

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Loperamid Slavia 2 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține clorhidrat de loperamidă 2 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 37,5 mg, p-hidroxi benzoat de metil (E 218), p-hidroxi benzoat de propil (E 216).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsule gelatinoase tari, nr. 4, cu capac de culoare verde-opac și corp de culoare crem opac, conținând o pulbere granulară de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al diareei acute și acutizări ale diareei cronice la adulți și la adolescenți cu vârsta peste 12 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Diaree acută

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Doza inițială recomandată este de 4 mg clorhidrat de loperamidă (2 capsule Loperamid Slavia) administrate oral, urmate de 2 mg clorhidrat de loperamidă (o capsulă Loperamid Slavia) după fiecare scaun diareic.

Diaree cronică

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Doza inițială recomandată este de 4 mg clorhidrat de loperamidă pe zi (2 capsule Loperamid Slavia) pentru adulți și 2 mg clorhidrat de loperamidă pe zi (1 capsulă Loperamid Slavia) pentru adolescenți. Această doză inițială trebuie ajustată până sunt obținute 1-2 scaune solide pe zi. Acest lucru este de obicei realizat cu o doză de întreținere de 1-6 capsule (2 mg-12 mg clorhidrat de loperamidă) pe zi.

Doza maximă pentru diaree acută și cronică este de 8 capsule (16 mg) pe zi pentru adulți, la adolescenți trebuie să se raporteze la greutatea corporală (3 capsule/20 kg), dar nu trebuie să depășească un maxim de 8 capsule pe zi.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară o ajustare a dozelor la vârstnici.

Copii cu vârsta sub 12 ani

La copii cu vârsta sub 12 ani se recomandă forme farmaceutice și concentrații adecvate vârstei.

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, loperamida trebuie administrată cu precauție la acești pacienți, datorită metabolizării reduse la primul pasaj hepatic (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Capsulele se administrează oral și se înghit întregi, cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la clorhidrat de loperamidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Copii cu vârsta sub 12 ani (datorită formei farmaceutice și concentrației).

Loperamida nu trebuie utilizată ca tratament de bază:

- la pacienții cu dizenterie acută, caracterizată prin scaune cu sânge și febră mare;
- la pacienții cu rectocolită ulceroasă acută;
- la pacienții cu enterocolită bacteriană determinată de microorganisme agresive, incluzând Salmonella, Shigella și Campylobacter,
- la pacienții cu colită pseudomembranoasă asociată cu administrarea antibioticelor cu spectru larg.

Loperamida nu trebuie administrată în cazul în care trebuie evitată inhibarea peristaltismului, datorită posibilului risc de complicații semnificative, incluzând: ileus, megacolon și megacolon toxic. Administrarea loperamidei trebuie întreruptă prompt dacă apar: constipație, distensie abdominală sau ileus.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul diareei cu loperamidă este numai simptomatic. Ori de câte ori poate fi determinată etiologia de bază, trebuie administrat tratamentul specific, dacă este adecvat (sau când este indicat). Prioritatea în diaree acută este prevenirea sau inversarea depleției hidro-electrolitice. Acest lucru este deosebit de important la copiii mici și la pacienții vârstnici și debili cu diaree acută. Utilizarea acestui medicament nu exclude administrarea de lichide corespunzătoare și terapia de substituție electrolică.

Tratamentul cu loperamidă poate fi însoțit, dacă este necesar, de rehidratare. Necesarul de lichide, precum și calea de administrare (orală, intravenoasă) trebuie stabilite în funcție de gravitatea diareei, vârsta și starea clinică a pacientului.

Deoarece diareea persistentă poate fi un indicator de afecțiuni potențial mai grave, acest medicament nu trebuie utilizat pentru perioade prelungite numai până când a fost investigată cauza principală de diaree.

În cazul diareei acute, dacă nu se observă nici o ameliorare în 48 ore de la începerea tratamentului, trebuie întreruptă administrarea loperamidei și se va reevalua schema de tratament.

În cazul pacienților cu SIDA tratați cu loperamidă pentru diaree, tratamentul trebuie întrerupt la apariția primelor semne de distensie abdominală. S-au raportat cazuri izolate de constipație cu un risc crescut pentru megacolon toxic la pacienți cu SIDA cu colită de etiologie infecțioasă determinat de bacterii și virusuri cărora li s-a administrat clorhidrat de loperamidă.

Cu toate că nu sunt disponibile date farmacocinetice la pacienții cu insuficiență hepatică, acest medicament trebuie administrat cu precauție la acești pacienți, datorită unei metabolizări reduse la primul pasaj, deoarece poate duce la un supradozaj relativ care duce la toxicitate CNS.

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.

În cazul în care pacientul utilizează loperamida pentru a controla episoadele de diaree asociate cu sindromul de colon iritabil, diagnosticat în prealabil de către medic, și nu se observă nici o ameliorare clinică în termen de 48 de ore, administrarea de loperamidă trebuie întreruptă și pacienții trebuie să consulte medicul. Pacienții trebuie, de asemenea, să consulte medicul în cazul în care simptomele lor se modifică sau în cazul în care continuă episoade repetate de diaree pentru mai mult de două săptămâni.

Au fost raportate evenimente cardiace, inclusiv prelungirea intervalului QT și a complexului QRS, torsada vârfurilor, în asocieră cu supradozajul. Unele cazuri s-au soldat cu deces (vezi pct. 4.9). Pacienții nu trebuie să depășească doza și/sau durata recomandată a tratamentului.

Riscul asociat utilizării concomitente a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepine sau medicamentele asociate

Utilizarea concomitentă a Loperamid Slavia și a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepine sau medicamentele asociate, poate duce la sedare, depresie respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu aceste medicamente sedative trebuie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile alternative de tratament. Dacă se ia o decizie pentru a prescrie Loperamid Slavia concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru semne și simptome de depresie respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă cu insistență informarea pacienților și a persoanelor care îi îngrijesc cu privire la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Loperamid Slavia 2 mg 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

Loperamid Slavia 2 mg conține para-hidroxibenzoat de metil (E 218) și para-hidroxibenzoat de n-propil.(E 216). Aceștia pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Se recomandă evitarea administrării concomitente a medicamentelor cu acțiune identică sau asemănătoare. 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 farmacocinetice cu inhibitorii glicoproteinei P când loperamida este administrată la dozele recomandate (2 mg, până 16 mg doză maximă zilnică).

Administrarea concomitentă de loperamidă (doză unică de 4 mg) cu itraconazol, un inhibitor de CYP3A4 și glicoproteină P determină o creștere de 3-4 ori a concentrației plasmatice de loperamidă. În același studiu administrarea concomitentă de loperamidă cu gemfibrozil, un inhibitor de CYP2C8 determină o creștere de 2 ori a concentrației plasmatice de loperamidă. Combinația de itraconazol și gemfibrozil a dus la o creștere de 4 ori a concentrațiilor plasmatice maxime ale loperamidei și o creștere de 13 ori a expunerii plasmatice totale. Aceste creșteri nu au fost asociate cu efecte asupra sistemului nervos central (SNC) măsurate prin teste psihomotorii (de exemplu somnolență subiectivă și testul Digit Symbol Substitution).

Administrarea concomitentă de loperamidă (doză unică de 16 mg) cu ketoconazol, un inhibitor de CYP3A4 și glicoproteină P determină o creștere de 5 ori a concentrației plasmatice de loperamidă. Această creștere nu se asociază cu creșterea efectelor farmacologice măsurate prin pupilometrie.

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

Este de așteptat ca medicamente cu proprietăți farmacologice similare pot crește efectul loperamidei și că medicamente care accelerează tranzitul gastrointestinal pot scădea efectul său.

Medicamente sedative, cum sunt benzodiazepine sau medicamentele asociate:

Utilizarea concomitentă a opioidelor cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepine sau medicamentele asociate, crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces datorită efectului deprimant adițional al SNC. Doza și durata administrării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu a fost stabilită siguranța în timpul sarcinii, deși din studiile la animale nu există indicii că loperamida are proprietăți teratogene sau embriotoxice. Ca și în cazul altor medicamente, nu este recomandabil să se administreze acest medicament în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru.

Alăptare

Loperamida se excretă în laptele matern în cantități mici. Nu este recomandată administrarea loperamidei în perioada în care se alăptează.

Femeile gravide sau care alăptează trebuie prin urmare sfătuite să consulte medicul pentru tratament adecvat.

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

În sindroamele diareice tratate cu acest medicament pot apărea pierderea conștienței, nivel scăzut de conștiență, oboseală, amețeli sau somnolență. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când se conduce o mașină sau se folosesc utilaje. Vezi pct 4.8.

4.8 Reacții adverse

Adulți și copii cu vârsta \geq 12 ani

Siguranța loperamidei a fost evaluată la 2755 adulți și copii cu vârsta \geq 12 ani care au participat la 26 de studii clinice controlate și necontrolate cu loperamidă utilizată pentru tratamentul diareei acute.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la medicament (RAM) (de exemplu incidența \geq 1%) în studiile clinice cu loperamidă în diaree acută au fost:

- constipație (2,7%),
- flatulență (1,7%),
- cefalee (1,2%) și
- greață (1,1 %).

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse care au fost raportate la utilizarea de loperamidă fie în studiu clinic (în diaree acută) sau în experiența după punerea pe piață.

Categoriile de frecvență prezentate în tabelul 1 utilizează următoarea convenție: foarte frecvente (\geq 1/10), frecvente (\geq 1/100 la $<$ 1/10), mai puțin frecvente (\geq 1/1000 și $<$ 1/100), rare (\geq 1/10000 până la $<$ 1/1000), și foarte rare ($<$ 1/10000).

Tabel 1: Reacții adverse

Clase de sisteme și organe	Frecvențe		
	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate ^a Reacții anafilactice (inclusiv șoc anafilactic) ^a Reacții anafilactoide ^a
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli Somnolență ^a	Pierderea conștienței ^a Stupoare ^a Scăderea nivelului de conștiență ^a Hipertonie ^a Tulburări de coordonare ^a
Tulburări oculare			Mioză ^a
Tulburări gastrointestinale	Constipație Greață Flatulență	Dureri abdominale Disconfort abdominal Xerostomie Dureri abdominale superioare Vărsături Dispepsie ^a	Ileus ^a (inclusiv ileus paralytic) Megacolon ^a (inclusiv megacolon toxic ^b) Distensie abdominală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată	Erupție buloasă ^a (inclusiv sindromul Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și eritem polimorf) Angioedem ^a Urticarie ^a Prurit ^a
Tulburări renale și ale căilor urinare			Retenție urinară ^a
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Oboseală ^a

a: Includerea acestui termen se bazează pe rapoarte de după punerea pe piață pentru loperamidă. Deoarece procesul de determinare a reacțiilor adverse după punerea pe piață nu diferențiază între indicații cronice și acute sau adulți și copii, frecvența este estimată la toate studiile clinice cu loperamidă (acută și cronică), inclusiv studii la copii ≤ 12 ani (N = 3683).

b: Vezi pct 4.4.

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <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 (stupor, tulburări de coordonare, somnolență, mioză, hipertonie musculară și deprimare respiratorie), constipație, retenție de urină și ileus. Copiii, și pacienții cu disfuncție hepatică, pot fi mult mai sensibili la efectele asupra SNC.

La persoanele care au ingerat doze de loperamidă mai mari decât cele recomandate au fost observate evenimente cardiace, cum ar fi prelungirea intervalului QT și a complexului QRS, torsada vârfurilor, alte aritmii ventriculare grave, stop cardiac și sincopă (vezi pct. 4.4). De asemenea, au fost raportate cazuri letale.

Tratament:

La apariția simptomelor de supradozare, se administrează ca antidot naloxona (naloxona se poate administra intravenos, la nevoie, în doze de până la 0,4 mg/kg corp la adulți și 0,01 mg/kg corp la copii). Având în vedere că durata efectului loperamidei (1-3 ore) este mai mare decât cea a naloxonei, poate fi indicată administrarea repetată a antidotului și monitorizarea accentuată a pacientului timp de 48 ore, pentru a putea depista o posibilă depresie a sistemului nervos central.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antipropulsive, codul ATC: A07DA03.

Loperamida acționează prin legarea de receptorii opioizi din peretele intestinal, inhibând eliberarea de acetilcolină și prostaglandină. Prin acest mecanism diminuează peristaltica propulsivă și crește timpul de tranzit intestinal și crește resorbția de apă și electroliți. Loperamida crește tonusul sfincterului 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.

Într-un studiu clinic randomizat dublu-orb la 56 de pacienți cu diaree acută la care s-a administrat loperamidă, a fost observat debutul acțiunii anti-diareice la o oră, după o singură doză de 4 mg. Comparații clinice cu alte medicamente anti-diareice a confirmat acest debut extrem de rapid al acțiunii loperamidei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Loperamida ingerată este absorbită în intestin, dar ca urmare a metabolizării la primul pasaj hepatic, bioechivalența sistemică este de doar aproximativ 0,3%.

Distribuție

Studiile de distribuție efectuate pe șobolani arată o afinitate mare pentru peretele intestinului, cu o predilecție pentru legarea de receptorii din stratul muscular longitudinal. Legarea loperamidei de proteinele plasmatică este de 95%, aceasta se face în principal de albumină.

Datele non-clinice au arătat că loperamida este un substrat al glicoproteinei-P.

Metabolizare

Loperamida este aproape complet extrasă de către ficat, unde este predominant metabolizată, transformată și excretată prin bilă. Principala cale de metabolizare este N-demetilarea oxidativă, care este mediată, în principal prin intermediul CYP3A4 și CYP2C8.

Datorită acestui efect foarte mare de trecere la primul pasaj hepatic, concentrațiile plasmatică ale medicamentului rămân neschimbate și extrem de scăzute.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică al loperamidei la om este de aproximativ 11 ore care se încadrează în intervalul 9-14 ore.

Eliminarea loperamidei nemetabolizate și a metaboliților 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 nici un 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 nici un 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.

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.

Evaluarea non-clinică *in vitro* și *in vivo* a loperamidei nu indică efecte electrofiziologice cardiace semnificative în intervalul de concentrații plasmatică relevante din punct de vedere terapeutic și nici în cazul multiplicării semnificative a acestui interval (de până la 47 de ori). Totuși, la concentrațiile plasmatică 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.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb pregelatinizat

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Capsula:

Dioxid de titan (E 171)

Albastru brevetat V (E 131)

Galben de chinolină (E 104)

Roșu Allura AC (E129)

p-hidroxibenzoat de metil (E 218)
p-hidroxibenzoat de propil (E 216)
Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/Al a 10 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Slavia Pharm S.R.L.
B-dul Teodor Pallady, nr.44 C,
București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12293/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2019