

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tammex Akut 2 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține clorhidrat de loperamidă 2 mg

Excipient cu efect cunoscut: lactoză anhidră (119,1 mg)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsule din gelatină, mărimea 4, cu capul capsulei de culoare verde și corpul de culoare gri, inscripționate cu cerneală neagră pe cap cu "C" și pe corp cu "24", umplute cu pulbere de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al diareei acute la adulți și copii cu vârsta peste 12 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și copii cu vârsta peste 12 ani

Doza inițială recomandată este de 2 capsule (4 mg), urmate de o capsulă (2 mg) după fiecare scaun diareic. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 6 capsule (12 mg).

Dacă nu se observă nicio ameliorare în decurs de 2 zile de la începerea tratamentului, trebuie efectuate investigații suplimentare pentru a descoperi cauza diareei.

Copii

Administrarea de Tammex Akut este contraindicată la copiii sub 12 ani (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Nu este necesară o ajustare a dozelor la vârstnici.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară o ajustare a dozelor pentru pacienții cu funcție renală afectată.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Cu toate că nu sunt disponibile date farmacocinetice la pacienții cu insuficiență hepatică, Tammex Akut trebuie administrat cu precauție la acești pacienți, datorită metabolizării reduse la primul pasaj hepatic (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tammex Akut nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 12 ani.

Tammex Akut nu trebuie utilizat ca terapie primară în următoarele cazuri:

- la pacienții cu dizenterie acută, caracterizată prin scaune cu sânge și febră mare,
- la pacienții cu colită ulceroasă acută,
- la pacienții cu enterocolită bacteriană (cauzată de *Shigella*, *Salmonella* sau *Campylobacter*),
- la pacienții cu colită pseudomembranoasă asociată cu administrarea antibioticelor cu spectru larg.

Tammex Akut nu trebuie administrat în cazul în care trebuie evitată inhibarea peristaltismului, datorită posibilului risc de complicații semnificative, incluzând: ileus, megacolon și megacolon toxic.

Administrarea Tammex Akut trebuie întreruptă prompt dacă apar: ileus, constipație sau distensie abdominală.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul diareei cu Tammex Akut este numai simptomatic. Ori de câte ori poate fi determinată etiologia de bază, trebuie administrat tratamentul specific, dacă este adecvat. La pacienții cu diaree, în special la copii și vârstnici, deshidratarea și depleția electrolitică pot apărea. În acest caz, administrarea de lichide și refacerea echilibrului electrolitic sunt esențiale.

Dacă în cazul unei diaree acute nu se observă nicio ameliorare în decurs de 48 de ore, administrarea de Tammex Akut trebuie întreruptă și pacientul trebuie să se adreseze medicului.

În cazul pacienților cu SIDA tratați cu Tammex Akut pentru diaree, tratamentul trebuie întrerupt la apariția primelor semne de distensie abdominală. La pacienții cu SIDA și colită de etiologie infecțioasă sau virală cărora li s-a administrat clorhidrat de loperamidă s-au raportat cazuri izolate de constipație și risc crescut de megacolon toxic.

Tammex Akut trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică deoarece poate apărea o supradozare relativă ce produce toxicitate la nivelul sistemului nervos central (SNC).

Deoarece medicamentul este metabolizat în cea mai mare parte și metaboliții sau medicamentul nemetabolizat sunt excretați în fecale, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu tulburări renale.

Au fost raportate evenimente cardiace, inclusiv prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor, în asociere cu supradozajul. Unele cazuri s-au soldat cu deces (vezi pct. 4.9). Supradozajul poate scoate în evidență existența sindromului Brugada. Pacienții nu trebuie să depășească doza și/sau durata recomandată a tratamentului.

Au fost documentate cazuri de utilizare abuzivă sau greșită a loperamidei, ca substituție pentru opioide, în rândul persoanelor cu dependență de opioide. Conform rapoartelor spontane ale evenimentelor adverse și

literaturii de specialitate, au fost raportate cazuri de abuz de loperamidă. În cazul administrării loperamidei în doze mari, întreruperea bruscă a tratamentului cu loperamidă poate determina simptome de sevraj.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 de mg) per capsulă; adică este practic "fără sodiu".

Tammex Akut conține lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament deoarece conține lactoză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Date non-clinice au arătat că loperamida este un substrat pentru glicoproteina P. Administrarea concomitentă de loperamidă (doză unică de 16 mg) cu chinidină sau ritonavir, ambele inhibitoare de glicoproteină-P, a avut ca rezultat o creștere de 2–3 ori a concentrației plasmatice de loperamidă. Este necunoscută importanța clinică a acestei interacțiuni când loperamida este administrată la dozele recomandate.

Administrarea concomitentă de loperamidă (o doză unică de 4 mg) și itraconazol (un inhibitor CYP3A4 și al glicoproteinei P) a dus la o creștere de 3-4 ori a concentrației plasmatice de loperamidă. În același studiu, asocierea cu gemfibrozil (un inhibitor CYP2C8), a dus la o creștere de aproximativ două ori a concentrației plasmatice de loperamidă.

Nivelul concentrației plasmatice maxime a loperamidei a crescut de 4 ori la asocierea itraconazolului cu gemfibrozilul, iar expunerea plasmatică totală a fost de 13 ori mai mare. Aceste creșteri nu au fost asociate cu manifestări la nivelul sistemului nervos central (SNC), așa cum arată testele psihomotorii (adică somnolența subiectivă și testul Digit Symbol Substitution Test).

Administrarea concomitentă de loperamidă (o doză unică de 16 mg) și ketoconazol, un inhibitor al CYP3A4 și glicoproteinei P, a dus la creșterea de 5 ori a concentrațiilor plasmatice ale loperamidei. Această creștere nu a fost asociată cu amplificarea efectelor farmacodinamice, măsurate prin pupilometrie.

Administrarea concomitentă de loperamidă cu desmopresină (administrată oral) – determină o creștere de 3 ori a concentrației plasmatice de loperamidă probabil datorită scăderii motilității gastro-intestinale.

Medicamentele cu proprietăți farmacologice similare pot amplifica acțiunea loperamidei, iar cele care accelerează tranzitul gastro-intestinal îi pot reduce efectul.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date clinice asupra teratogenității sau embriotoxicității loperamidei, totuși administrarea loperamidei în sarcină, în special în primul trimestru, nu este recomandată, doar dacă beneficiile depășesc clar riscurile.

Alăptarea

Loperamida se excretă în laptele matern în cantități mici, de aceea nu este recomandată administrarea de Tammex Akut în perioada în care se alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pot apărea oboseală, vertij sau somnolență în cazul în care diareea este tratată cu Tammex Akut. Astfel este recomandată prudența la conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Adulți și copii cu vârsta peste 12 ani

Siguranța utilizării loperamidei a fost evaluată în 31 de studii clinice controlate și necontrolate la care au participat 3076 de pacienți (adulți și copii peste 12 ani) cu diaree.

26 de studii au fost realizate cu pacienți cu diaree acută (n=2755) și 5 studii au fost realizate cu pacienți cu diaree cronică (n=321).

Cele mai frecvente reacții adverse raportate ($\geq 1\%$ din subiecți) la pacienții cu diaree acută au fost: constipație (2,7%), flatulență (1,7%), cefalee (1,2%) și greață (1,1%).

Cele mai frecvente reacții adverse raportate ($\geq 1\%$ din subiecți) la pacienții cu diaree cronică au fost: flatulență (2,8%), constipație (2,2%), greață (1,2%) și amețeală (1,2%).

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse raportate fie în studiile clinice sau în experiența de după punerea pe piață.

Reacțiile adverse sunt ordonate după frecvență, respectând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), inclusiv cazuri individuale.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Indicații		
	Diaree acută (n=2755)	Diaree cronică (n=321)	Diaree acută + diaree cronică + experiență de după punere pe piață
Tulburări ale sistemului imunitar Reacții de hipersensibilizare ^a , reacții anafilactice (inclusiv șoc anafilactic), reacții anafilactoide ^a			Rare
Tulburări ale sistemului nervos Dureri de cap Amețeală Somnolență Pierderea cunoștinței ^a , stupoare ^a , reducerea nivelului de conștiență ^a , hipertonie ^a , tulburări de coordonare ^a	Frecvente Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente Frecvente	Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Rare
Tulburări de vedere Mioză			Rare
Tulburări gastro-intestinale Constipație,	Frecvente	Frecvente	Frecvente

greață, flatulență, Dureri abdominale, disconfort abdominal, uscăciunea gurii, Dureri abdominale superioare, vărsături, Dispepsie, Ileus ^a (inclusiv ileus paralitic), <i>megacolon</i> ^a (inclusiv <i>megacolon</i> ^b toxic), glosodinie ^{a,c} , Distensie abdominală	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Rare	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Rare Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Erupecie cutanată tranzitorie, Erupecie buloasă ^a , (inclusiv sindrom <i>Stevens-Johnson</i> , necroliză epidermică toxică și eritem polimorf), angioedem ^a , urticarie ^a și prurit ^a .	Mai puțin frecvente		Mai puțin frecvente Rare
Tulburări renale și ale căilor urinare Retenție urinară ^a			Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Oboseală ^a			Rare

a: reacțiile adverse provocate de medicament provin din rapoartele primite după punerea pe piață. Nu s-a realizat diferențiere între pacienții cu diaree acută sau cronică, frecvența fiind estimată din totalul studiilor clinice, inclusiv studiile la copii ≤ 12 ani. (N=3683).

b: vezi punctul 4.4

c: reacții întâlnite doar la pacienții cărora le-au fost administrate comprimate orodispersabile de Tammex Akut.

Populație pediatrică

Siguranța clorhidratului de loperamidă a fost evaluată cu ajutorul a 607 pacienți (cu vârsta cuprinsă între 10 zile și 13 ani) care au participat la 13 studii controlate și necontrolate pentru tratamentul diareei acute. Reacțiile adverse provocate de medicament precum și frecvența lor au fost aceleași ca și la adulți și copiii cu vârsta peste 12 ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro.
[Website: www.anm.ro](http://www.anm.ro)

4.9 Supradozaj

Simptome

În caz de supradozaj (inclusiv supradozaj relativ datorită unei disfuncții hepatice) pot apărea scăderea activității sistemului nervos central (stupoare, somnolență, mioză, tulburări de coordonare, hipertonie musculară și deprimare respiratorie), retenție de urină și ileus.

Copiii și pacienții cu afecțiuni hepatice pot fi mult mai sensibili la efectele asupra SNC.

La persoanele care au ingerat doze de clorhidrat de loperamidă mai mari decât cele recomandate au fost observate evenimente cardiace, cum ar fi prelungirea intervalului QT, torsada vârfurilor, alte aritmii ventriculare grave, stop cardiac și sincopă (vezi pct. 4.4). De asemenea, au fost raportate cazuri letale. Supradozajul poate scoate în evidență existența sindromului Brugada.

Tratament

La apariția simptomelor de supradozare, se administrează ca antidot naloxonă injectabil. Având în vedere că durata efectului medicamentului Tammex Akut este mai mare (1-3 ore) decât cea a naloxonei, poate fi necesară administrarea repetată a antidotului. Pacientul trebuie monitorizat cel puțin 48 ore pentru a observa apariția depresiei SNC.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antipropulsive, codul ATC: A07DA03.

Loperamida acționează prin legarea la receptorii opioizi din peretele intestinal, inhibând eliberarea de acetilcolină și prostaglandină. Prin acest mecanism diminuează peristaltica propulsivă și crește timpul de tranzit intestinal. Loperamida crește tonusul sfîcterului anal, diminuând astfel incontinența și urgența de defecare.

Datorită mării afinități pentru receptorii din peretele intestinal și metabolizării sale intense la primul pasaj hepatic, loperamida ajunge în circulația sistemică în cantități foarte mici.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Loperamida se absoarbe în procent mare la nivelul intestinului, totuși, mare parte este metabolizată în ficat prin conjugare și se excretă în bilă.

Timpul de înjumătățire plasmatică la om este de aproximativ 11 ore (poate varia între 9 și 14 ore). Studiile de distribuție a medicamentului efectuate la șobolan arată o mare afinitate pentru peretele intestinului, cu o predilecție de legare de receptori din stratul muscular longitudinal. Eliminarea se produce în principal prin N-demetilare oxidativă, care este calea metabolică principală a loperamidei. Eliminarea loperamidei se produce în principal prin fecale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii privind toxicitatea loperamidei efectuate până la 12 luni la câine și până la 18 luni la șobolan nu au arătat niciun efect toxic în afara unei reduceri oarecare în câștigul de greutate corporală și ingestia de hrană la doze zilnice de până la 5 mg/kg și zi (de 30 de ori nivelul maxim utilizat la om – *Maximum Human Use Level* (MHUL)) și respectiv 40 mg/kg și zi (de 240 de ori MHUL). Nivelurile la care nu apare niciun efect toxic (*No Toxic Effect Levels* (NTEL)) în aceste studii au fost de 1,25 mg/kg și zi (de 8 ori MHUL) și 10 mg/kg și zi (de 60 de ori MHUL) la câine și, respectiv, la șobolan. Rezultatele studiilor făcute *in vitro* și *in vivo* au indicat faptul că loperamida nu este genotoxică. În studii de reproducere, doze foarte mari de loperamidă (40 mg/kg și zi – de 240 de ori MHUL) au afectat fertilitatea și supraviețuirea fătului în asociație cu toxicitatea pentru mamă la șobolan. Doze mai reduse nu au avut efecte asupra sănătății materne sau fetale și nu au afectat dezvoltarea peri- și post-natală.

Evaluarea non-clinică *in vitro* și *in vivo* a loperamidei nu indică efecte electrofiziologice cardiace semnificative în intervalul de concentrații plasmatiche relevante din punct de vedere terapeutic și nici în cazul multiplicării semnificative a acestui interval (de până la 47 de ori). Totuși, la concentrațiile plasmatiche extrem de mari, asociate supradozajului (vezi pct. 4.4), loperamida are efecte asupra electrofiziologiei cardiace, constând în inhibarea curenților de potasiu (hERG) și de sodiu și în aritmii.

Efectele preclinice au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea umană maximă, indicând prin aceasta o relevanță redusă pentru utilizarea clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză anhidră,
Amidon de porumb,
Talc,
Stearat de magneziu,
Polisorbat 80,
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Învelișul capsulei:

Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E 172)
Indigo carmin (E 132)
Eritrozină (E 127)
Oxid negru de fer (E 172)
Gelatina
Lauril sulfat de sodiu
Apă purificată

Cerneala de imprimare de pe capsulă

Shellac
Oxid negru de fier (E 172)
Hidroxid de potasiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 1 blister din PVC/Al a câte 10 capsule.

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Farmaceutica Biochem International S.R.L.

Str. Clucerului, nr. 46, parter, Camera 3, Modul 5, București,

Sector 1, 011366, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12083/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizării: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024