1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IMODIUMDUO, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de lopéramide..... 2 mg
Diméticone sous forme de siméticone..... 125 mg

Pour un comprimé

Excipient(s) à effet notoire : Chaque comprimé contient moins de 0,026 mg d'alcool benzylique et moins de 4,4 mg de maltodextrine (qui contient du glucose).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé non enrobé, blanc en forme de gélule, gravé « IMO » sur une face et « 2/125 » sur l?autre face.

La ligne de séparation n?est pas destinée à casser le comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

IMODIUMDUO, comprimé est indiqué dans le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë de l?adulte et de l?adolescent de plus de 12 ans avec gêne abdominale liée à la présence de gaz : ballonnements, douleurs spasmodiques ou flatulence.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes de plus de 18 ans

Prendre d'abord 2 comprimés, puis un comprimé après chaque selle non moulée. Ne pas dépasser 4 comprimés par jour et 2 jours de traitement.

Adolescents de 12 à 18 ans

Prendre d'abord 1 comprimé, puis un comprimé après chaque selle non moulée. Ne pas dépasser 4 comprimés par jour et 2 jours de traitement.

Population pédiatrique

IMODIUMDUO est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans (voir la rubrique 4.3).

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d?insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Bien qu?il n?existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients insuffisants hépatiques, l'utilisation d?IMODIUMDUO doit se faire avec précaution chez ces patients du fait de la diminution de l'effet de premier passage hépatique (voir rubrique 4.4).

Mode d?administration

Avaler le nombre approprié de comprimés entiers avec un verre d?eau.

4.3. Contre-indications

- Enfants de moins de 12 ans ;
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l?un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Patients souffrant de dysenteries aiguës caractérisées par la présence de sang dans les selles et une fièvre importante ;
- Patients souffrant de rectocolite hémorragique aiguë ;
- Patients souffrant de colite pseudomembraneuse associée aux antibiotiques à large spectre ;
- Entérocolite bactérienne due à des bactéries invasives telles que Salmonella, Shigella et Campylobacter.

IMODIUMDUO ne doit pas être utilisé lorsqu'une inhibition du péristaltisme doit être évitée du fait du risque possible de séquelles importantes incluant iléus, mégacôlon et syndrome colectasique. En cas d'apparition de constipation, d?iléus ou de distension abdominale, l'administration de ce médicament doit être interrompue rapidement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement de la diarrhée par l?association lopéramide-siméticone est uniquement symptomatique. Si une cause sous-jacente est déterminée, un traitement spécifique devra être instauré dans la mesure du possible.

En cas de diarrhée (sévère), une perte hydroélectrolytique peut survenir. Il est important d'attirer l'attention sur une réhydratation appropriée avec apport d'électrolytes.

Si une amélioration clinique n'est pas observée dans les 48 heures, il convient d'arrêter le traitement. Les patients devront être avertis dans ce cas, qu'ils doivent consulter leur médecin.

Les patients ayant le virus du SIDA et traités pour une diarrhée par IMODIUMDUO, doivent arrêter le traitement dès les premiers signes de distension abdominale. Des cas isolés de constipation sévère avec une augmentation du risque de colectasie ont été rapportés chez les patients atteints du virus du SIDA ayant une colite infectieuse bactérienne et virale traitée par le chlorhydrate de lopéramide.

Bien qu?il n?existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients insuffisants hépatiques, l?utilisation d?IMODIUMDUO doit se faire avec précaution chez ces patients du fait de la diminution de l'effet de premier passage hépatique. Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique car il peut donner lieu à un surdosage relatif entrainant une toxicité sur le système nerveux central (SNC). Chez les patients

atteints de troubles hépatiques sévères, ce médicament ne sera utilisé que sur surveillance médicale.

Des effets cardiaques incluant un allongement de l'intervalle QT et un élargissement du complexe QRS des torsades de pointes ont été rapportés lors de surdosage. Dans certains 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.

IMODIUMDUO, comprimé contient de l?alcool benzylique qui peut provoquer des réactions allergiques. IMODIUMDUO, comprimé doit être utilisé avec précaution chez les patients atteinte d?une insuffisance rénale ou hépatique, ou chez les femmes enceintes ou allaitantes, en raison du risque d?accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

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

Ce médicament contient moins de 0,00044 mg d'alcool (éthanol) par comprimé. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Ce médicament contient de la maltodextrine qui contient du glucose. Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Des données non cliniques ont montré que le lopéramide a une affinité pour la glycoprotéine-P. L?administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) avec la quinidine ou le ritonavir qui sont tous les deux des inhibiteurs de la glycoprotéine-P, a entraîné une augmentation de 2 à 3 fois des concentrations plasmatiques de lopéramide. La conséquence clinique de cette interaction avec les inhibiteurs de la glycoprotéine-P, quand le lopéramide est donné aux doses recommandées est inconnue.

L?administration concomitante de lopéramide (dose unique de 4 mg) et l?itraconazole, un inhibiteur du cytochrome CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation de 3 à 4 fois des concentrations plasmatiques du lopéramide. Dans cette même étude, l?inhibiteur du CYP2C8, le gemfibrozil, a augmenté approximativement de 2 fois la concentration du lopéramide. L?association de l?itraconazole et du gemfibrozil a entraîné une augmentation de 4 fois la concentration plasmatique du loperamide et de 13 fois l?exposition plasmatique totale. Ces augmentations n?ont pas été associées à des effets mesurables sur le système nerveux central (SNC) lors des tests psychomoteurs (par exemple la somnolence subjective et le test de substitution chiffre-symbole (Digit Symbol Substitution Test)).

Les concentrations plasmatiques de lopéramide ont été multipliées par cinq lorsque le lopéramide (dose unique de 16 mg) a été administré de façon concomitante avec le kétoconazole, un inhibiteur du cytochrome CYP3A4 et de la glycoprotéine P. Cette augmentation n?a pas été associée à une augmentation des effets pharmacodynamiques mesurés par pupillométrie.

Les concentrations plasmatiques de la desmopressine ont été multipliées par trois lorsque la desmopressine par voie orale a été administrée de façon concomitante avec le lopéramide, vraisemblablement à cause du ralentissement de la motilité gastro-intestinale.

Les médicaments ayant des propriétés pharmacologiques similaires peuvent potentialiser l?effet du lopéramide et les médicaments accélérant le transit gastro-intestinal peuvent diminuer son effet.

La siméticone n?étant pas absorbée par le tractus gastro-intestinal, aucune interaction cliniquement significative entre la siméticone et d?autres médicaments n?est attendue.

Population pédiatrique

Des études sur les interactions ont été réalisées uniquement chez les adultes.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Bien que les études chez l'animal n'aient pas montré que le lopéramide ou la siméticone possédaient des effets tératogènes ou embryotoxiques, la sécurité d?emploi chez la femme enceinte n?a pas été établie.

IMODIUMDUO ne doit pas être administré pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre, à moins que cela ne soit cliniquement justifié.

Allaitement

De faibles quantités de lopéramide peuvent être retrouvées dans le lait maternel. En conséquence, l'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

Fertilité

Les effets sur la fertilité chez l?homme n?ont pas été évalués.

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

IMODIUMDUO n?a aucun effet ou un effet négligeable sur l?aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, la fatigue, des vertiges ou la somnolence peuvent apparaitre dans le cadre de syndromes diarrhéiques traités par le chlorhydrate de lopéramide (voir la rubrique 4.8). Par conséquent, il est conseillé d?être prudent en cas de conduite de véhicules ou d?utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

La sécurité d?emploi du lopéramide et de la siméticone a été évaluée chez 2040 patients au cours de 5 essais cliniques. Tous ces essais cliniques portaient sur le traitement de la diarrhée aigüe avec gêne abdominale liée à la présence de gaz, les patients étant traités par un comprimé à croquer à base de lopéramide et de siméticone. Quatre essais cliniques ont comparé l?association lopéramide/siméticone avec le lopéramide, la siméticone et un placebo, et un essai clinique a comparé 2 formulations de l?association lopéramide/siméticone avec un placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (avec une incidence ? 1 %) dans ces essais cliniques étaient : dysgueusie (2,6 %) et nausées (1,6 %).

La sécurité d?emploi du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée chez 2755 patients âgés de 12 ans et plus au cours de 26 essais cliniques contrôlés et non contrôlés du chlorhydrate de lopéramide dans le traitement de la diarrhée aigüe. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 1 %) dans ces essais cliniques étaient : constipation (2,7 %), flatulence (1,7 %), céphalée (1,2 %) et nausées (1,1 %).

La sécurité d?emploi du chlorhydrate de lopéramide a aussi été évaluée chez 321 patients au cours de 5 essais cliniques contrôlés et non contrôlés du chlorhydrate de lopéramide dans le traitement de la diarrhée chronique. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 1 %) dans ces essais cliniques étaient : flatulence (2,8 %), constipation (2,2 %), sensations vertigineuses (1,2 %) et nausées (1,2 %).

Population pédiatrique

La sécurité d?emploi du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée chez 607 patients âgés de 10 jours à 13 ans au cours de 13 essais cliniques contrôlés et non contrôlés du chlorhydrate de lopéramide dans le traitement de la diarrhée aigüe. Le seul effet indésirable avec une incidence ? 1 % était les vomissements.

Le tableau 1 suivant décrit les effets indésirables qui ont été rapportés lors de l'utilisation de l?association lopéramide/siméticone pendant les essais cliniques ou pendant l?expérience acquise après la commercialisation. Les effets indésirables supplémentaires qui ont été rapportés avec l?utilisation du chlorhydrate de lopéramide (un des composants de l?association lopéramide/siméticone) sont aussi décrits dans ce tableau.

Les catégories de fréquence sont basées sur les essais cliniques portant sur l?association lopéramide/siméticone et le chlorhydrate de lopéramide, et utilisent la convention suivante :

Très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100) ; rare (? 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classes de système d?organe	Effets indésirables			
	Fréquence			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence inc
Affections du système immunitaire			Réaction d?hypersensibilité[a], réaction anaphylactique (incluant le choc anaphylactique)[a], réaction anaphylactoïde[a]	
Affections du système nerveux	Céphalée[b], Dysgueusie	Somnolence[a], Sensations vertigineuses[c]	Perte de conscience[a], Diminution du niveau de la conscience[a], Stupeur[a], Hypertonie[a], Troubles de la coordination[a]	
Affections oculaires			Myosis[a]	

Classes de système d?organe	Effets indésirables			
	Fréquence			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence inc
Affections gastro-intestinales	Nausées	Douleurs abdominales, Gène abdominale[b], Douleurs abdominales hautes[b], Vomissement, Constipation, Distension abdominale[c], Dyspepsie[c], Flatulence, Sécheresse buccale	Iléus[a] (incluant l?iléus paralytique), Mégacôlon[a] (incluant le mégacôlon toxique[d])	Pancréatite aiguë
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash	Eruption bulleuse (incluant le syndrome de Stevens-Johnsons[a], nécrolyse épidermique toxique[a] et érythème multiforme[a]), Angioedeme[a], Urticaire[a], Prurit[a]	
Affections du rein et des voies urinaires			Rétention urinaire [a]	
Troubles généraux et anomalies au site d?administration		Asthénie	Fatigue[a]	

[a] : L?inclusion de ce terme est basée sur les effets indésirables post-marketing du chlorhydrate de lopéramide. Puisque le processus de recueil des effets indésirables post-commercialisation est le même pour l?indication chronique et aigue chez les adultes et les enfants, la fréquence est déterminée sur la base de l?ensemble des essais cliniques conduits sur le chlorhydrate de lopéramide incluant celles portant sur les enfants âgés de 12 ans ou moins (N = 3683).

[b] : L?inclusion de ce terme est basée sur les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques du chlorhydrate de lopéramide. La catégorie de fréquence est déterminée sur la base des essais cliniques conduits sur le chlorhydrate de lopéramide dans le traitement de la diarrhée aigüe (N = 2755).

[c] : L?inclusion de ce terme est basée sur les effets indésirables post-marketing de l?association lopéramide/siméticone. La catégorie de fréquence est déterminée sur la base des essais cliniques conduits sur l?association lopéramide/siméticone dans le traitement de la diarrhée

aigüe (N = 618). Les sensations vertigineuses et la distension abdominale ont aussi été identifiées comme effets indésirables au cours des essais cliniques avec le chlorhydrate de lopéramide.

[d] : Voir section 4.4.

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 :https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Symptômes

En cas de surdosage (y compris de surdosage lié à une insuffisance hépatique), dépression du système nerveux central (stupeur, incoordination motrice, somnolence, myosis, hypertonie musculaire, dépression respiratoire), sécheresse de la bouche, gêne abdominale, nausée et vomissement, constipation, rétention urinaire et un iléus paralytique peuvent être observés.

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 lopéramide (voir rubrique 4.4). Des cas d?issue fatale ont également été rapportés. Le surdosage peut révéler un syndrome de Brugada existant.

À l'arrêt, des cas de syndrome de sevrage médicamenteux ont été observés chez des individus abusant, faisant un mauvais usage ou faisant intentionnellement un surdosage avec des doses excessivement élevées de lopéramide.

Traitement

Si des symptômes de surdosage apparaissent, la naloxone peut être utilisée comme antidote. La durée d'action du lopéramide étant plus longue que celle de la naloxone (1 à 3 heures), il peut être nécessaire de renouveler son administration. En conséquence, le patient doit être maintenu sous étroite surveillance pendant au moins 48 heures pour déceler toute dépression éventuelle du système nerveux central.

Population pédiatrique

Les enfants peuvent être plus sensibles que les adultes aux effets sur le système nerveux central.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-diarrhéiques ralentisseurs du transit, Code ATC : A07DA53.

Mécanisme d?action

Chlorhydrate de lopéramide

Le lopéramide se lie aux récepteurs opiacés des cellules de la paroi intestinale, ralentit le péristaltisme, augmente le temps de transit intestinal et la résorption d'eau et d'électrolytes. Il ne modifie pas la flore intestinale. Le lopéramide augmente le tonus du sphincter anal.

IMODIUMDUO n'agit pas au niveau central.

Siméticone

La siméticone est un tensioactif inerte qui possède des propriétés anti-mousse pouvant ainsi potentiellement soulager les symptômes liés aux gaz associés à la diarrhée.

La siméticone est du diméticone liquide activé avec du dioxyde de silicium finement divisé pour améliorer les propriétés anti-mousse de la silicone.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le lopéramide ingéré est absorbé principalement au niveau de l?intestin. La biodisponibilité systémique n?est que de 0,3 % environ en raison d?un important effet de premier passage hépatique. La siméticone n?est pas absorbée.

Distribution

Les études de distribution chez le rat montrent une forte affinité pour la paroi intestinale, le lopéramide se liant préférentiellement aux récepteurs de la couche musculaire longitudinale.

La liaison de lopéramide aux protéines plasmatiques (principalement l?albumine) est de 95 %. Des données non cliniques ont montré que le lopéramide est un substrat de la glycoprotéine P.

Biotransformation

Le lopéramide est presque totalement extrait par le foie où il est principalement métabolisé, conjugué et excrété via la bile. La N-déméthylation oxydative est la principale voie métabolique du lopéramide, qui est principalement métabolisé par le CYP3A4 et le CYP2C8. En raison de ce très fort effet de premier passage hépatique, les concentrations plasmatiques de lopéramide restent extrêmement faibles.

Élimination

La demi-vie d?élimination du lopéramide chez l?homme est de 11 heures avec des variations allant de 9 à 14 heures. Le lopéramide sous forme inchangée et ses métabolites sont principalement excrétés dans les fèces.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité aiguë et chronique du lopéramide ne montrent aucune toxicité spécifique. Les résultats des études in vivo et in vitro montrent que le lopéramide n'est pas génotoxique. Dans les études de reproduction, de très fortes doses de lopéramide (40 mg/kg/jour - 20 fois la dose maximale chez l'homme, en fonction de la surface corporelle) diminuent la fertilité et la survie f?tale, en relation avec une toxicité maternelle chez le rat. Des doses plus faibles sont sans effet sur la santé maternelle ou f?tale et n'affectent pas le développement péri et postnatal.

Des études non cliniques in vitro et in vivo avec le chlorhydrate de lopéramide n?indique 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.

La siméticone appartient à la classe des polydiméthylsilicones linéaires qui sont largement utilisés en médecine et dans d'autres domaines depuis de nombreuses années et qui sont considérés comme biologiquement inertes et dépourvus de toxicité. Ils n'ont pas fait l'objet d'études de toxicité animales spécifiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydrogénophosphate de calcium, cellulose microcristalline, acésulfame potassique, arôme artificiel de vanille (contenant : propylèneglycol, maltodextrine, éthanol et alcool benzylique), carboxyméthylamidon sodique (type A) et acide stéarique.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés sous plaquettes thermoformées soit :

- Plaquette thermoformée composée d?un film ACLAR/PVC, d?un adhésif et d?un film d?aluminium.

- Plaquette thermoformée composée d?un film ACLAR/PVC, d?un adhésif et d?un film de papier/PET/aluminium.

Plaquettes thermoformées de 2, 4, 5 ou 6 comprimés dans des boîtes de 6, 8, 10, 12, 15, 16, 18 ou 20 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d?élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE FRANCE

43, RUE CAMILLE DESMOULINS

92130 ISSY-LES-MOULINEAUX

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

- 34009 378 819 3 7 : 6 comprimés sous plaquettes thermoformées (ACLAR/PVC/Aluminium)

- 34009 378 820 1 9 : 8 comprimés sous plaquettes thermoformées (ACLAR/PVC/Aluminium)

- 34009 378 821 8 7 : 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (ACLAR/PVC/Aluminium)

- 34009 378 822 4 8 : 12 comprimés sous plaquettes thermoformées (ACLAR/PVC/Aluminium)

- 34009 378 823 0 9 : 15 comprimés sous plaquettes thermoformées (ACLAR/PVC/Aluminium)

- 34009 378 824 7 7 : 16 comprimés sous plaquettes thermoformées (ACLAR/PVC/Aluminium)

- 34009 378 825 3 8 : 18 comprimés sous plaquettes thermoformées (ACLAR/PVC/Aluminium)

- 34009 378 827 6 7 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (ACLAR/PVC/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.