

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Loperamidă Laropharm 1 mg/5 ml soluție orală

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

5 ml soluție orală conțin 1 mg clorhidrat de loperamidă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Soluție limpede, incoloră.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al diareei acute, inclusiv exacerbările acute ale diareei cronice pentru perioade de până la 5 zile la adulți și copii peste 4 ani; tratamentul simptomatic al diareei cronice la adulți.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

O linguriță dozatoare = 5 ml soluție orală = 1 mg clorhidrat de loperamidă.

##### Diaree acută

Pacientului i se va recomanda să se adreseze medicului în cazul în care diareea se agravează sau dacă nu se observă îmbunătățiri ale stării clinice după 2 zile de la începerea tratamentului cu loperamidă.

##### *Adulți:*

Oral, o doză inițială de 4 mg (4 lingurițe dozatoare de 5 ml) și apoi 2 mg (2 lingurițe dozatoare de 5 ml), după fiecare scaun diareic, fără a depăși doza zilnică totală de 16 mg (16 lingurițe dozatoare de 5 ml).

##### *Copii:*

Există date limitate referitoare la administrarea la copii cu vârsta mai mică de 12 ani.

În cazul administrării la copii se recomandă a nu se depăși dozele indicate.

- *copii cu vârsta peste 8 ani:* oral, o doză de 2 mg (2 lingurițe dozatoare de 5 ml), de patru ori pe zi, timp de maxim 5 zile.

- *copii cu vârsta cuprinsă între 4-8 ani:* oral, o doză de 1 mg (1 linguriță dozatoare de 5 ml), de trei sau patru ori pe zi, timp de maxim 3 zile.

- *copii cu vârsta mai mică de 4 ani:* nu se recomandă administrarea Loperamidă Laropharm 1mg/5 ml soluție orală la această categorie de vârstă.

##### Diaree cronică

##### *Adulți:*

Poate fi necesară individualizarea dozei.

Oral, o doză inițială între 4-8 mg (4-8 lingurițe dozatoare de 5 ml) pe zi, în doze divizate, în funcție de severitatea afecțiunii. Dacă este nevoie, această doză poate fi ajustată până la maximum 16 mg (16 lingurițe dozatoare de 5 ml) pe zi. După stabilirea dozei de întreținere zilnică, Loperamidă Laropharm 1mg/5 ml soluție poate fi administrat pacientului în două prize. În cazul administrării loperamidei nu s-a observat apariția toleranței, prin urmare nu este necesară ajustarea dozei.

*Pacienți vârstnici:*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții 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 există date farmacocinetice la pacienții cu funcție hepatică afectată, loperamida trebuie utilizată cu precauție la acești pacienți datorită reducerii metabolizării hepatice (vezi pct. 4.4).

### **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la clorhidratul de loperamidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- copii cu vârsta sub 4 ani;
- când se dorește evitarea inhibării peristaltismului, din cauza riscului de complicații semnificative, incluzând ileus, megacolon și megacolon toxic, în special în următoarele cazuri:
  - când apare ileus, constipație sau distensie abdominală;
  - pacienți cu acutizări ale colitei ulcerative;
  - pacienți cu enterocolită bacteriană prin mecanism invaziv (produsă de microorganisme precum Salmonella, Shigella, Campylobacter);
  - pacienți cu colită pseudomembranoasă cauzată de administrarea antibioticelor cu spectru larg.

Loperamida nu trebuie folosită ca monoterapie la pacienții cu dizenterie acută (care prezintă sânge în scaun și febră înaltă).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

La pacienții cu diaree, în special la copiii mici, poate apărea depleția de lichide și electroliți. Utilizarea loperamidei nu exclude necesitatea terapiei de substituție a lichidelor și electroliților.

Tratamentul diareei cu loperamidă este doar simptomatic.

Diareea persistentă poate fi un indicator al unei afecțiuni posibil mai grave, din acest motiv loperamida nu trebuie utilizată pe perioade prelungite și cauza diareei trebuie investigată dacă starea clinică nu se ameliorează în 48 ore de la începerea tratamentului. Atunci când este identificată cauza, trebuie inițiat tratamentul specific.

Cu toate că nu există date farmacocinetice la pacienții cu funcție hepatică afectată, loperamida trebuie utilizată cu precauție la acești pacienți din cauza reducerii metabolismului prin primul pasaj hepatic (de ex. în tulburările hepatice severe) deoarece poate rezulta o supradozare cu toxicitate la nivelul SNC.

Administrarea loperamidei trebuie întreruptă imediat în caz de apariție a constipației, distensiei abdominale sau ileusului.

Pacienții cu SIDA ce utilizează loperamida pentru tratarea diareei trebuie să oprească administrarea acestui medicament la primele semne de distensie abdominală. Izolat au fost raportate cazuri de megacolon toxic la pacienții cu SIDA și colită infecțioasă, virală sau bacteriană, tratați cu loperamidă, .

Au fost raportate reacții adverse cardiace, inclusiv prelungirea intervalului QT și a complexului QRS, torsada vârfurilor, asociate 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.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Datele non-clinice au arătat că loperamida este un substrat pentru glicoproteina P. Administrarea concomitentă a loperamidei (doză unică de 16 mg) cu chinidină sau ritonavir, care sunt inhibitori ai glicoproteinei P, au dus la o creștere de 2 până la 3 ori a nivelului plasmatic al loperamidei. Relevanța clinică

a acestei interacțiuni farmacocinetice cu inhibitorii glicoproteinei P, atunci când loperamida este administrată la dozele recomandate (2 mg, până la maxim 16 mg zilnic) este necunoscută.

Administrarea concomitentă a loperamidei (doză unică de 4 mg) și a itraconazolului, un inhibitor al CYP3A4 și a glicoproteinei P, duce la o creștere de 3 până la 4 ori a nivelului plasmatic al loperamidei. În același studiu, un inhibitor al CYP2C8, gemfibrozil, a dus la o creștere de aproximativ două ori a nivelului plasmatic al loperamidei. Combinația de itraconazol și gemfibrozil a dus la o creștere de 4 ori a nivelului plasmatic al loperamidei și o creștere de 13 ori a expunerii plasmatice totale. Aceste creșteri nu au fost asociate cu efecte SNC, măsurate prin testul psihomotor (de ex. somnolența subiectivă și testul Digit Symbol Substitution Test).

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

Administrarea concomitentă a loperamidei cu desmopresină administrată oral poate duce la o creștere de 3 ori a nivelului plasmatic al desmopresinei, probabil din cauza scăderii motilității gastrointestinale.

Este posibil ca medicamentele cu proprietăți farmacologice similare să potențeze efectul loperamidei și medicamentele care accelerează tranzitul gastrointestinal să diminueze efectul loperamidei.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Siguranța în timpul sarcinii nu a fost stabilită, cu toate că studiile la animale nu au demonstrat efecte teratogene sau proprietăților embriotoxice. În consecință, nu este recomandat să se utilizeze loperamida în timpul sarcinii, în special în primul trimestru.

Cantități mici de loperamidă pot trece în laptele matern. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea loperamidei în timpul alăptării.

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

Acest medicament poate influența negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, prin reacții precum somnolență, oboseală, vertij, stare de conștiență diminuată, pierderea conștienței (vezi pct 4.8.).

#### 4.8 Reacții adverse

Siguranța loperamidei a fost evaluată la 3076 adulți și copii peste 12 ani care au participat la 31 de studii clinice controlate și necontrolate, dintre care 26 de studii au inclus pacienți cu diaree acută (nr. pacienți 2755) și 5 studii pacienți cu diaree cronică (nr. pacienți 321).

În studiile clinice cu loperamidă, utilizată în diareea acută, cele mai comune reacții adverse (de ex. cu o incidență mai mare de 1%) au fost: constipație (2.7%), flatulență (1.7%), durere de cap (1.2%) și greață (1.1%). În studiile clinice cu loperamidă, utilizată în diareea cronică, cele mai comune reacții adverse raportate (de ex. cu o incidență mai mare de 1%) au fost: flatulență (2.8%), constipație (2.2%), greață (1.2%) și amețală (1.2%).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Tipul reacției adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )	hipersensibilitate, reacții anafilactice (inclusiv șoc anafilactic), reacție anafilactoidă
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )	amețeli, cefalee
	Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )	somnolență
	Rare ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )	pierderea sau scăderea stării de conștiență, stupoare, hipertonie, tulburări de coordonare
Tulburări oculare	Rare ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )	mioză

Tulburări gastro-intestinale	Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )	constipație, greață, flatulență
	Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )	dureri abdominale, disconfort abdominal, xerostomie, vărsături, dispesie
	Rare ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )	ileus (inclusiv ileus paralytic), megacolon (inclusiv megacolon toxic – vezi secțiunea 4.4), distensie abdominală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )	eritem
	Rare ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )	erupții veziculare (inclusiv sindromul Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermică și eritem multiform), angioedem, urticarie, prurit
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )	retenție urinară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Rare ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )	oboseală

În cursul investigațiilor clinice și urmare a experienței post-marketing, asociate cu utilizarea loperamidei, au fost raportate reacții adverse ce sunt în mod frecvent simptome ale sindromului diareic subiacent (de ex. durere abdominală sau disconfort, greață, vomă, gură uscată, oboseală, somnolență, amețeală, constipație și flatulență). Aceste simptome sunt adesea dificil de diferențiat de reacțiile adverse ale medicamentului.

#### Populația pediatrică

Siguranța utilizării loperamidei a fost evaluată la 607 pacienți cu vârsta cuprinsă între 10 zile și 13 ani, care au participat la 13 studii clinice controlate și necontrolate privind utilizarea loperamidei în tratarea diareei acute. În general, profilul reacțiilor adverse la acești pacienți a fost similar cu cel rezultat din studiile clinice efectuate la adulți și copii cu vârste egale sau mai mari de 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

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## 4.9 Supradozaj

#### *Simptomatologie:*

În caz de supradozare (inclusiv supradozaj relativ din cauza unei afectări hepatice) pot să apară: deprimare SNC (stupoare, tulburări de coordonare, somnolență, mioză, hipertonie musculară și deprimare respiratorie), constipație, retenție urinară și ileus. Copiii și pacienții cu afecțiuni hepatice sunt mult mai susceptibili la efectele 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.

#### *Abordare terapeutică:*

Tratamentul supradozajului constă în administrarea antidotului, naloxonă. Deoarece durata de acțiune a loperamidei este mai mare decât cea a naloxonei (1 până la 3 ore), este indicată administrarea repetată a antidotului. Este necesară supravegherea pacientului pentru cel puțin 48 ore, pentru a observa din timp semnele unei eventuale deprimări a sistemului nervos central.

## 5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antipropulsive, codul ATC: A07DA03.

Loperamida se leagă de receptorii opioizi de la nivelul peretelui intestinal, reducând peristaltismul propulsiv și crescând timpul tranzitului intestinal. Loperamida crește tonusul sfîcterului anal.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### *Absorbție:*

Cea mai mare parte a loperamidei ingerate este absorbită la nivel intestinal, dar ca rezultat al metabolizării hepatice semnificative, biodisponibilitatea sistemică este de numai aproximativ 0.3%.

#### *Distribuție:*

Studiile de distribuție pe șobolani au arătat o afinitate crescută pentru peretele intestinal, cu preferință pentru legarea de receptorii din stratul muscular longitudinal. Legarea de proteinele plasmatică, în special de albumină, este de 95%. Datele preclinice au arătat că loperamida este substrat pentru glicoproteina P.

#### *Metabolizare:*

Loperamida este aproape complet metabolizată la nivelul ficatului, unde este conjugată și excretată prin bilă. Loperamida este metabolizată în principal prin N-demetilare oxidativă și metabolizarea implică majoritar izoformele CYP3A4 și CYP2C8. Datorită metabolizării hepatice crescute, nivelul plasmatic de loperamidă nemetabolizată este extrem de scăzut.

#### *Eliminare:*

La om, timpul de înjumătățire al loperamidei se situează între 9-14 ore, în medie fiind de 11 ore. Excreția loperamidei nemetabolizate și a metaboliților se produce în principal prin fecale.

#### *Populația pediatrică:*

Nu au fost realizate studii farmacocinetice la populația pediatrică. Se consideră că farmacocinetica loperamidei și interacțiunile cu alte medicamente sunt similare cu cele înregistrate la adulți.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Evaluarea non-clinică *in vitro* și *in vivo* a loperamidei nu indică efecte cardiace electrofiziologice semnificative în cadrul intervalului său de concentrație relevantă terapeutic și la multipli semnificativi ai acestui interval (de până la 47 ori). Cu toate acestea, la concentrații extrem de mari asociate cu supradozajul (vezi pct. 4.4), loperamida are acțiune electrofiziologică cardiacă constând în inhibarea curenților de potasiu (hERG) și sodiu și aritmii.

Studiile *in vivo* și *in vitro* au indicat că loperamida nu este genotoxică. În studiile de reproducere, doze foarte mari de loperamidă (40 mg/kg/zi – de 240 de ori mai mare decât doza maximă folosită la oameni) au influențat negativ fertilitatea și supraviețuirea fetală, asociate cu toxicitate maternală, la șobolani. Doze mai scăzute nu au avut nici un efect asupra sănătății maternale sau fetale și nu au afectat dezvoltarea peri- și postnatală.

## 6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Glicerol  
Acid citric monohidrat  
Citrat de sodiu dihidrat

Zaharină sodică  
Aromă de portocale  
Apă purificată.

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

Termen de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 28 zile.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, protejat de lumină.  
După prima deschidere, a se păstra la temperaturi sub 25°C.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un flacon din PET de culoare brună, închis cu capac din PE de culoare albă, prevăzut cu inel de siguranță, conținând 50 ml soluție orală și o linguriță dublu dozatoare (2,5 ml și 5 ml) din polistiren de culoare albă.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>**

Fără cerințe speciale.

## **7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

S.C. Laropharm S.R.L.

Șoseaua Alexandriei, nr. 145A, Bragadiru, județul Ilfov, România

Tel/Fax: 021.369.32.02/03/06

e-mail: [contact@laropharm.ro](mailto:contact@laropharm.ro)

## **8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**12496/2019/01**

## **9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Mai 2014

Reînnoire – Septembrie 2019

## **10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie, 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .