

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Loperamidă Grindeks 2 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține clorhidrat de loperamidă 2 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare capsulă conține lactoză 95 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsule din gelatină nr. 3 (de aproximativ 16 mm × 6 mm) cu corp de culoare roz și cap de culoare verde-închis, conținând o pulbere de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Pentru tratamentul simptomatic al diareei acute la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani.

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza inițială este de 2 capsule (4 mg) urmată de 1 capsulă (2 mg) după fiecare scaun moale ulterior. Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 6 capsule (12 mg).

Adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Doza inițială este de 2 capsule (4 mg) urmată de 1 capsulă (2 mg) după fiecare scaun moale ulterior. Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 4 capsule (8 mg).

Copii cu vârsta sub 12 ani

Sunt disponibile date limitate privind utilizarea la copii cu vârsta sub 12 ani (vezi pct. 4.8). Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani, pot fi mai adecvate alte medicamente care conțin loperamidă și care se prezintă sub o formă farmaceutică diferită (de exemplu soluție orală) și în concentrație mai mică. Utilizarea la copiii cu vârsta cuprinsă între 2-12 ani nu se poate face fără prescripție medicală. Copii cu vârsta sub 2 ani, vezi pct. 4.3.

Durata maximă a tratamentului este de 48 ore.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Cu toate că nu există date farmacocinetice disponibile la pacienții cu insuficiență hepatică, clorhidratul de loperamidă trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți din cauza metabolismului redus de prim pasaj (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Loperamidă Grindeks capsule trebuie înghițite întregi, cu puțin lichid. Capsulele nu trebuie mestecate deoarece au un gust amar. Capsulele pot fi luate în orice moment al zilei, cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Clorhidratul de loperamidă nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 2 ani.
- Clorhidratul de loperamidă nu trebuie administrat ca tratament principal:
 - la pacienții cu dizenterie acută asociată cu febră crescută și prezența de sânge în scaun
 - la pacienții cu colită ulcerativă
 - la pacienții cu colită pseudomembranoasă asociată cu administrarea antibioticelor cu spectru larg
 - la pacienții cu enterocolită bacteriană cauzată de organisme invazive cum sunt *Salmonella*, *Shigella* și *Campylobacter*.

Clorhidratul de loperamidă nu trebuie administrat în situațiile în care inhibarea peristaltismului poate fi dăunătoare (de exemplu ileus, subileus, megacolon, megacolon toxic etc). Administrarea clorhidratului de loperamidă trebuie întreruptă imediat în cazul în care apar constipație, distensie abdominală sau ileus.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții trebuie sfătuiți să consulte imediat un medic în cazul în care scaunul este format și este neobișnuit de tare sau în cazul în care pacientul nu mai prezintă tranzit intestinal în timpul tratamentului cu acest medicament.

Tratamentul nu înlocuiește tratamentul antibacterian în diareea infecțioasă.

Pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul și să se adreseze medicului în caz de diaree acută dacă nu observă ameliorare clinică în decurs de 48 ore.

Tratamentul diareei cu clorhidrat de loperamidă este numai simptomatic. Ori de câte ori se poate determina o etiologie subiacentă, trebuie administrat un tratament specific atunci când este cazul. Prioritatea în diareea acută constă în prevenirea sau antagonizarea depleției de lichide și electroliți. În caz de deshidratare, administrarea unei terapii adecvate de substituție a lichidelor și electroliților reprezintă cea mai importantă măsură. Acest lucru este deosebit de important la copiii mici și la pacienții fragili și vârstnici cu diaree acută. În caz de deshidratare, pacientul poate prezenta amețeli și vărsături. Xerostomia poate fi, de asemenea, un semn de deshidratare.

La pacienții cu SIDA tratați cu acest medicament pentru diaree trebuie să se întrerupă tratamentul la primele semne de balonare abdominală. Au existat raportări de megacolon toxic la pacienții cu SIDA tratați cu clorhidrat de loperamidă care aveau colită infecțioasă cauzată de agenți patogeni virali și bacterieni.

Cu toate că nu există date farmacocinetice disponibile la pacienții cu insuficiență hepatică, clorhidratul de loperamidă trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți din cauza metabolismului redus de prim pasaj.

Acest medicament trebuie utilizat cu precauție crescută la pacienții cu insuficiență hepatică deoarece supradozajul relativ poate duce la toxicitate a SNC.

În asocieră cu supradozajul au fost raportate evenimente cardiace care includ prelungirea intervalului QT și a complexului QRS și torsada vârfurilor. Unele cazuri au avut evoluție letală (vezi pct. 4.9). Supradozajul poate demasca existența sindromului Brugada. Pacienții nu trebuie să depășească doza recomandată și/sau durata de tratament recomandată.

Excipienți

Pacienții trebuie avertizați că fiecare capsulă de Loperamidă Grindeks conține lactoză 95 mg. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datele non clinice au demonstrat că loperamida este un substrat al glicoproteinei P. Administrarea concomitentă de loperamidă (doză unică de 16 mg) cu chinidină sau ritonavir (inhibitori ai glicoproteinei P) a demonstrat o creștere de 2 până la 3 ori a concentrațiilor plasmatice de loperamidă. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei interacțiuni farmacocinetice cu inhibitori ai glicoproteinei P, atunci când loperamida este administrată în doze recomandate (2 până la 16 mg pe zi).

Administrarea concomitentă de loperamidă (doză unică de 4 mg) și itraconazol, un inhibitor al CYP3A4 și al glicoproteinei P, a dus la o creștere de 3 până la 4 ori a concentrațiilor plasmatice de loperamidă. În același studiu, un inhibitor al CYP2C8, gemfibrozil, a crescut concentrația de loperamidă de aproximativ 2 ori. Asocierea itraconazolului și gemfibrozilului a dus la o creștere de 4 ori a concentrațiilor plasmatice maxime ale loperamidei și la o creștere de 13 ori a expunerii plasmatice totale. Aceste creșteri nu au fost asociate cu efecte asupra sistemului nervos central, măsurate prin teste psihomotorii (cum sunt starea subiectivă de somnolență și testul de substituire a simbolurilor cifrelor).

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

Tratamentul concomitent cu desmopresină orală a dus la o creștere de 3 ori a concentrațiilor plasmatice de desmopresină, probabil ca urmare a motilității gastrointestinale încetinite.

Se anticipează că medicamentele cu proprietăți farmacologice similare pot potența efectul clorhidratului de loperamidă și că medicamentele care accelerează tranzitul intestinal pot scădea efectul acestuia.

Loperamida poate interacționa cu saquinavir, sunătoare și valeriană.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există un număr limitat de date privind administrarea clorhidratului de loperamidă la femeile gravide. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este preferabil să se evite administrarea clorhidratului de loperamidă în timpul sarcinii, în special în primul trimestru.

Alăptarea

Mici cantități de loperamidă pot fi eliminate în laptele matern. Prin urmare, acest medicament nu este recomandat în timpul alăptării

Femeile gravide sau care alăptează trebuie să se adreseze medicului cu privire la utilizarea acestui medicament.

Fertilitatea

Nu există date disponibile cu privire la efectul clorhidratului de loperamidă asupra fertilității la om. Rezultatele studiilor la animale nu indică niciun efect al clorhidratului de loperamidă asupra fertilității la doze terapeutice.

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

Loperamidă Grindeks are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Atunci când diareea este tratată cu clorhidrat de loperamidă pot apărea oboseală, amețeli sau somnolență; prin urmare, se impune prudență în cazul conducerii vehiculelor sau efectuării unor activități potențial periculoase.

4.8 Reacții adverse

Adulți și adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani

Siguranța clorhidratului de loperamidă a fost evaluată la un număr total de 3076 adulți și adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani care au participat în 31 studii clinice controlate și necontrolate pentru tratamentul diareei. Dintre aceștia, 2755 pacienți au fost tratați pentru diaree acută în 26 studii și 321 pacienți cu diaree cronică au fost tratați în 5 studii.

Reacțiile adverse la medicament cel mai frecvent raportate (frecvență $\geq 1\%$) în studiile clinice în care s-a administrat clorhidrat de loperamidă în diareea acută au fost: constipație (2,7%), flatulență (1,7%), cefalee (1,2%) și greață (1,1%). Reacțiile adverse la medicament cel mai frecvent raportate (frecvență $\geq 1\%$) în studiile clinice la pacienții cu diaree cronică au fost: flatulență (2,8%), constipație (2,2%), greață (1,2%) și amețeli (1,2%).

Categoriile de frecvență sunt definite folosind 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 $< 1/1000$); și foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 RAM raportate în cazul administrării clorhidratului de loperamidă din studiile clinice la adulți și adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani sau din experiența după punerea pe piață

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Indicație	
	Diaree acută (N=2755)	Experiența după punerea pe piață
Tulburări ale sistemului imunitar		
Reacție de hipersensibilitate*		Rară
Reacție anafilactică, (inclusiv șoc anafilactic)*		Rară
Reacție anafilactoidă		Rară
Tulburări ale sistemului nervos		
Cefalee	Frecventă	
Amețeli	Mai puțin frecvente	
Somnolență*		Mai puțin frecvente
Pierdere a stării de conștiență*		Rară
Stupoare*		Rară
Nivel scăzut al stării de conștiență*		Rară
Hipertonie		Rară
Dificultate de coordonare*		Rară
Tulburări oculare		
Mioză*		Rară

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Indicație	
	Diaree acută (N=2755)	Experiența după punerea pe piață
Tulburări gastro-intestinale		
Pancreatită acută		Cu frecvență necunoscută
Constipație, greață, flatulență	Frecventă	
Durere abdominală, discomfort abdominal, xerostomie	Mai puțin frecvente	
Durere la nivelul etajului abdominal superior, vărsături	Mai puțin frecvente	
Distensie abdominală	Rară	
Ileus* (inclusiv ileus paralytic)		Rar
Megacolon* (inclusiv megacolon toxic)		Rar
Glosalgie*		Rară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecventă	
Erupție buloasă* (inclusiv sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și eritem polimorf)		Rară
Angioedem*		Rar
Urticarie*		Rară
Prurit*		Rar
Tulburări renale și ale căilor urinare		
Retenție urinară*		Rară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Fatigabilitate*		Rară

* Simptome raportate după punerea medicamentului pe piață. Având în vedere faptul că raportările după punerea medicamentului pe piață nu au diferențiat între indicațiile acute și cronice sau între populația adultă și copii și adolescenți, frecvența este estimată din toate studiile clinice cu clorhidrat de loperamidă.

Copii și adolescenți

Siguranța clorhidratului de loperamidă fost evaluată la un număr total de 607 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 13 ani care au participat la un număr total de 13 studii clinice controlate și necontrolate pentru tratamentul diareei acute. În general, reacțiile adverse la acest grup de pacienți au fost comparabile cu cele observate în studiile clinice efectuate la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

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

4.9 Supradozaj

Simptome

În caz de supradozaj (inclusiv supradozajul relativ ca urmare a disfuncției hepatice) pot apărea deprimare a SNC (stupoare, tulburări de coordonare, somnolență, mioză, hipertonie musculară și deprimare respiratorie), xerostomie, disconfort abdominal, greață, vărsături, constipație, retenție urinară și ileus.

Copiii pot fi mai sensibili la efectele SNC comparativ cu adulții.

La persoanele care au ingerat loperamidă în supradozaj (s-au raportat doze cuprinse între 40 mg și 792 mg), au fost observate evenimente cardiace cum sunt prelungirea intervalului QT și a complexului QRS și/sau alte aritmii ventriculare grave (inclusiv torsada vârfurilor), stop cardiac și sincopă (vezi pct 4.4). S-au raportat de asemenea cazuri letale. Supradozajul poate demasca existența sindromului Brugada.

Tratament

În caz de supradozaj trebuie inițiată monitorizarea ECG pentru prelungirea intervalului QT.

Dacă apar simptome de supradozaj la nivelul SNC, trebuie administrată naloxonă ca antidot. Având în vedere faptul că acțiunea loperamidei depășește acțiunea naloxonei (1 – 3 ore), ar putea fi indicat tratamentul repetat cu naloxonă. Prin urmare, pacientul trebuie monitorizat atent timp de cel puțin 48 ore pentru a detecta o deprimare posibilă a SNC.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antipropulsive; codul ATC: A07DA03

Mecanism de acțiune

Loperamida se leagă de receptorul opioid la nivelul peretelui intestinal, reducând peristaltismul propulsiv și crescând timpul de tranzit intestinal prin inhibarea eliberării de aceticolină și prostaglandină. Loperamida crește absorbția de apă și electroliți, în special la nivelul ileonului. Loperamida mărește de asemenea tonusul sfîcterului anal, ceea ce facilitează reducerea incontinenței fecale și a urgenței de defecare.

Ca urmare a afinității crescute pentru peretele intestinal și a metabolismului crescut de prim pasaj, loperamida intră cu dificultate în circulația sistemică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Cea mai mare parte a loperamidei este absorbită din intestin, dar ca urmare a metabolismului semnificativ de prim pasaj, biodisponibilitatea sistemică este doar de aproximativ 0,3%.

Distribuție

Studiile privind distribuția la șobolani demonstrează o afinitate crescută pentru peretele intestinal, cu o preferință pentru legarea de receptorii stratului muscular longitudinal. Legarea loperamidei de proteinele plasmatice este de 95%, în principal de albumină. Datele non clinice au demonstrat că loperamida este un substrat al glicoproteinei P.

Biotransformare

Loperamida este extrasă aproape complet de către ficat, unde este metabolizată, conjugată și excretată predominant prin bilă. N-demetilarea oxidativă este calea metabolică principală pentru loperamidă și

este mediată în principal prin CYP3A4 și CYP2C8. Datorită acestui efect foarte mare de prim pasaj, concentrațiile plasmatice ale medicamentului nemodificat rămân extrem de scăzute.

Eliminare

Timpul de înjumătățire al loperamidei la om este de aproximativ 11 ore, cu un interval de 9 până la 14 ore. Excreția loperamidei sub formă nemodificată și a metaboliților acesteia are loc în principal prin materii fecale.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii farmacocinetice la copiii și adolescenți. Se anticipează că profilul farmacocinetic al loperamidei și interacțiunile altor medicamente cu loperamida sunt comparabile cu cele la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele preclinice au fost observate numai la expuneri care depășesc expunerea maximă la om, ceea ce sugerează în mod semnificativ o relevanță clinică minoră. În studiile acute și cronice efectuate cu loperamidă nu au fost observate efecte toxice relevante.

Evaluările non-clinice *in vitro* și *in vivo* ale loperamidei nu indică efecte electrofiziologice cardiace semnificative în intervalul de concentrație al acesteia, relevant din punct de vedere terapeutic, și la multipli semnificativi ai acestui interval (de până la 47 ori). Cu toate acestea, la concentrații extrem de mari asociate cu supradozajul deliberat (vezi pct. 4.4), loperamida are acțiuni electrofiziologice cardiace care constau în inhibarea curenților de potasiu (hERG) și de sodiu și aritmii.

Nu au fost identificate de efecte mutagene în studii *in vivo* și *in vitro* privind clorhidratul de loperamidă și oxidul de clorhidrat de loperamidă, un promedicament al clorhidratului de loperamidă. Studiile de carcinogenitate cu clorhidrat de loperamidă nu au evidențiat niciun potențial tumorigen.

Loperamida nu a avut efect asupra fertilității la șobolani masculi atunci când a fost administrată pe cale orală înainte de împerechere la doze de până la aproximativ 40 mg/kg. În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere nu s-au observat efecte relevante asupra fertilității, dezvoltării embrionare și alăptării după administrarea de doze materne netoxice. Nu au fost observate indicii privind teratogenitatea.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Stearat de magneziu (E572)

Învelișul capsulei:

Gelatină (E441)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Albastru strălucitor FCF (E133)

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

Mărimile ambalajului: 6, 8, 10, 12, 18 sau 20 capsule în blistere din PVC/Al ambalate în cutie de carton.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057

Letonia

Tel: +371 67083205

Fax: +371 67083505

E-mail: grindeks@grindeks.lv

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15110/2023/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2023