

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Loperamid LPH 2 mg comprimate orodispersabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține clorhidrat de loperamidă 2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct.6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat orodispersabil.

Comprimate nefilmate, netede pe ambele fețe, cu muchii teșite și suprafață plană, rotunde, de culoare albă, cu diametrul de 7 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Tratamentul simptomatic al acutizărilor diareei asociate cu sindromul de colon iritabil la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, după stabilirea diagnosticului inițial de către un medic.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Diaree acută

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

Două comprimate (4 mg) inițial, urmate de 1 comprimat (2 mg) după fiecare scaun moale. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 6 comprimate (12 mg).

Diaree acută asociată cu sindromul de colon iritabil

Adulți cu vârsta de 18 ani și peste

Două comprimate (4 mg) inițial, urmate de 1 comprimat (2 mg) după fiecare scaun moale, sau așa cum a fost recomandat anterior de către medicul curant. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 6 comprimate (12 mg).

Grupe speciale

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Cu toate că nu sunt disponibile date farmacocinetice la pacienții cu disfuncție hepatică, Loperamid LPH trebuie utilizat cu precauție la astfel de pacienți, din cauza unei metabolizări reduse la nivelul primului pasaj hepatic (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatul orodispersabil trebuie pus pe limbă. Acesta se va dizolva și va fi înghițit cu salivă. Nu este necesar aportul de lichide pentru comprimatul orodispersabil.

4.3 Contraindicații

Loperamid LPH este contraindicat:

- La pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.
- La copii cu vârsta sub 12 ani.
- La pacienți cu dizenterie acută, caracterizată prin scaune cu sânge și febră mare.
- La pacienți cu colită ulcerativă acută.
- La pacienți cu enterocolită bacteriană provocată de microorganisme invazive, inclusiv *Salmonella*, *Shigella* și *Campylobacter*
- La pacienți cu colită pseudomembranoasă asociată cu utilizarea antibioticelor cu spectru larg.

Loperamid LPH nu trebuie utilizat când trebuie evitată inhibarea peristaltismului din cauza posibilului risc de consecințe semnificative, inclusiv ileus, megacolon și megacolon toxic. Administrarea Loperamid LPH trebuie întreruptă prompt dacă apar constipație, distensie abdominală sau ileus.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul diareei cu clorhidrat de loperamidă este numai simptomatic. Ori de câte ori poate fi determinată etiologia de bază, trebuie administrat tratamentul specific, atunci când este cazul. Prevenirea sau anularea depleției de lichide și electroliți este prioritară în cazul diareii acute. Acest lucru este deosebit de important la copiii mici și la pacienții debilitați și vârstnici cu diaree acută. Utilizarea Loperamid LPH nu exclude administrarea unei terapii adecvate de înlocuire cu lichide și electroliți.

Întrucât diareea persistentă poate fi un indicator al unor afecțiuni potențial mai grave, acest medicament nu trebuie utilizat pentru perioade prelungite până când nu a fost studiată cauza de bază a diareei.

În cazul diareii acute, dacă nu se observă nicio ameliorare în decurs de 48 ore de la începerea tratamentului, pacienții trebuie să întrerupă administrarea Loperamid LPH și trebuie sfătuiți să solicite consult medical.

În cazul pacienților cu SIDA tratați cu Loperamid LPH pentru diaree, terapia trebuie întreruptă la primele semne de distensie abdominală. La pacienții diagnosticați cu SIDA și colită infecțioasă determinată de agenți patogeni, atât bacterieni cât și virali, tratați cu clorhidrat de loperamidă, au fost raportate cazuri izolate de constipație severă, cu risc crescut de megacolon toxic.

Cu toate că nu sunt disponibile date farmacocinetice la pacienții cu disfuncție hepatică, Loperamid LPH trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți, din cauza unei metabolizări reduse la primul pasaj hepatic, care poate determina supradozaj relativ cu semne de toxicitate la nivelul SNC.

În cazul pacienților la care se administrează loperamidă pentru controlul episoadelor de diaree asociate cu sindromul de colon iritabil diagnosticat anterior de către medicul curant, dacă ameliorarea clinică nu a fost observată în decurs de 48 de ore, administrarea clorhidratului de loperamidă trebuie întreruptă și pacienții trebuie să solicite consult medical. Pacienții trebuie, de asemenea, să se adreseze din nou la medicului curant dacă tabloul general al bolii s-a modificat sau dacă episoadele repetate de diaree continuă 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). Supradozajul poate scoate în evidență existența sindromului Brugada. Pacienții nu trebuie să depășească doza și/sau durata recomandată a tratamentului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Date non-clinice au arătat că loperamida este un substrat al glicoproteinei-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. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestei interacțiuni farmacocinetice cu inhibitorii glicoproteinei-P, atunci când loperamida este administrată la dozele recomandate.

Administrarea concomitentă de loperamidă (4 mg în doză unică) și itraconazol, un inhibitor al CYP3A4 și glicoproteinei-P, a dus la o creștere de 3-4 ori a concentrațiilor plasmatice de loperamidă. În același studiu, un inhibitor al CYP2C8, gemfibrozil, a crescut concentrația de loperamidă de aproximativ 2 ori. Administrarea concomitentă cu itraconazol și gemfibrozil a dus la o creștere de 4 ori a concentrațiilor plasmatice maxime de loperamidă și la 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 substituției cifră-simbol).

Administrarea concomitentă de loperamidă (16 mg în doză unică) și ketoconazol, un inhibitor al CYP3A4 și 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 administrată oral a determinat o creștere de 3 ori a concentrațiilor plasmatice de desmopresină, probabil ca urmare a motilității gastrointestinale mai lente.

Se consideră că medicamentele cu proprietăți farmacologice similare pot potența efectul loperamidei și medicamentele care accelerează tranzitul gastrointestinal pot scădea efectul acesteia.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța administrării loperamidei în timpul sarcinii la om nu a fost stabilită, deși din studiile efectuate la animale nu au fost evidențiate efecte embriotoxice și teratogene ale clorhidratului de loperamidă. Ca și în cazul altor medicamente, nu se recomandă administrarea loperamidei în timpul sarcinii, în special în cursul primului trimestru.

Alăptarea

Cantități mici de loperamidă pot trece în laptele matern. Prin urmare, nu este recomandată administrarea clorhidratului de loperamidă în timpul alăptării.

Prin urmare, femeile gravide sau care alăptează trebuie sfătuite să se adreseze medicului pentru un tratament adecvat.

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

În cazul în care diareea este tratată cu Loperamid LPH, pot apărea pierdere a conștienței, nivel scăzut al conștienței, oboseală, amețeli sau somnolență (vezi pct. 4.8). Prin urmare, se recomandă prudență la conducerea vehiculelor sau manipularea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Adulți și adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani

Siguranța administrării clorhidratului de loperamidă a fost evaluată la 2755 de adulți și adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani care au fost incluși în 26 de studii clinice controlate și necontrolate cu clorhidrat de loperamidă pentru tratamentul diareei acute.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (de exemplu, frecvență ≥1%) în studiile clinice cu clorhidrat de loperamidă în tratamentul diareei acute au fost: constipație (2,7%), flatulență (1,7%), cefalee (1,2%) și greață (1,1%).

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse care au fost raportate în cazul utilizării clorhidratului de loperamidă atât din studiul clinic (diaree acută), cât și din experiența de după punerea pe piață.

Categoriile de frecvență utilizează următoarea convenție: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 și <1/10); mai puțin frecvente (≥1/1 000 și <1/100); rare (≥1/10 000 și <1/1 000); și foarte rare (<1/10 000).

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasa de sisteme și organe	Frecvență		
	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	Amețeală, Somnolență ^a	Pierdere a conștienței ^a , Stupor ^a , Nivel scăzut de conștiență ^a , Hipertonie ^a , Anomalii de coordonare ^a
Tulburări oculare			Mioză ^a
Tulburări gastrointestinale	Constipație, Greață, Flatulență	Dureri abdominale, Disconfort abdominal, Xerostomie, Dureri în partea superioară a abdomenului, Vărsături, Dispepsie ^a	Ileus ^a (inclusiv ileus paralytic), Megacolon ^a (inclusiv megacolon toxic ^b), Distensie abdominală
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat		Eritem	Erupții buloase ^a (inclusiv sindrom 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 rapoartele de după punerea pe piață pentru clorhidratul de loperamidă. Deoarece procesul de determinare a reacțiilor adverse de după punerea pe piață nu a făcut diferența între indicațiile cronice și cele acute sau între adulți și copii, frecvența este estimată din toate studiile clinice cu clorhidrat de loperamidă (tratament acut și cronic), inclusiv studii la copii ≤ 12 ani (N = 3683). ^b Vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.			

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

Agencia 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 supradozaj relativ din cauza unei disfuncții hepatice) pot apărea scădere a 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 disfuncții hepatice 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. Supradozajul poate scoate în evidență existența sindromului Brugada.

Tratament

Dacă apar simptome ale supradozajului se poate administra naloxonă ca antidot. Deoarece durata de acțiune a loperamidei este mai mare decât cea a naloxonei (de la 1 la 3 ore), ar putea fi indicată administrarea repetată a naloxonei. De aceea, pacienții trebuie să fie supravegheați îndeaproape timp de cel puțin 48 ore, pentru a observa semnele unei eventuale deprimări a sistemului nervos central.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antipropulsive, codul ATC: A07DA03

Mecanism de acțiune

Loperamida se leagă de receptorii opioizi din peretele intestinal, reducând mișcările peristaltice propulsive, măbind timpul de tranzit intestinal și îmbunătățind resorbția apei și a electroliților.

Loperamida crește tonusul sfincterului anal, prin aceasta reducând incontinența și nevoia imperioasă de a defeca.

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu clinic randomizat, dublu orb, la care au participat 56 de pacienți tratați cu loperamidă pentru diaree acută, efectul antidiareic s-a instalat în decurs de o oră după administrarea unei doze unice de 4 mg. Comparația clinică cu alte medicamente antidiareice a confirmat instalarea rapidă a efectului loperamidei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Cea mai mare parte din loperamida ingerată este absorbită în intestin, dar ca urmare a metabolizării semnificative la nivelul primului pasaj hepatic, biodisponibilitatea sistemică este de aproximativ doar 0,3%.

Distribuție

Studiile de distribuție efectuate la șobolani arată o afinitate mare pentru peretele intestinal, cu o predilecție pentru legarea de receptorii din stratul muscular longitudinal. Legarea loperamidei de proteinele plasmatică este de 95%, în principal de albumină. Datele non-clinice au arătat că loperamida este un substrat al glicoproteinei-P.

Metabolizare

Loperamida este aproape complet transformată la nivel hepatic, unde este predominant metabolizată, conjugată 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 de metabolizare intensă la nivelul primului pasaj hepatic, concentrațiile plasmatică ale medicamentului nemodificat rămân foarte reduse.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică al loperamidei la om este de aproximativ 11 ore, variind în intervalul 9-14 ore. Eliminarea loperamidei nemetabolizate și a metaboliților se produce în principal prin fecale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile privind tratamentul acut și cronic cu loperamidă nu au evidențiat toxicitate specifică. Rezultatele studiilor efectuate *in vitro* și *in vivo* au indicat faptul că loperamida nu este genotoxică. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani, dozele foarte mari (40 mg/kg și zi – de 240 de ori mai mari decât doza maximă recomandată pentru utilizare la om) au afectat fertilitatea și supraviețuirea fătului, în asociere cu toxicitatea maternă. Dozele 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 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

Manitol (E 421)
Sucraloză (E 955)
Crospovidonă (E 1202)

Acid citric anhidru (E 330)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Aromă de mentă
Talc (E 553)
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PVdC/Al, disponibile în cutii de carton.
Blistere din Al/Al, disponibile în cutii de carton.

Mărimi de ambalaj: 6, 8, 10, 12, 16 sau 20 comprimate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Labormed-Pharma S.A.
Bd. Th. Pallady 44 B, Sector 3
București 032266
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15123/2023/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2023