

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

DIARZIL 2 mg/125 mg comprimé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 2 mg de chlorhydrate de lopéramide et 125 mg de siméticone.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.
Comprimé blanc allongé et muni d'une barrette de sécabilité.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

DIARZIL, 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, consistant en des ballonnements, des crampes ou des flatulences.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adulte 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

DIARZIL ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 12 ans (voir rubrique 4.3).

Utilisation chez les sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est requis chez le sujet âgé.

Insuffisants rénaux

Aucun ajustement posologique n'est requis en cas d'insuffisance rénale.

Insuffisants hépatiques

Bien qu'on ne dispose pas de données pharmacocinétiques relatives aux patients souffrant d'insuffisance hépatique, DIARZIL doit être utilisé avec prudence chez ces patients du fait de la diminution du métabolisme de premier passage (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Avaler le nombre correct de comprimés entiers avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

- Enfants de moins de 12 ans ;
- Hypersensibilité au chlorhydrate de lopéramide, à la siméticone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- Patients atteints de dysenterie aiguë, laquelle se caractérise par la présence de sang dans les selles et par une forte fièvre ;
- Patients présentant une colite ulcéreuse aiguë ;
- Patients souffrant de colite pseudomembraneuse associée à l'administration d'antibiotiques à large spectre ;
- Patients atteints d'une entérocolite bactérienne provoquée par des organismes invasifs, y compris *Salmonella*, *Shigella* et *Campylobacter*.

DIARZIL ne peut pas être utilisé lorsqu'une inhibition du péristaltisme doit être évitée en raison du risque possible de séquelles significatives telles qu'un iléus, un mégacôlon et un mégacôlon toxique. En cas de constipation, d'iléus ou de distension abdominale, le traitement doit être immédiatement arrêté.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement de la diarrhée par l'association de lopéramide-siméticone est uniquement symptomatique. Dans tous les cas où une étiologie sous-jacente peut-être déterminée, un traitement spécifique doit être administré si approprié.

En cas de diarrhée (sévère), une perte hydro-électrolytique peut se produire. Il importe dans ce cas de veiller à une réhydratation appropriée avec apport d'électrolytes.

Si aucune amélioration clinique n'est observée dans les 48 heures, l'administration de DIARZIL doit être arrêtée et l'on conseillera aux patients de consulter leur médecin.

Les patients atteints du sida et traités par DIARZIL en raison de diarrhée doivent arrêter le traitement aux premiers signes de distension abdominale. Il y a eu des rapports isolés de constipation avec un risque accru de mégacôlon toxique chez des malades du sida traités par le chlorhydrate de lopéramide pour une colite infectieuse due aussi bien à des agents pathogènes viraux que bactériens.

Bien qu'on ne dispose pas de données pharmacocinétiques relatives aux patients souffrant d'insuffisance hépatique, DIARZIL doit être utilisé avec prudence chez ces patients du fait de la diminution du métabolisme de premier passage. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique, car il peut donner lieu à un surdosage relatif entraînant une toxicité pour le système nerveux central (SNC). Chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique sévère, DIARZIL doit être utilisé sous surveillance médicale.

Des effets cardiaques incluant un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont été rapportés lors d'un surdosage. Dans certains cas l'évolution a été fatale (voir rubrique 4.9). Les patients ne doivent pas dépasser la dose et/ou la durée de traitement recommandées.

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

Des données non cliniques ont indiqué que le lopéramide est un substrat pour la glycoprotéine P.

L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) avec la quinidine ou le ritonavir, lesquels sont tous deux des inhibiteurs de la glycoprotéine P, a donné lieu à des concentrations plasmatiques de lopéramide 2 à 3 fois plus élevées. On ignore dans quelle mesure cette interaction pharmacocinétique avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P est cliniquement significative lorsque le lopéramide est utilisé aux doses recommandées.

L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 4 mg) et d'itraconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a donné lieu à des concentrations plasmatiques de lopéramide 3 à 4 fois plus élevées. Dans la même étude, un inhibiteur du CYP2C8, le gemfibrozil, a plus ou moins multiplié par deux les taux de lopéramide. L'association d'itraconazole et de gemfibrozil a entraîné des taux plasmatiques maximaux de lopéramide 4 fois plus élevées et une exposition plasmatique totale 13 fois plus élevée. Ces augmentations n'ont pas été associées à des effets mesurables sur le SNC, telles que mesures par des tests psychomoteurs (par ex. la somnolence subjective et le test de substitution des codes [DSST – *Digit Substitution Test*]).

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 des concentrations plasmatiques de lopéramide 5 fois plus élevées. Cette augmentation n'est pas liée à un renforcement des effets pharmacodynamiques tels que mesures par pupillométrie.

Un traitement concomitant par la desmopressine orale a multiplié par 3 les concentrations plasmatiques de desmopressine, probablement à cause du ralentissement de la motilité gastro-intestinale.

On s'attend à ce que les médicaments dotés de propriétés pharmacologiques similaires puissent potentialiser l'effet de lopéramide, et que les médicaments accélérant le transit gastro-intestinal puissent diminuer son effet.

Comme la siméticone n'est pas absorbée par le tractus gastro-intestinal, aucune interaction pertinente entre la siméticone et d'autres médicaments n'est attendue.

Population pédiatrique

Des études d'interaction n'ont été réalisées que chez des adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité pendant la grossesse n'a pas été établie, bien que des études sur des animaux de laboratoire n'aient pas indiqué que le lopéramide ou la siméticone possède des propriétés tératogènes ou embryotoxiques. DIARZIL ne doit pas être administré pendant la grossesse, surtout 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 humain. Par conséquent, DIARZIL n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

Fertilité

L'effet sur la fertilité humaine n'a pas été évalué

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

DIARZIL n'a aucun effet ou n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, de la fatigue, une sensation vertigineuse et de la somnolence peuvent se produire dans le contexte de syndromes diarrhéiques traités par du chlorhydrate de lopéramide (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il est conseillé de faire preuve de prudence en cas de conduite d'un véhicule ou d'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

La sécurité de l'association lopéramide-siméticone a été évaluée auprès de 2040 patients qui ont participé à 5 essais cliniques. Les patients inclus dans tous ces essais présentaient une diarrhée aiguë avec gêne abdominale due à la présence de gaz et étaient traités par un comprimé à croquer de lopéramide-siméticone. Quatre essais ont comparé l'association siméticone-lopéramide au lopéramide, à la siméticone et à un placebo et un essai a comparé deux formulations du lopéramide-siméticone avec placebo.

Les réactions indésirables signalées le plus souvent (avec une incidence ≥ 1 %) dans des essais cliniques (avec % incidence) ont été la dysgueusie (2,6 %) et la nausée (1,6 %).

La sécurité du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée auprès de 2755 enfants âgés de ≥ 12 ans ayant participé à 26 essais cliniques contrôlés et non contrôlés, du chlorhydrate de lopéramide a été utilisé pour le traitement de la diarrhée aiguë. Les effets indésirables signalés le plus fréquemment (≥ 1 %) dans ces essais cliniques étaient : constipation (2,7 %), flatulence (1,7 %), céphalées (1,2 %) et nausées (1,2 %).

La sécurité du chlorhydrate de lopéramide a aussi été évaluée auprès de 321 patients qui ont participé à 5 études cliniques contrôlés et non contrôlés du chlorhydrate de lopéramide utilisé pour le traitement de la diarrhée chronique. Les effets indésirables signalés le plus fréquemment (≥ 1 %) dans ces essais étaient : flatulence (2,8 %), constipation (2,2 %), sensations vertigineuses (1,2 %) et nausées (1,2 %).

Population pédiatrique

La sécurité du chlorhydrate de lopéramide a également été évaluée auprès de 607 patients âgés de 10 jours à 13 ans ayant participé à 13 essais cliniques contrôlés et non contrôlés du chlorhydrate de lopéramide utilisé pour le traitement de la diarrhée aiguë. Les seuls effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des patients traités par le chlorhydrate de lopéramide étaient des vomissements.

Le tableau 1 montre les effets indésirables signalés lors de l'utilisation de l'association lopéramide-siméticone pendant les essais cliniques ou lors de l'expérience acquise après la commercialisation. Autres effets indésirables signalés lors de l'utilisation du chlorhydrate de lopéramide (une des composantes de l'association lopéramide-siméticone) sont également indiqués dans le tableau.

Les catégories de fréquence sont basées sur les données des essais cliniques portant sur le lopéramide-siméticone et le chlorhydrate de lopéramide, et font usage de la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $<1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ à $<1/1.000$) ; très rare ($<1/10.000$).

Tableau 1 : Effets indésirables associés au médicament

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables		
	Fréquence		
	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire			Réaction d'hypersensibilité ^a , réaction anaphylactique (y compris choc anaphylactique) ^a , réaction anaphylactoïde ^a .
Affections du système nerveux	Céphalée ^b , dysgueusie	Somnolence ^a , sensation vertigineuse ^c	Perte de conscience ^a , diminution du niveau de conscience ^a , stupeur ^a , hypertonie ^a , troubles de la coordination ^a
Affections oculaires			Myosis ^a
Affections gastro-intestinales	Nausées	Douleur abdominale, gêne abdominale ^b , douleur abdominale haute ^b , vomissement,	Ileus ^a (y compris iléus paralytique), mégacôlon ^a (y compris mégacôlon toxique ^d).

		constipation, distension abdominale ^c , dyspepsie ^c , flatulence, bouche sèche	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée	Eruption bulbeuse (y compris syndrome de Stevens Johnson ^a , nécrolyse épidermique toxique ^a en érythème polymorphe ^a), angio-oedème ^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 repose sur des expériences acquises après la commercialisation avec du chlorhydrate de lopéramide. Vu que le processus de détermination des effets indésirables signalés pendant l'expérience acquise après la commercialisation n'a révélé aucune différence entre les indications chroniques et aiguës ou entre les adultes et les enfants, la fréquence est estimée à partir de tous les essais cliniques combinés avec du chlorhydrate de lopéramide, y compris des essais menés chez des enfants ≤ 12 ans (N = 3683).

^b L'inclusion de ce terme repose sur les effets indésirables signalés dans les essais cliniques avec du chlorhydrate de lopéramide. La catégorie de fréquence est attribuée sur la base des essais cliniques avec le chlorhydrate de lopéramide dans la diarrhée aiguë (N = 2755).

^c L'inclusion de ce terme repose sur l'expérience post-commercialisation avec le lopéramide + siméticone. La catégorie de fréquence est attribuée sur la base des essais cliniques avec le lopéramide + siméticone dans la diarrhée aiguë (N = 618). Sensation vertigineuse et une distension abdominale ont également été identifiées comme des effets indésirables dans des essais cliniques avec le chlorhydrate de lopéramide.

^d Voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

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.

4.9 Surdosage

Symptômes

En cas de surdosage (y compris de surdosage relatif lié à une insuffisance hépatique), il peut se produire une dépression du système nerveux central (stupeur, coordination anormale, somnolence, myosis, hypertonie musculaire, dépression respiratoire), une sécheresse de la bouche, une gêne abdominale, des nausées et vomissements, de la constipation, une rétention urinaire et un iléus paralytique.

Des effets cardiaques, tels qu'un allongement de l'intervalle QT, 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.

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 l'administration de naloxone. 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antidiarrhéiques inhibiteurs de la motilité intestinale.

Code ATC: A07D A53.

Mécanisme d'action

Chlorhydrate de lopéramide

Le lopéramide se lie aux récepteurs aux opiacés dans la paroi intestinale, ce qui ralentit le péristaltisme, augmente le temps de transit intestinal et la résorption hydroélectrolytique.

Le lopéramide ne modifie pas la flore intestinale physiologique. Il augmente le tonus du sphincter anal. DIARZIL n'exerce pas d'action centrale.

Siméticone

La siméticone est un agent tensioactif inerte qui possède des propriétés antimousse qui peuvent potentiellement soulager les symptômes liés au gaz associé à la diarrhée.

La siméticone est de la diméticone liquide activée avec du dioxyde de silicium finalement divisé pour améliorer les propriétés antimousse de la silicone.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : La majeure partie du lopéramide ingéré est absorbée dans l'intestin, mais en raison d'un métabolisme de premier passage important, la biodisponibilité systémique n'est que d'environ 0,3 %. Le composant siméticone de lopéramide-siméticone n'est pas absorbé.

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. Le lopéramide se lie aux protéines plasmatiques (principalement à l'albumine) à un taux de 95 %. Des données non cliniques ont indiqué que le lopéramide est un substrat pour la glycoprotéine-P.

Biotransformation : Le lopéramide est pratiquement complètement extrait par le foie où il est principalement métabolisé, conjugué et excrété via la bile. La N-déméthylation oxydative est la voie métabolique principale de lopéramide, qui est principalement métabolisé par le CYP3A4 et CYP2C8. En raison de l'effet de premier passage très élevé, les concentrations plasmatiques du médicament inchangé restent extrêmement faibles.

Elimination : La demi-vie du lopéramide chez l'homme est d'environ 11 heures avec des variations allant de 9 à 14 heures. L'excrétion du lopéramide inchangé et des métabolites se fait principalement par les fèces.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité aiguë et chronique sur le lopéramide ont mis en évidence l'absence de toxicité spécifique. Les résultats des études *in vivo* et *in vitro* montrent que le lopéramide n'est pas génotoxique. Dans des études de reproduction menées chez des rats, de très fortes doses de lopéramide (40 mg/kg/jour – 20 fois la concentration maximale en cas d'usage humain, en fonction de la surface

corporelle) ont perturbé la fertilité et la survie fœtale en association avec une toxicité maternelle. Des doses plus faibles sont restées sans effet sur la santé maternelle ou fœtale et n'ont pas affecté le développement péri- et postnatal.

Des 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 potassique (hERG) et sodiques, et provoque des arythmies.

La siméticone appartient à la classe des polydiméthylsilicones linéaires. Comme ces composés sont depuis longtemps largement utilisés en médecine et dans d'autres domaines et qu'ils sont considérés comme biologiquement inertes et dépourvus de toxicité, ils n'ont pas fait l'objet d'études de toxicité animales spécifiques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Les autres composants sont: phosphate de calcium tribasique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

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 en dessous de 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PVC-PVDC/aluminium de 12 comprimés contenus dans une boîte en carton.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. DISPENSATION

Vente sans ordonnance
Liste II

Vente sur ordonnance

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

Exphar s.a.

Zoning Industriel de Nivelles Sud, Zone II

Avenue Thomas Edison 105 - 1402 Thines BELGIQUE
Tel : +32 (0)67 68 84 05
Fax : +32 (0)67 68 84 19

9. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

Gracure Pharmaceuticals Ltd.,
E-1105, Industrial Area, Phase-III,
Bhiwadi, Dist. Alwar (Raj.),
INDE
Phone +91.11.259.207.48
Fax +91.11.259.207.47

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2019