sensibles aux effets sur le SNC.

Chez les personnes ayant ingéré des surdoses de Chlorhydrate de Lopéramide, des événements cardiaques tels qu'un allongement de l'intervalle QT et du complexe QRS, des torsades de pointes, d'autres arythmies ventriculaires graves, un arrêt cardiaque et une syncope ont été observés (voir rubrique 4.4). Des cas fatals ont également été rapportés. Un surdosage peut démasquer un syndrome de Brugada existant.

Traitement :

En cas de surdosage, une surveillance ECG à la recherche d'un allongement de l'intervalle QT doit être initiée.

En cas de symptômes liés au SNC en raison d'un surdosage, la naloxone peut être administrée comme antidote. Étant donné que la durée d'action du Chlorhydrate de Lopéramide est plus longue que celle de la naloxone (1 à 3 heures), un traitement répété par la naloxone pourrait être indiqué. Par conséquent, le patient doit être surveillé étroitement pendant au moins 48 heures afin de détecter toute dépression éventuelle du système nerveux central.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antidiarrhéiques, agents anti-inflammatoires/anti-infectieux intestinaux,

antipropulsifs Code ATC : A07DA03

Le Chlorhydrate de Lopéramide se lie au récepteur opiacé de la paroi intestinale, réduisant le péristaltisme propulsif, augmentant le temps de transit intestinal et favorisant la résorption de l'eau et des électrolytes. Le chlorhydrate de lopéramide augmente le tonus du sphincter anal, ce qui aide à réduire l'incontinence et l'urgence fécale.

Dans un essai clinique randomisé à double insu chez 56 patients souffrant de diarrhée aiguë et recevant du lopéramide, le début de l'action antidiarrhéique a été observé dans l'heure suivant l'administration d'une dose unique de 4 mg. Les comparaisons cliniques avec d'autres médicaments antidiarrhéiques ont confirmé ce début d'action exceptionnellement rapide du lopéramide.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : La majeure partie du Chlorhydrate de Lopéramide ingéré est absorbée à partir de l'intestin, mais en raison d'un important métabolisme de premier passage, la biodisponibilité systémique n'est que d'environ 0,3%.

Distribution : Les études sur la distribution chez les rats montrent une forte affinité pour la paroi intestinale avec une préférence pour la liaison aux récepteurs de la couche musculaire longitudinale. La liaison du Chlorhydrate de Lopéramide aux protéines plasmatiques est d'environ 95%, principalement à l'albumine. Les données non cliniques ont démontré que le Chlorhydrate de Lopéramide est un substrat de la glycoprotéine P.

Métabolisme : Le Chlorhydrate de Lopéramide est presque entièrement extrait par le foie, où il est principalement métabolisé, conjugué et excrété par la bile. La N-déméthylation oxydative est la principale voie métabolique du Chlorhydrate de Lopéramide, et est principalement médiée par le CYP3A4 et le CYP2C8. En raison de cet effet de premier passage très élevé, les concentrations plasmatiques du médicament inchangé restent extrêmement faibles.

Élimination : Chez l'homme, la demi-vie du Chlorhydrate de Lopéramide est d'environ 11 heures avec un intervalle de 9 à 14 heures. L'excrétion du Chlorhydrate de Lopéramide sous forme inchangée et de ses métabolites se produit principalement à travers les selles.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets précliniques n'ont été observés qu'à des expositions supérieures à l'exposition humaine maximale, ce qui suggère significativement une pertinence clinique mineure.

L'évaluation non clinique in vitro et in vivo du Chlorhydrate de Lopéramide n'indique aucun effet électrophysiologique cardiaque significatif dans sa gamme de concentrations thérapeutiquement pertinentes et à des multiples importants de cette gamme (jusqu'à 47 fois). Cependant, à des concentrations extrêmement élevées associées aux surdosages (voir rubrique 4.4), le Chlorhydrate de Lopéramide possède des actions électrophysiologiques cardiaques consistant en une inhibition des courants potassiques (hERG) et sodiques, et des arythmies.

Aucune indication d'effets mutagènes n'a été trouvée dans les études in vivo et in vitro sur le Chlorhydrate de Lopéramide et l'oxyde de chlorhydrate de lopéramide, un promédicament du Chlorhydrate de Lopéramide. Les études de cancérogénicité avec le Chlorhydrate de Lopéramide n'ont montré aucune indication de potentiel tumorigène.

Dans les études sur la reprotoxicité, aucun effet pertinent n'a été observé sur la fertilité, le développement embryofœtal et la lactation après l'administration de doses maternelles non toxiques. Aucune indication de tératogénicité n'a été observée.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- Pullulan (E1204)
- Mannitol (Pearlitol 25C) (E 421)
- Hydrogénocarbonate de sodium (E 500),
- Aspartame (E951)
- Polysorbate 80 (E433),
- Arôme de menthe poivrée (76175-51 Arôme de menthe poivrée Taste Essential TM).

Excipients à effet notoire : Aspartame (E 951) et Mannitol (E 421)

Pour plus de renseignements, se référer à la notice de renseignements destinés aux patients.

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 30°C. Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur :

Comprimé lyophilisé blanc à blanc cassé, rond, portant l'inscription « T » d'un côté.

Configuration d'emballage : 1 x 6

6.6 Précautions particulières d'élimination

Aucune exigence particulière. Tout médicament inutilisé ou déchet dérivé d'un médicament doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Pour retirer le lyophilisat oral du blister :

- soulever le bord de la feuille d'aluminium ;
- retirer entièrement la feuille d'aluminium ;
- faire basculer le lyophilisat oral ;
- retirer le lyophilisat oral du blister.

Ne pas pousser le lyophilisat oral à travers la feuille d'aluminium.

7. Nom du fabricant :

Tenshi Kaizen B.V.

Kingsfordweg 151 1043

Amsterdam Pays-Bas

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

STRIDES PHARMA SCIENCE LIMITED

Bilekahalli, Bannerghatta Road, Bangalore

560076. Inde

9. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PA22851/001/001

10. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11 mars 2022

11. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

5 mai 2022