



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 JUILLET 2020

Iopéramide oxyde monohydrate
ARESTAL 1 mg, comprimé

Arrêt du remboursement suite à un arrêt de commercialisation

► L'essentiel

Avis favorable à l'arrêt du remboursement de la spécialité ARESTAL 1 mg comprimé dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de radiation de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité ARESTAL 1 mg comprimé dans l'indication « traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte », suite à un arrêt de commercialisation.

02 ALTERNATIVES RESTANT DISPONIBLES ET PRISES EN CHARGE

Il existe des alternatives restant remboursables, notamment :

▸ Les alternatives comparables (même classe)

Spécialités contenant du chlorhydrate de lopéramide (IMODIUM) ainsi que les génériques restant remboursables (lopéramide).

▸ Les alternatives remboursables à même visée thérapeutique

- Spécialités contenant du racécadotril (TIORFAN).
- Spécialité contenant de la diosmectite (SMECTA).

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission rend un avis favorable à la radiation de la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 8 juillet 2020
Présentations concernées	<u>ARESTAL 1 mg, comprimé</u> plaquette(s) thermoformée(s) polyamide PVC-aluminium de 20 comprimé(s) (CIP : 34009 339 817 3 0)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 21 novembre 1995
Code ATC	A07DA05

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

1^{er} juillet 2015**ARESTAL 1 mg, comprimé**

B/20 (CIP : 34 009 339 817 3 0)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

DCI	Lopéramide
Code ATC (2013)	A07DA03 (Ralentisseur de la motricité intestinale)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	21 novembre 1995 (procédure nationale) ; Rectificatifs et teneur Les modifications apportées au RCP depuis octobre 2009 concernent les parties 4.2 (Posologie et mode d'administration) ; 4.3 (Contre-indications) ; 4.4 (Mises en garde et précautions particulières d'emploi) ; 4.7 (Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines) ; 4.8 (Effets indésirables) ; 5.1 (Propriétés pharmacodynamiques) ; 5.3 (Données de sécurité préclinique) et 7. (Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché). <i>Les détails de ces modifications sont présentés en Annexe 1</i>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classement ATC	A Voies digestives et métabolisme A07 Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux A07D Ralentisseurs de la motricité intestinale A07DA Ralentisseurs de la motricité intestinale A07DA03 Lopéramide

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 18 avril 2010 (JO du 5 mars 2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 16/12/2009, la Commission a considéré que le SMR d'ARESTAL restait modéré dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte.
Le traitement ne dispense pas de mesures diététiques et d'une réhydratation si elle est nécessaire. L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

03.3 Contre-indications

- « Hypersensibilité au Lopéramide ou à l'un des constituants.
- En cas de poussées aiguës de rectocolites hémorragiques.
- **En cas de diarrhée hémorragique et/ou de fièvre importante.**
- **Chez les patients souffrant d'entérocolite bactérienne due à une bactérie invasive telle que *Salmonella*, *Shigella* ou *Campylobacter*. »**

04 ANALYSES DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1er juin 2009 au 31 mai 2014). Ce rapport a conclu à l'absence de signal de nature à modifier le rapport bénéfice/risque de cette spécialité.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (Annexe 1).

A noter que les deux contre-indications suivantes ont été ajoutées dans le RCP :

- « En cas de diarrhée hémorragique et/ou de fièvre importante »
- « Chez les patients souffrant d'entérocolite bactérienne due à une bactérie invasive telle que *Salmonella*, *Shigella* ou *Campylobacter*. »

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), ARESTAL 1 mg a fait l'objet de 608 069 prescriptions (valeur extrapolée).

ARESTAL est majoritairement prescrit dans les gastro-entérites et colites d'origine infectieuse, (76,05% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la diarrhée aiguë chez l'adulte et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte¹.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 16/12/2009, la place d'ARESTAL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 16/12/2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Les diarrhées aiguës chez l'adulte peuvent entraîner une déshydratation suite aux pertes hydroélectrolytiques. Dans les cas peu sévères qui sont les plus fréquents, la diarrhée entraîne une dégradation temporaire de la qualité de vie. Le risque de déshydratation est majoré chez les personnes âgées.

► ARESTAL entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique de la diarrhée aiguë sans fièvre élevée ni caractère hémorragique (non invasive) chez l'adulte.

► Le rapport efficacité/effet indésirables du lopéramide reste moyen.

► ARESTAL est un traitement d'appoint. La base du traitement de la diarrhée aiguë à étiologie non invasive chez l'adulte repose à la fois sur la prophylaxie (ou correction) de la déshydratation et les mesures diététiques.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ARESTAL reste modéré dans les indications de l'AMM.

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30%**

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹World Gastroenterology Organisation (WGO). World Gastroenterology Organisation global guidelines: acute diarrhea in adults and children: a global perspective. Milwaukee (WI): World Gastroenterology Organisation (WGO); 2012 Feb. 24 p.

Annexe 1. Historique des modifications d'AMM intervenues depuis le 29/05/2002

RCP en vigueur – Octobre 2009 (RECTIFICATIF D'AMM du 22/11/2002)	RECTIFICATIF D'AMM du 19/05/2011
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT	
ARESTAL 1 mg, comprimé	Inchangé
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	
Oxyde de lopéramide monohydraté 1,04 mg Quantité correspondant à oxyde de lopéramide anhydre 1,00 mg Pour un comprimé de 100,00 mg Excipient à effet notoire : lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	Inchangé
3. FORME PHARMACEUTIQUE	
Comprimé.	Inchangé
4. DONNEES CLINIQUES	
4.1 Indications thérapeutiques	
Traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte. Le traitement ne dispense pas de mesures diététiques et d'une réhydratation si elle est nécessaire. L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient.	Inchangé
4.2 Posologie et mode d'administration	

<p>Voie orale.</p> <p>Réservé à l'adulte.</p> <p>La posologie initiale est de 2 comprimés.</p> <p>Après chaque selle non moulée, un comprimé supplémentaire sera administré, sans dépasser 8 comprimés par 24 heures.</p>	<p>Voie orale.</p> <p>Réservé à l'adulte.</p> <p>La posologie initiale est de 2 comprimés.</p> <p>Après chaque selle non moulée, un comprimé supplémentaire sera administré, sans dépasser 8 comprimés par 24 heures.</p> <p><u>Sujets âgés</u></p> <p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.</p> <p><u>Insuffisance rénale</u></p> <p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.</p> <p><u>Insuffisance hépatique</u></p> <p>Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients insuffisants hépatiques, le lopéramide doit être utilisé avec précaution chez ces patients du fait de la réduction de l'effet de premier passage (voir rubrique 4.4).</p>
4.3 Contre-indications	
<p>Hypersensibilité à l'un des constituants.</p> <p>Poussées aiguës de rectocolites hémorragiques (risques de colectasie).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au lopéramide ou à l'un des constituants. • En cas de poussées aiguës de rectocolites hémorragiques. • En cas de diarrhée hémorragique et/ou de fièvre importante. • Chez les patients souffrant d'entérocolite bactérienne due à une bactérie invasive telle que <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i> ou <i>Campylobacter</i>.
4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi	
<p><u>Mises en garde</u></p> <p>Si au bout de 2 jours de traitement la diarrhée persiste, la conduite à tenir devra être réévaluée et la nécessité d'une réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse devra être envisagée.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le lopéramide ne doit pas être utilisé comme traitement de première intention dans les dysenteries aiguës avec présence de sang dans les selles et fièvre importante. - Le Lopéramide ne doit pas être utilisé en cas de diarrhées survenant au cours d'un traitement antibiotique à large spectre. En effet, on doit craindre alors une colite pseudomembraneuse avec toxi-infection. Dans ce cas, tout traitement entraînant une stase fécale doit être évité. 	<p><u>Mises en garde</u></p> <p>Si au bout de 2 jours de traitement la diarrhée persiste, la conduite à tenir devra être réévaluée et la nécessité d'une réhydratation orale ou par voie intraveineuse devra être envisagée.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>Le lopéramide ne doit pas être utilisé en cas de diarrhées survenant au cours d'un traitement antibiotique à large spectre. En effet, on doit craindre alors une colite pseudomembraneuse avec toxi-infection. Dans ce cas, tout traitement entraînant une stase fécale doit être évité.</p> <p>En règle générale, le lopéramide ne doit pas être utilisé lorsqu'une inhibition du péristaltisme doit être évitée et son administration doit être interrompue en</p>

<ul style="list-style-type: none"> - En règle générale, le loperamide ne doit pas être utilisé lorsqu'une inhibition du péristaltisme doit être évitée et son administration doit être interrompue en cas d'apparition de constipation, de distension abdominale. - L'insuffisant hépatique doit faire l'objet d'une surveillance particulière du fait de l'important effet de 1^{er} passage. - Le patient devra être informé de la nécessité de : <ul style="list-style-type: none"> • <u>se réhydrater</u> 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), • <u>s'alimenter</u> le temps de la diarrhée, <ul style="list-style-type: none"> ○ en excluant certains apports et particulièrement les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés, ainsi que les aliments ou boissons glacées, ○ en privilégiant les viandes grillées, le riz. 	<p>cas d'apparition de constipation, de distension abdominale du fait du risque de séquelles importantes incluant iléus, mégacôlon ou syndrome colectasique.</p> <p>L'insuffisant hépatique doit faire l'objet d'une surveillance particulière du fait de l'important effet de 1^{er} passage.</p> <p>Le patient devra être informé de la nécessité de :</p> <p><u>se réhydrater</u> 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),</p> <p><u>s'alimenter</u> le temps de la diarrhée,</p> <p>en excluant certains apports et particulièrement les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés, ainsi que les aliments ou boissons glacées,</p> <p>en privilégiant les viandes grillées, le riz.</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p>
---	---

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

<p>Sans objet</p>	<p>Inchangé</p>
-------------------	-----------------

4.6 Grossesse et allaitement	
<p><u>Grossesse</u></p> <p>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 lopéramide 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.</p> <p>En conséquence, l'utilisation du lopéramide ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.</p> <p>En cas de traitement prolongé, tenir compte de ses propriétés opiacées pouvant en particulier retentir sur les fonctions digestives du nouveau-né.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Le passage du lopéramide dans le lait maternel est très faible ; en conséquence, l'allaitement est possible en cas de traitement ponctuel par ce médicament.</p> <p>En cas de traitement prolongé, tenir compte de ses propriétés opiacées.</p>	<p>Inchangé</p>
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	
<p>Ce médicament provoque parfois une somnolence discrète et transitoire, ou des vertiges.</p> <p>L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de certaines machines, sur les risques éventuels attachés à l'emploi de ce médicament.</p>	<p>Ce médicament provoque parfois une somnolence discrète et transitoire, des vertiges ou de la fatigue.</p> <p>L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de certaines machines, sur les risques éventuels attachés à l'emploi de ce médicament.</p>
4.8 Effets indésirables	
<p>Constipation et/ou distension abdominale, associées dans de très rares cas à un iléus dont le risque peut être majoré dans le cas où les conditions de prescription n'ont pas été respectées (cf. Posologie, durée de traitement et contre-indications).</p> <p>Douleurs abdominales, ballonnement, nausées, vomissements, sécheresse buccale.</p>	<p><u>Données issues des études cliniques :</u></p> <p>L'utilisation de l'oxyde de lopéramide a été évaluée chez 1776 patients ayant des diarrhées aiguës.</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'utilisation de ce médicament dans les études cliniques sont la constipation (1.8%) et les céphalées (2%).</p>

Réactions d'hypersensibilité (y compris rash cutané).

Asthénie, somnolence, vertiges.

Rares cas de rétention urinaire.

Expérience post marketing

L'oxyde de lopéramide est la prodrogue du lopéramide. L'oxyde de lopéramide est transformé en lopéramide par la flore intestinale. Ainsi, les effets indésirables considérés comme significatifs pour le chlorhydrate de lopéramide sont inclus dans cette section car il est théoriquement attendu que les deux principes actifs aient le même profil de tolérance même en l'absence de notifications rapportées pour l'oxyde de lopéramide.

Les effets indésirables sont classés par système organe et fréquence en utilisant la convention suivante :

Très fréquents : >1/10

Fréquents : >1/100, <1/10

Peu fréquents : >1/1000, <1/100

Rares : >1/10000, <1/1000

Très rares : <1/10000

Aucune fréquence n'est indiquée lorsque celle-ci n'a pu être estimée sur la base des données disponibles.

Affections de la peau et des tissus sous cutanés :

Rash, urticaire, prurit.

Affections du système immunitaire :

Réactions allergiques et dans certains cas, réactions d'hypersensibilité sévère incluant œdème de Quincke, choc anaphylactique et réactions anaphylactoïdes.

Affections gastro-intestinales :

Fréquents : nausées, constipation, crampes abdominales.

Douleur abdominale, iléus, distension abdominale, vomissement, mégacôlon incluant le syndrome colectasique, flatulence, dyspepsie, sécheresse buccale.

Affections du rein et des voies urinaires :

Rétention urinaire.

Affections du système nerveux central :

Très rares : somnolence, vertige, perte de connaissance et diminution du

niveau de conscience.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Asthénie.

4.9 Surdosage

Symptômes :

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

Procédure d'urgence, antidote :

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

Inchangé

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

ANTI-DIARRHEIQUE

(A : appareil digestif et métabolisme)

- Antidiarrhéique analogue structurel des opiacés.
- Activité antisécrétoire par augmentation du flux hydro-électrolytique de la lumière intestinale vers le pôle plasmatisque 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.

ANTI-DIARRHEIQUE, code ATC : A07 DA 03

(A : appareil digestif et métabolisme)

- Antidiarrhéique analogue structurel des opiacés.
- Activité antisécrétoire par augmentation du flux hydro-électrolytique de la lumière intestinale vers le pôle plasmatisque 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	
<p>L'oxyde de lopéramide est une prodrogue de lopéramide.</p> <p>Après administration d'oxyde de lopéramide, la biodisponibilité relative du lopéramide est égale à la moitié de celle que l'on obtient après administration d'une même quantité de lopéramide.</p> <p>L'absorption de l'oxyde de lopéramide est inférieure à 20 % ; son pic plasmatique est atteint en 0,5 à 1 heure et sa demi-vie est de 1 heure. Le pic plasmatique de lopéramide est atteint en 5 à 8 heures et sa demi-vie est de plus de 20 heures. Son élimination se fait essentiellement dans les fèces.</p>	Inchangé.
5.3. Données de sécurité préclinique	
Sans objet.	<p>Les études de toxicité aiguë et chronique du lopéramide ne montrent aucune toxicité spécifique. Les résultats des études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> montrent que le lopéramide n'est pas génotoxique. Dans les études de reproduction, de très fortes doses de lopéramide (40 mg/kg/jour – 240 fois la dose maximale chez l'homme) diminuent la fertilité et la survie fœtale, en relation avec une toxicité maternelle chez le rat.</p> <p>Des doses plus faibles sont sans effet sur la santé maternelle ou fœtale et n'affectent pas le développement péri et postnatal.</p>
6.1. Liste des excipients	
Lactose monohydraté, amidon de maïs, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, amidon de pomme de terre pré-gélatinisé, polyvidone K90, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, polysorbate 20.	Inchangé
6.2. Incompatibilités	
Sans objet.	Inchangé
6.3. Durée de conservation	
3 ans.	Inchangé

6.4. Précautions particulières de conservation	
A conserver à une température ne dépassant pas + 30°C.	Inchangé
6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur	
10 comprimés sous plaquette thermoformées (Aluminium/PVC/Polyamide). 12 comprimés sous plaquette thermoformées (Aluminium/PVC/Polyamide). 18 comprimés sous plaquette thermoformées (Aluminium/PVC/Polyamide). 20 comprimés sous plaquette thermoformées (Aluminium/PVC/Polyamide).	Inchangé
6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation	
Pas d'exigences particulières.	Inchangé
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	
JANSSEN-CILAG SA 1, RUE CAMILLE DESMOULINS TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9	JANSSEN-CILAG 1, RUE CAMILLE DESMOULINS TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9
8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	
340 014.8 : 10 comprimés sous plaquette thermoformées (Aluminium/PVC/Polyamide). 340 015.4 : 12 comprimés sous plaquette thermoformées (Aluminium/PVC/Polyamide). 340 016.0 : 18 comprimés sous plaquette thermoformées (Aluminium/PVC/Polyamide). 339 817.3 : 20 comprimés sous plaquette thermoformées (Aluminium/PVC/Polyamide).	Inchangé
9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION	

21 novembre 1995 / 21 novembre 2005.	
10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE	
	19 mai 2011.
11. DOSIMETRIE	
Sans objet.	Inchangé
12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES	
Sans objet.	Inchangé
CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE	
Liste II.	Inchangé



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 décembre 2009

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 18 avril 2005 (JO du 3 novembre 2005)

ARESTAL 1 mg, comprimé
B/20 (CIP : 339 817.3)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Oxyde de lopéramide monohydraté
Liste II

Code ATC : A07DA05

Date de l'AMM : 21/11/1995

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indication thérapeutique :

« Traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte.

Le traitement ne dispense pas de mesures diététiques et d'une réhydratation si elle est nécessaire.

L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient. »

Posologie : cf. R.C.P.

Données de prescription :

Cette spécialité est trop peu prescrite pour figurer dans les panels de prescription dont on dispose.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée.

Les données acquises de la science sur la pathologie concernée et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par cette spécialité reste modéré dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 35%

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 mai 2005

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 18 avril 2000 (JO du 21 mai 2000)

ARESTAL 1 mg comprimé (Boîte de 20)
(CIP : 339 817.3)

Laboratoires JANSSEN-CILAG

loperamide (oxyde de)

Liste II

Date de l'AMM et de ses rectificatifs :

AMM : 21/11/1995

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Oxyde de lopéramide

1.2. Indication

Traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte.

Le traitement ne dispense pas de mesures diététiques et d'une réhydratation si elle est nécessaire.

L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient

1.3. Posologie

Voie orale.

Réservé à l'adulte

La posologie initiale est de 2 comprimés

Après chaque selle non moulée, un comprimé supplémentaire sera administrée, sans dépasser 8 comprimés par 24 heures.

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la commission du 6 novembre 1996

Par rapport à la spécialité IMODIUM, ARESTAL présente un avantage potentiel en terme de tolérance, ce qui présente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV).

Par rapport à la spécialité TIORFAN, ARESTAL ne présente pas d'amélioration du service médical rendu.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication thérapeutique et posologies de l'AMM.

Avis de la commission du 19 janvier 2000 (renouvellement d'inscription)

Réévaluation du service médical rendu

La commission est dans l'attente de la réévaluation du service médical rendu des spécialités de la classe.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Avis de la commission du 22 mars 2002 (réévaluation du SMR)

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est modéré.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2004)

A : voies digestives et métabolisme
A07 : antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux
A07D : ralentisseurs de la motricité intestinale
A07DA : ralentisseurs de la motricité intestinale
A07DA05 : Lopéramide oxyde

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison

- chlorhydrate de diphenoxylate et sulfate d'atropine DIARSED, comprimé enrobé
- chlorhydrate de lopéramide (ALTOCEL) 2 mg, gélule
- chlorhydrate de lopéramide DIARETYL 2 mg, gélule
- chlorhydrate de lopéramide DYSENTEC 2 mg, gélule
- chlorhydrate de lopéramide DYSPAGON 2 mg, gélule
- chlorhydrate de lopéramide ERCESTOP 2 mg, gélule
- chlorhydrate de lopéramide IMODIUM 0,2 mg/ml ENFANTS, solution buvable
- chlorhydrate de lopéramide IMODIUM 2 mg, gélule et ses génériques
- chlorhydrate de lopéramide IMOSSEL 2 mg, comprimé
- chlorhydrate de lopéramide IMOSSEL 2 mg, gélule
- chlorhydrate de lopéramide et siméticone IMOSSELDUO, comprimé à croquer
- chlorhydrate de lopéramide IMOSSELLINGUAL 2 mg, lyophilisat oral
- chlorhydrate de lopéramide INDIARAL 2 mg, gélule
- chlorhydrate de lopéramide NABUTIL 2 mg, gélule
- chlorhydrate de lopéramide PERACEL, gélule
- ELIXIR PAREGORIQUE GIFRER A 50 POUR CENT, solution buvable, flacon
- ELIXIR PAREGORIQUE LIPHA 50 POUR CENT, solution buvable, flacon

3.2.2 - Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement

IMODIUM 2 mg, gélules

Le plus économique en coût de traitement

ANTIDIAR 2 mg, gélules

Le dernier inscrit

LOPERAMIDE IVAX 2 mg, gélules (JO du 23/02/05)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont tous les médicaments anti-diarrhéiques.

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune nouvelle donnée n'a été déposée.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon le panel IMS dorema (cumul printemps 2004), la répartition des prescriptions de ARESTAL 1 mg selon les indications est :

- maladies intestinales infectieuses : 87,5 %
- maladies transmissibles : 3,4 %
- autres maladies de l'intestin : 2,7 %
- entérites et colites non infectieuses : 1,8 %

La durée moyenne de prescription est de 7,2 jours.

La posologie quotidienne moyenne est de 2,3 gélules.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

La diarrhée ne présente pas habituellement de caractère de gravité.

ARESTAL 1 mg entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Cette spécialité est un médicament d'appoint.

Il existe d'autres moyens thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité est modéré.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif de la prise en charge thérapeutique est de lutter contre la déshydratation, plus particulièrement chez les sujets à risque.

La réhydratation par voie orale à l'aide de solutions contenant des électrolytes et du glucose constitue la base de la prise en charge des diarrhées. Dans les cas de déshydratations sévères on utilise la voie intra-veineuse. Le maintien de l'alimentation est essentiel, surtout chez les nourrissons et les jeunes enfants.

6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

6.3.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

6.3.2 Taux de remboursement : 35 %

AVIS DE LA COMMISSION

19 janvier 2000

Examen de la spécialité inscrite pour une durée de trois ans
par arrêté du 10 avril 1997 (J.O. du 18 avril 1997)

ARESTAL 1 mg. comprimé
Boite de 20

Lab. JANSSEN-CILAG

Lopéramide

Liste II

Date de l'AMM : 21 novembre 1995

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux
assurés sociaux.

I - CARACTERISTIQUES ACTUELLES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif

Oxyde de loperamide monohydraté dosé à 1 mg

Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte.

Le traitement ne dispense pas de mesures diététiques et d'une réhydratation si elle est nécessaire.

L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient.

Posologie

Voie orale. Réservé à l'adulte.

La posologie initiale est de 2 comprimés.

Après chaque selle non moulée, un comprimé supplémentaire sera administré, sans dépasser 8 comprimés par 24 heures.

II - RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la commission du 6 novembre 1996

L'oxyde de loperamide, prodrogue du loperamide, entraînerait une plus faible absorption du principe actif, ce qui permettrait une action du loperamide plus au niveau de la muqueuse que de la musculature digestive.

Après administration d'oxyde de loperamide, la biodisponibilité relative du loperamide est égale à la moitié de celle que l'on obtient après administration d'une même quantité de loperamide.

Par rapport à la spécialité IMODIUM, ARESTAL présente un avantage potentiel en terme de tolérance, ce qui présente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV). Par rapport à la spécialité TIORFAN, ARESTAL ne présente pas d'amélioration du service médical rendu.

III - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

A	Voies digestives et métabolisme
07	Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux
D	Ralentisseurs de la motricité intestinale
A	Ralentisseurs de la motricité intestinale
05	Lopéramide oxyde

Classement dans la nomenclature ACP

A	Appareil digestif et métabolisme
AG	Gastro-entérologie
C2	Diarrhée
P3	Autres antidiarrhéiques
P3-3 :	Divers

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence et, le cas échéant, produits à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

• Médicaments de comparaison de la classe Pharmaco-thérapeutique

Ce sont toutes les spécialités à base de lopéramide dosé à 2 mg

ALTOCEL 2 mg Gé, gélule
ANTIDIAR 2 mg Gé, gélule
IMODIUM 2 mg, gélule
LOPERAMIDE BAYER 2 mg, gélule
LOPERAMIDE BIOGARAN 2 mg, gélule
LOPERAMIDE EG 2 mg, gélule
LOPERAMIDE G.GAM 2 mg, gélule
LOPERAMIDE GIFRER 2 mg, gélule
LOPERAMIDE GNR 2 mg, gélule
LOPERAMIDE MERCK 2 mg, gélule
LOPERAMIDE RATIOPHARM 2 mg, comprimé pelliculé
LOPERAMIDE RPG 2 mg, gélule
LOPERIUM 2 mg Gé, gélule

• Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont tous les médicaments antidiarrhéiques, notamment les ralentisseurs du transit et antisécrétoires.

Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison au titre de l'article 8163-18 du Code de la Sécurité Sociale, et notamment

- le premier en nombre de journées de traitement
IMODIUM 2 mg, gélule

- le plus économique en coût de traitement médicamenteux
ANTIDIAR 2 mg Gé, gélule

- le dernier inscrit
ANTIDIAR 2 mg Gé, gélule

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques 1998
Journal Officiel

IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Conditions réelles d'utilisation

ARESTAL 1 mg est prescrit dans le cadre de maladies intestinales infectieuses (81,6 %), essentiellement des diarrhées et gastro-entérites présumées infectieuses (Panel IMS-Doréma printemps 99).

La durée moyenne de prescription est de 8,1 jours, à la posologie moyenne de 2,4 comprimés par jour.

Réévaluation du service médical rendu

La Commission est dans l'attente de la réévaluation du service médical rendu des spécialités de la classe.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Le conditionnement en boîte de 20 comprimé est adapté aux posologies de l'AMM et à la durée du traitement.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION
Réunion n° 7 du 23 octobre 1996

Réunion n° 8 du 6 novembre 1996

ARESTAL 1 mg, comprimé sous plaquette thermoformée B/20
Lab. JANSSEN CILAG S.A.
lopéramide (oxyde monohydraté)
Liste II

Date de l'AMM: 21 novembre 1995

Caractéristiques de la demande : sécurité sociale et collectivités.

I. - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif

Cette spécialité a pour principe actif l'oxyde de lopéramide monohydraté.

Originalité

Le principe actif est une prodrogue du lopéramide. Le lopéramide est actuellement exploité dans plusieurs spécialités.

Propriétés pharmacodynamiques

Il s'agit d'un antidiarrhéique analogue structurel des opiacés qui a les propriétés suivantes :

- activité antisécrétoire par augmentation du flux hydro-électrolytique de la lumière intestinale vers le pôle plasmatique de l'entérocyte et réduction du flux inverse ;
- ralentissement du transit colique avec augmentation des contractions segmentaires ;
- effets rapides et durables ;
- respect des caractères bactériologiques et parasitologiques des selles.

Pharmacocinétique

L'oxyde de lopéramide, prodrogue du lopéramide, entraînerait une plus faible absorption du principe actif, ce qui permettrait une action du lopéramide plus au niveau de la muqueuse que de la musculature digestive. Après administration d'oxyde de lopéramide, la biodisponibilité relative du lopéramide est égale à la moitié de celle que l'on obtient après administration d'une même quantité de lopéramide.

Indication thérapeutique

Traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte.

Posologie

La posologie initiale est de 2 comprimés. Après chaque selle non moulée, 1 comprimé supplémentaire sera administré, sans dépasser 8 comprimés par 24 heures.

II. - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

A : Voies digestives et métabolisme
07 : Antidiarrhéiques, antiinflammatoires et antiinfectieux
D : Ralentisseurs de la motricité intestinale
A : Ralentisseurs de la motricité intestinale
03 : Lopéramide

Classement dans la nomenclature ACP

A : Appareil digestif et métabolisme
C2 : Diarrhée
PI : Antiseptiques intestinaux et antibiotiques
P1-4 : Divers

Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Les médicaments à même visée thérapeutique sont représentés par tous les antidiarrhéiques ralentisseurs du transit et antisécréteur intestinal.

***Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence
dans le cadre des classements effectués ci-dessus***

Spécialités à base de loperamide

- IMODIUM ;
- LOPERAMIDE RPG;
- ALTOCEL.

Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison dans la classe pharmaco-thérapeutique de référence et notamment :

- le premier en nombre de journées de traitement: IMODIUM gélules;
- le produit le plus économique en coût de traitement médicamenteux : ALTOCEL gélules B/20 ;
- le dernier produit inscrit: LOPERAMIDE RPG gélules B/20.

Source: LIBRA.

III. - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Dans les essais cliniques réalisés, l'efficacité et la tolérance de la spécialité ARESTAL ont été comparées notamment au loperamide (IMODIUM) et à l'acétorphan (TIORFAN).

Les essais cliniques ont regroupé environ 2 800 patients.

Dans l'essai comparatif par rapport au loperamide, les critères d'efficacité principaux étaient les délais de première amélioration de la diarrhée et de disparition complète de la diarrhée.

Les études cliniques menées contre loperamide n'ont pas montré de différence significative entre ARESTAL et LOPERAMIDE pour une dose environ moitié moindre de principe actif. Le pourcentage d'effets indésirables est comparable dans les deux groupes avec une moindre fréquence des périodes de pseudo-constipation en faveur d'ARESTAL.

Dans l'étude comparative par rapport à l'acétorphan (TIORFAN), les critères d'évaluation principaux étaient les suivants :

- pourcentages cumulés de patients guéris à la 24, 48, et 96e heures;
- délais de guérison calculés en heures;
- nombre de comprimés consommés;
- nombre de selles non moulées émises.

Globalement, les résultats en termes d'efficacité sur les critères principaux de jugement et en termes de tolérance sont similaires dans les deux groupes.

Service médical rendu

La diarrhée aiguë est une pathologie fréquente (2,5 millions de patients âgés de plus de 15 ans consultant par an) sans caractère habituel de gravité.

Cette pathologie ne présente pas habituellement de caractère de gravité.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

De nombreuses alternatives thérapeutiques sont commercialisées.

Dans le cadre des anti-diarrhéiques ralentisseurs du transit, ARESTAL a sa place dans la stratégie thérapeutique de cette pathologie.

Amélioration du service médical rendu

Par rapport à la spécialité IMODIUM, ARESTAL présente un avantage potentiel en terme de tolérance, ce qui représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV).

Par rapport à la spécialité TIORFAN, ARESTAL ne présente pas d'amélioration du service médical rendu.

Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication thérapeutique et posologies de l'AMM.

Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 35 %.