

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Loperamid LPH 2 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține clorhidrat de loperamidă 2 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 196 mg, para-hidroxibenzoat de metil 0,714 mg, para-hidroxibenzoat de n-propil 0,179 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule cu capac de culoare albastru-opac și corp de culoare verde-opac, conținând o pulbere de culoare albă sau aproape albă, parțial compactă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Tratamentul simptomatic al episoadelor acute de diaree asociată cu sindromul colonului iritabil la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, după confirmarea diagnosticului.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Diaree acută

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Doza inițială recomandată este de 4 mg clorhidrat de loperamidă (2 capsule Loperamid LPH), urmată de 2 mg clorhidrat de loperamidă (1 capsulă Loperamid LPH) după fiecare scaun diareic. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 12 mg clorhidrat de loperamidă (6 capsule Loperamid LPH).

Diaree acută asociată cu sindromul colonului iritabil, după confirmarea diagnosticului

Adulți cu vârsta de 18 ani și peste

Doza inițială recomandată este de 4 mg clorhidrat de loperamidă (2 capsule Loperamid LPH), urmată de 2 mg clorhidrat de loperamidă (1 capsulă Loperamid LPH) după fiecare scaun diareic, sau la recomandarea medicului. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 12 mg clorhidrat de loperamidă (6 capsule Loperamid LPH).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Copii și adolescenți

Loperamida este contraindicată la copiii cu vârsta sub 12 ani.

Insuficiență renală

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

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

Acest medicament este contraindicat:

- la pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la clorhidrat de loperamidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- la copii cu vârsta sub 12 ani.
- la pacienții cu dizenterie acută, caracterizată prin scaune cu sânge și febră mare;
- la pacienții cu colită ulceroasă acută;
- la pacienții cu enterocolită bacteriană determinată de microorganisme invazive, incluzând *Salmonella*, *Shigella* și *Campylobacter*;
- la pacienții cu colită pseudomembranoasă asociată cu administrarea antibioticelor cu spectru larg.

În general, 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 speciale și precauții 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 cazul (sau când este indicat). În diareea acută, prioritate o constituie prevenția sau restabilirea depleției de lichide și electroliți. Acest lucru este deosebit de important la copii mici și la pacienții vârstnici și vulnerabili cu diaree acută. Utilizarea acestui medicament nu exclude administrarea terapiei de restabilire a echilibrului hidrolitic și electrolic.

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 al unor posibile afecțiuni grave, acest medicament nu trebuie utilizat pentru perioade îndelungate până când nu se investighează cauza care a determinat diareea.

În cazul diareei acute, dacă nu se observă nici o ameliorare în 48 ore de la începerea tratamentului, trebuie întreruptă administrarea loperamidei, pacientul trebuie sfătuit să se adreseze medicului 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. La pacienții cu SIDA și colită de etiologie

infecțioasă, atât de cauză virală cât și bacteriană, cărora li s-a administrat clorhidrat de loperamidă s-au raportat cazuri izolate de constipație și risc crescut de megacolon toxic.

Cu toate că nu sunt disponibile date farmacocinetice la pacienții cu insuficiență hepatică, loperamida trebuie administrată cu precauție la acești pacienți, datorită unei metabolizări reduse la primul pasaj, deoarece poate determina un supradozaj relativ. Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie strict monitorizați pentru a observa apariția semnelor de toxicitate la nivelul SNC.

S-au raportat evenimente cardiace incluzând prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor, în asociere cu supradozajul. Unele cazuri au fost fatale (vezi pct. 4.9). Pacienții nu trebuie să depășească doza recomandată și/sau perioada de tratament recomandată.

Loperamid LPH 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 LPH conține para-hidroxibenzoat de metil și para-hidroxibenzoat de n-propil. Poate provoca reacții alergice (chiar întârziate).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Date non-clinice au arătat că loperamida este un substrat pentru glicoproteina P. Administrarea concomitentă a loperamidei (în 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 a loperamidei. Nu se cunoaște importanța clinică a acestei interacțiuni farmacocinetice cu inhibitori ai glicoproteinei P în cazul în care loperamida este administrată în doza recomandată.

Administrarea concomitentă de loperamidă (o doză unică de 4mg) și itraconazol, un inhibitor al 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 al CYP2C8, a dus la o creștere de aproximativ două ori a concentrației plasmatice a loperamidei.

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 (de ex. 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 al glicoproteinei P, a dus la creșterea de 5 ori a concentrațiilor plasmatice ale loperamidei. Această creștere nu a fost asociată cu amplificarea efectelor farmacodinamice, măsurată prin pupilometrie.

Asocierea cu desmopresină administrată pe cale orală a dus la o creștere de 3 ori a concentrațiilor plasmatice ale acesteia, probabil datorită unei motilități gastro-intestinale încetinite.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu a fost stabilită siguranța la femeile gravide, deși studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte embriotoxice și teratogene. Asemeni altor medicamete, administrarea medicamentului în timpul sarcinii, în special în cursul primului trimestru nu este recomandată.

Alăptarea

Cantități mici de loperamidă pot apărea în laptele matern. Prin urmare, acest medicament nu este recomandat pe parcursul alăptării.

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

Fertilitatea

Nu s-a evaluat efectul asupra fertilității.

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

Loperamida determină uneori somnolență, oboseală, amețeli, pierdere a conștienței sau deprimarea stării de conștiență, prin urmare putând influența negativ capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8). Prin urmare, este indicată prudența atunci când se conduc mașini sau se folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Adulți, copii și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Siguranța utilizării clorhidratului de loperamidă pentru tratamentul diareei acute a fost evaluată în 26 de studii clinice controlate și necontrolate, la care au participat 2755 adulți, copii și adolescenți cu vârsta peste 12 ani.

În cadrul studiilor clinice, reacțiile adverse (RA) cele mai frecvent raportate pentru clorhidratul de loperamidă au fost: constipație (2,7%), flatulență (1,7%), cefalee (1,2%) și greață(1,1%).

Reacțiile adverse sunt ordonate după frecvență, respectând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În timpul studiilor clinice care au utilizat clorhidratul de loperamidă pentru tratamentul diareei acute și după punerea pe piață au fost observate următoarele reacții adverse:

Tabelul nr. 1: Reacții adverse

Clasificarea pe Aparate, Organe și Sisteme	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 stării de conștiență ^a Stupor ^a Scădere a stării de conștiență ^a Hipertonie ^a Probleme de coordonare ^a
Tulburări oculare			Mioză ^a
Tulburări gastro-intestinale	Constipație Greață Flatulență	Durere abdominală Discomfort abdominal Xerostomie Dureri la nivelul porțiunii superioare a abdomenului Vărsături	Ileus ^a (inclusiv ileus paralytic) Megacolon ^a (inclusiv megacolon toxic) ^b Distensie abdominală

		Dispepsie ^a	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată	Erupții buloase ^a (incluzând 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 s-a făcut pe baza rapoartelor de după punerea pe piață a clorhidratului de loperamidă. Deoarece procesul de evidențiere a RA nu a diferențiat indicațiile cronice de cele acute sau adulții de copii și adolescenți, frecvența a fost estimată în baza tuturor studiilor clinice cu clorhidrat de loperamidă (cu indicație avută sau cronică), incluzând studii clinice la copii cu vârsta ≤12 ani (N=3683).

^b Vezi pct. 4.4 „Atenționări speciale și precauții pentru utilizare”.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

4.9 Supradozaj

Simptome

În caz de supradozaj (inclusiv supradozaj relativ datorită unei afectări hepatice) pot să apară următoarele simptome: deprimarea SNC (stupor, tulburări de coordonare, somnolență, mioză, hipertonie musculară și deprimare respiratorie), constipație, retenție de urină și ileus. Copiii și persoanele cu afecțiuni hepatice pot fi mult mai susceptibili la efectele asupra SNC.

La pacienții care au ingerat o supradoză de clorhidrat de loperamidă, s-au observat evenimente cardiace precum prelungirea intervalului QT, torsada vârfurilor, alte aritmii ventriculare grave, stop cardiac și sincopă de cauză cardiacă (vezi pct. 4.4). S-au raportat, de asemenea, cazuri letale.

Tratament

În cazul unei supradoze, trebuie inițiată monitorizarea prin intermediul EKG a prelungirii intervalului QT.

Dacă apar simptome SNC, 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, iar pacienții vor fi supravegheați îndeaproape timp de 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: inhibitori ai peristaltismului, antipropulsive, codul ATC: A07DA03.

Mecanism de acțiune

Loperamida se leagă de receptorii opioizi din peretele intestinal. La acest nivel, inhibă eliberarea de acetilcolină și prostaglandine, prin aceasta reducând mișcările peristaltice propulsive, măbind timpul de tranzit intestinal și măbind resorbția apei și a electroliților. Loperamida crește tonusul sfîcterului anal, prin aceasta reducând incontinența și nevoia imperioasă de a defeca.

Efecte farmacodinamice

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.

Siguranța și eficacitatea clinică

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea pe cale orală, loperamida se absoarbe în proporție mică din tractul digestiv. Din cauza efectului semnificativ al primului pasaj hepatic, biodisponibilitatea sistemică este de aproximativ 0,3%.

Distribuție

Se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic (95%), în principal de albumină. Datele preclinice au arătat că loperamida este un substrat al glicoproteinei P. Suferă un important proces de metabolizare la primul pasaj hepatic.

Studiile de distribuție a medicamentului efectuate la șobolani arată o mare afinitate pentru peretele intestinului, cu o predilecție de legare de receptori din stratul muscular longitudinal.

Metabolizare

Loperamida este extrasă aproape complet de ficat, unde este preponderent metabolizată, conjugată și excretată prin bilă. Excreția se produce în principal prin N-demetilare oxidativă, care este calea metabolică principală a loperamidei și este mediată în principal de CYP3A4 și CYP2C8. Datorită efectului semnificativ al primului pasaj hepatic, concentrațiile plasmatic ale loperamidei neterminate rămân extrem de scăzute.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică la om este de aproximativ 11 ore cu un interval de 9-14 ore. Excreția loperamidei neterminate și a metaboliților se produce în principal, prin materiile fecale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile privind toxicitatea acută și cronică a loperamidei nu au evidențiat toxicitate specifică. Rezultatele studiilor făcute *in vitro* și *in vivo* au indicat faptul că loperamida nu este genotoxică. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, efectuate la femele de șobolan, conform comparațiilor de doze pe suprafața corporală (mg/m^2), administrarea de doze foarte mari de loperamidă (40 mg/kg și zi - de 240 de ori doza maximă utilizată la om (DMUO) a determinat toxicitate maternă asociată cu afectare a fertilității și a afectat supraviețuirea fătului. Doze mai mici ($\geq 10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{zi}$ - de 5 ori DMUO) nu au determinat efecte asupra sănătății materne sau fetale și nu au afectat dezvoltarea peri- și post-natală.

Studiile non-clinice *in vitro* și *in vivo* de evaluare a loperamidei nu au indicat efecte electrofiziologice cardiace semnificative în intervalul de concentrații relevante terapeutic și la multiple semnificative ale acestui interval (până la de 47 ori). Cu toate acestea la concentrații foarte mari asociate cu

supradozajul (vezi pct. 4.4), loperamida are acțiune asupra electrofiziologiei cardiace constând în inhibarea curenților de potasiului (HERG) și sodiu și în aritmii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Capsula (cap și corp)

Dioxid de titan (E 171)

Indigotină (E 132)

Oxid galben de fer (E 172)

Albastru strălucitor FCF (E 133)

Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

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

Labormed Pharma S.A.

Bd. Theodor Pallady nr. 44 B, Sector 3

București, România.

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

1728/2009/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare -Mai 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie, 2020