

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Losipaco 2 mg/125 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2 mg di loperamide cloridrato e simeticone equivalente a 125 mg di dimeticone.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene meno di 1 mmol di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa da bianca a biancastra, a forma di capsula, (circa 16,6 x 6,8 mm) con "LO-SI" impresso su un lato e "2" e "125" impressi sul lato opposto, separati da una linea d'incisione.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Le compresse di Losipaco sono indicate per il trattamento sintomatico della diarrea acuta negli adulti e negli adolescenti di età pari e superiore ai 12 anni quando la diarrea acuta è associata a disturbo addominale correlato a meteorismo, inclusi gonfiore, crampi o flatulenza.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte con del liquido.

Adulti al di sopra di 18 anni:

Due compresse da prendere inizialmente, seguite da una compressa dopo ogni scarica diarroica. Non si devono prendere più di 4 compresse in un giorno, limitatamente a non più di 2 giorni.

Adolescenti tra 12 e 18 anni:

Una compressa da prendere inizialmente, seguita da una compressa dopo ogni scarica diarroica. Non si devono prendere più di 4 compresse in un giorno, limitatamente a non più di 2 giorni.

Uso nei bambini:

Losipaco non deve essere usato nei bambini al di sotto dei 12 anni.

Uso negli anziani:

Per gli anziani non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Uso nella compromissione renale:

In caso di compromissione renale non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Uso nella compromissione epatica:

Benché non siano disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti con insufficienza epatica, Losipaco deve essere usato con cautela in questi pazienti a causa di un ridotto metabolismo di primo passaggio (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Losipaco non deve essere usato in:

- Bambini di età inferiore ai 12 anni.
- Pazienti con ipersensibilità nota ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con dissenteria acuta, che è caratterizzata da sangue nelle feci e febbre alta.
- Pazienti con colite ulcerativa acuta.
- Pazienti con colite pseudomembranosa associata all'uso di antibiotici a largo spettro.
- Pazienti con enterocolite batterica causata da organismi invasivi inclusi Salmonella, Shigella e Campylobacter.

Losipaco non deve essere usato quando è necessario evitare l'inibizione della peristalsi a causa di un possibile rischio di sequele significative incluso ileo, megacolon e megacolon tossico. La terapia deve essere immediatamente interrotta quando sono presenti costipazione, ileo o quando si sviluppa distensione addominale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento della diarrea con loperamide-simeticone è solo sintomatico. Se appropriato, deve essere somministrato un trattamento specifico ogni qual volta possa essere determinata un'eziologia di base.

Nei pazienti con diarrea (grave) può verificarsi deplezione idroelettrolitica. È importante prestare attenzione ad un adeguato ripristino dei liquidi e degli elettroliti.

Se non si osserva alcun miglioramento clinico entro 48 ore, la somministrazione di Losipaco deve essere interrotta. I pazienti devono essere consigliati di consultare il medico.

I pazienti con AIDS trattati con Losipaco per la diarrea devono interrompere la terapia ai primi segni di distensione addominale. Sono stati riferiti casi isolati di stitichezza con un aumento del rischio di megacolon tossico in pazienti con AIDS con colite infettiva da patogeni sia batterici che virali trattati con loperamide cloridrato.

In associazione al sovradosaggio, sono stati segnalati eventi cardiaci tra cui il prolungamento dell'intervallo QT e quello del complesso QRS, torsione di punta. Alcuni casi hanno avuto esito fatale (vedere paragrafo 4.9). Il sovradosaggio può rendere manifesta la presenza della sindrome di Brugada. È opportuno che i pazienti non superino la dose raccomandata e/o non protraggano la durata raccomandata della terapia.

Benché non siano disponibili dati di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica, Losipaco deve essere usato con cautela in questi pazienti a causa di un ridotto metabolismo di primo passaggio. Questo medicinale deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica poiché può causare un sovradosaggio relativo che porta ad una tossicità a carico del sistema nervoso centrale (SNC). In pazienti con grave disfunzione epatica Losipaco deve essere usato sotto supervisione medica.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I dati non clinici hanno mostrato che loperamide è un substrato della glicoproteina P. La somministrazione concomitante di loperamide (16 mg in dose singola) con chinidina o ritonavir,

entrambi inibitori della glicoproteina P, ha causato un aumento di 2-3 volte delle concentrazioni plasmatiche di loperamide. La rilevanza clinica di questa interazione farmacocinetica con gli inibitori della glicoproteina P, quando loperamide è somministrata ai dosaggi raccomandati, non è nota.

La somministrazione concomitante di loperamide (4 mg in singola dose) e itraconazolo, un inibitore di CYP3A4 e glicoproteina P, ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di loperamide di 3-4 volte. Nello stesso studio, gemfibrozil, un inibitore di CYP2C8, ha aumentato la loperamide di circa 2 volte. L'uso concomitante di itraconazolo e gemfibrozil ha aumentato i livelli plasmatici massimi di loperamide di 4 volte e l'esposizione plasmatica totale di 13 volte. Questi aumenti non sono stati associati ad effetti misurabili sul SNC, come rilevato dai test psicomotori (ad es. sonnolenza soggettiva e test di sostituzione numeri/simboli - Digit Symbol Substitution Test).

La somministrazione concomitante di loperamide (16 mg in dose singola) e chetoconazolo, un inibitore di CYP3A4 e glicoproteina P, ha dato luogo ad un aumento di 5 volte delle concentrazioni plasmatiche di loperamide. Questo aumento non è stato associato ad effetti farmacodinamici aumentati come rilevato dalla pupillometria.

Il trattamento concomitante con desmopressina per somministrazione orale ha causato un aumento di 3 volte delle concentrazioni plasmatiche di desmopressina, presumibilmente dovute a motilità gastrointestinale rallentata.

Si prevede che medicinali con simili proprietà farmacologiche possano potenziare l'effetto di loperamide e che i medicinali che accelerano il transito gastrointestinale possano ridurre gli effetti.

Poiché il simeticone non è assorbito dal tratto gastrointestinale, non si prevedono interazioni rilevanti tra simeticone e altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sono disponibili dati limitati sull'uso di loperamide nelle donne in gravidanza. In uno di due studi epidemiologici l'uso di loperamide durante la prima fase della gravidanza ha suggerito un possibile aumento moderato del rischio di ipospadia, tuttavia non è stato possibile identificare un aumento del rischio di malformazioni maggiori. Gli studi animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Se possibile, l'uso di Losipaco deve essere evitato durante il primo trimestre di gravidanza, tuttavia può essere usato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza quando le misure dietetiche sono insufficienti ed è indicata un'inibizione indotta da farmaco della motilità intestinale.

Allattamento

Solo piccole quantità di loperamide cloridrato possono comparire nel latte materno. Pertanto, Losipaco può essere usato durante l'allattamento quando le misure dietetiche sono insufficienti ed è indicata un'inibizione indotta da farmaco della motilità intestinale.

Fertilità

Solo dosi elevate di loperamide cloridrato hanno influenzato la fertilità femminile in studi non clinici (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nei pazienti che assumono loperamide sono stati riferiti stanchezza, capogiri e sonnolenza. Se si manifestano questi effetti, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

Vedere il paragrafo 4.8 Effetti indesiderati.

4.8 Effetti indesiderati

L'uso di loperamide più simeticone, nel trattamento dei sintomi della diarrea e del disturbo addominale correlato a meteorismo associato a patologia diarroica acuta, è stato studiato in 5 studi clinici controllati con placebo e attivo che hanno coinvolto 462 adulti trattati con loperamide più simeticone. Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più frequentemente riportate associate con l'uso del farmaco in questi studi clinici sono state nausea e disgeusia, riferite rispettivamente nell'1,7% e nell'1,9% dei pazienti, e sono state considerate comuni.

La tabella seguente mostra le ADR che sono state riferite con l'uso di loperamide più simeticone o di loperamide in monoterapia, provenienti sia dagli studi clinici che dall'esperienza post-marketing, incluse le suddette ADR. Le categorie di frequenza riportate utilizzano la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione sistemi e organi | Reazioni avverse | | |
|--|-------------------|------------------|---|
| | Frequenza | | |
| | Comune | Non comune | Non nota |
| Disturbi del sistema immunitario | | | Ipersensibilità inclusi: shock anafilattico, reazione anafilattoide |
| Patologie del sistema nervoso | | Sonnolenza | Perdita di coscienza, riduzione del livello di coscienza, capogiri |
| Patologie gastrointestinali (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) | Nausea, disgeusia | Stipsi | Megacolon, incluso megacolon tossico; ileo; dolore addominale; vomito; distensione dell'addome; dispepsia; flatulenza |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Eruzione cutanea | Angioedema, orticaria, prurito |
| Patologie renali e urinarie | | | Ritenzione di urina |

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Nei soggetti che hanno ingerito dosi eccessive di loperamide, sono stati osservati eventi cardiaci quali il prolungamento dell'intervallo QT e quello del complesso QRS, torsione di punta, altre gravi aritmie ventricolari, arresto cardiaco e sincope (vedere paragrafo 4.4). Sono stati segnalati anche casi fatali. Il sovradosaggio può rendere manifesta la presenza della sindrome di Brugada.

Nei casi di sovradosaggio (incluso il sovradosaggio relativo dovuto a disfunzione epatica) possono verificarsi depressione del SNC (stupore, coordinazione anomala, sonnolenza, miosi, ipertonia muscolare e depressione respiratoria), secchezza della bocca, disturbo addominale, nausea e vomito, stipsi, ritenzione di urina e ileo paralitico. I bambini possono essere ancora più sensibili agli effetti sul SNC rispetto agli adulti.

Gestione

Se si verificano sintomi di sovradosaggio, può essere somministrato naloxone come antidoto. Poiché la durata di azione di loperamide è più lunga di quella del naloxone (1-3 ore), può essere indicato il trattamento ripetuto con naloxone. Pertanto il paziente deve essere monitorato da vicino per almeno 48 ore per rilevare qualsiasi possibile segno di depressione del SNC.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antipropulsivi antidiarroici, codice ATC: A07DA53

Loperamide si lega ai recettori oppioidi della parete intestinale, riducendo la peristalsi propulsiva, aumentando il tempo di transito intestinale e incrementando il riassorbimento di acqua ed elettroliti. Loperamide non altera la flora fisiologica. Loperamide aumenta inoltre il tono dello sfintere anale. Losipaco non agisce centralmente.

Simeticone è un agente inerte attivo in superficie con proprietà antischiuma, potenzialmente in grado di alleviare i sintomi legati al meteorismo associato a diarrea.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: La maggior parte di loperamide ingerito è assorbito dall'intestino, ma a causa del significativo metabolismo di primo passaggio, la biodisponibilità sistemica è solo dello 0,3% circa. Il componente simeticone dell'associazione loperamide-simeticone non viene assorbito.

Distribuzione: Gli studi sulla distribuzione nei ratti mostrano elevata affinità per la parete intestinale con preferenza per il legame ai recettori nello strato muscolare longitudinale. Loperamide si lega alle proteine plasmatiche per il 95%, principalmente all'albumina. Dati non clinici hanno mostrato che loperamide è un substrato della glicoproteina P.

Metabolismo: Loperamide è quasi completamente estratto dal fegato, dove viene principalmente metabolizzato, coniugato ed escreto tramite la bile. La N-demetilazione ossidativa è la principale via metabolica per loperamide e viene mediata principalmente attraverso CYP3A4 e CYP2C8. A causa di questo effetto elevato di primo passaggio, le concentrazioni plasmatiche di farmaco immodificato restano estremamente basse.

Eliminazione: L'emivita di loperamide nell'uomo è di circa 11 ore con un range di 9-14 ore. L'escrezione di loperamide immodificato e dei suoi metaboliti ha luogo principalmente tramite le feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi acuti e cronici su loperamide non hanno mostrato tossicità specifica. I risultati di studi condotti *in vivo* e *in vitro* hanno indicato che loperamide non è genotossico. Negli studi di riproduzione, a dosi molto elevate (40 mg/kg/die – 240 volte il livello massimo usato nell'uomo) loperamide ha compromesso la fertilità e la sopravvivenza fetale in associazione con tossicità materna nei ratti. Dosi inferiori non hanno avuto effetti sulla salute della madre e del feto e non hanno influenzato lo sviluppo peri- e post-natale.

La valutazione non clinica *in vitro* e *in vivo* di loperamide non indica effetti significativi a carico dell'elettrofisiologia cardiaca entro l'intervallo di concentrazione terapeuticamente rilevante e a multipli significativi di questo intervallo (fino a 47 volte superiori). Tuttavia, a concentrazioni estremamente alte associate al sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4), loperamide comporta effetti elettrofisiologici cardiaci che consistono in aritmie e nell'inibizione dei canali del potassio (hERG) e del sodio.

Simeticone appartiene alla classe dei polidimetilsiliconi lineari, ampiamente utilizzati in generale e in medicina da molti anni. Considerati biologicamente inerti, non mostrano proprietà tossiche e non sono stati oggetto di studi specifici sulla tossicità negli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio amido glicolato
Ipromellosa (E464)
Povidone (E2101)
Calcio fosfato (E341)
Mannitolo (E421)
Magnesio stearato (E572)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister a pressione che includono un film trasparente in PVC/ACLAR, rivestimento termosaldato e foglio di alluminio.

Blister a pressione che includono un film trasparente in PVC/PVdC, rivestimento termosaldato e foglio di alluminio.

Confezioni da 6, 8 e 12 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RECORDATI Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A. - Via Matteo Civitali, 1 - 20148 Milano.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|--|------------------|
| “2 mg/125 mg compresse” 6 compresse in blister PVC/ACLAR/Al | AIC n. 042141034 |
| “2 mg/125 mg compresse” 6 compresse in blister PVC/PVDC/Al | AIC n. 042141046 |
| “2 mg/125 mg compresse” 8 compresse in blister PVC/ACLAR/Al | AIC n. 042141010 |
| “2 mg/125 mg compresse” 8 compresse in blister PVC/PVDC/Al | AIC n. 042141022 |
| “2 mg/125 mg compresse” 12 compresse in blister PVC/ACLAR/Al | AIC n. 042141059 |
| “2 mg/125 mg compresse” 12 compresse in blister PVC/PVDC/Al | AIC n. 042141061 |

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 05 Maggio 2014

Data del rinnovo più recente: 13 Giugno 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco