

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lopemid 2mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula contiene: 2,0 mg di loperamide cloridrato.

Eccipienti con effetti noti:

Lopemid 2 mg capsule rigide contiene lattosio

Per l'elenco completo gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lopemid è indicato per il trattamento sintomatico della diarrea acuta e cronica.

Dopo ileostomia esso permette di diminuire il numero ed il volume delle scariche e di aumentarne la consistenza.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e bambini dai 6 ai 17 anni

Diarrea acuta

La dose iniziale è di 2 capsule (4mg) per gli adulti e 1 capsula (2mg) per i bambini. Proseguire il trattamento con 1 capsula (2mg) dopo ciascuna evacuazione successiva di feci non formate (molliti).

Diarrea cronica

La dose iniziale è di 2 capsule (4mg) al giorno per gli adulti e 1 capsula (2mg) al giorno per i bambini.

Questa dose iniziale deve essere adattata fino a che non si ottengono 1-2 evacuazioni solide al giorno, che generalmente sono raggiunte con una dose di mantenimento da 1 a 6 capsule al giorno (2mg-12mg)

La dose massima giornaliera sia per la diarrea acuta che cronica è di 8 capsule (16 mg) al giorno per gli adulti; nei bambini la dose deve essere correlata al peso corporeo (3 capsule/20 Kg) ma non deve superare un massimo di 8 capsule al giorno.

Diminuire la dose dopo la normalizzazione delle feci.

Attenzione: non usare per più di due giorni.

In caso di eventuale stipsi, sospendere la terapia.

Popolazioni speciali

Bambini al di sotto dei 2 anni

La Loperamide HCL non dovrebbe essere utilizzata in bambini al di sotto dei due anni

Anziani

Negli anziani non è necessario un aggiustamento della dose

Compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale non è necessario un aggiustamento della dose.

Compromissione della funzionalità epatica

Nonostante non siano disponibili dati di farmacocinetica in pazienti con compromissione della funzionalità epatica, la loperamide HCL deve essere usata con cautela in questi pazienti a causa del ridotto metabolismo di primo passaggio (Vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Modo di somministrazione

Assumere per bocca con un po' d'acqua

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Lopemid non deve essere impiegato nei bambini al di sotto dei 2 anni.

Lopemid non deve essere impiegato come terapia primaria:

- In pazienti con dissenteria acuta caratterizzata da presenza di sangue nelle feci e da febbre alta;
- In pazienti con colite ulcerosa acuta
- In pazienti con enterocoliti batteriche causate da organismi invasivi incluso Salmonella, Shigella e Campilobacter
- In pazienti con colite pseudomembranosa dovuta all'uso di antibiotici ad ampio spettro;

In generale, l'uso di loperamide HCL è controindicato in tutti i casi in cui deve essere evitata una inibizione della peristalsi intestinale a causa del possibile rischio di conseguenze significative compresi ileo, megacolon e megacolon tossico

Il trattamento con Loperamide HCL deve essere interrotto immediatamente in caso di stipsi, distensione addominale o ileo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento della diarrea con loperamide HCl è soltanto sintomatico. Ogni volta che può essere determinata un'eziologia di base, deve essere somministrato un trattamento specifico quando opportuno

Nei pazienti con diarrea, soprattutto nei bambini, può verificarsi una importante perdita di liquidi ed elettroliti. In questi casi la contromisura più importante consiste nel reintegrare appropriatamente i liquidi e gli elettroliti stessi con un'adeguata terapia sostitutiva. La loperamide non deve essere somministrata in bambini di età compresa tra i 2 e i 6 anni senza la prescrizione e la supervisione di un medico.

Negli episodi di diarrea acuta, se non si osserva un miglioramento della sintomatologia clinica entro 48 ore, il trattamento con loperamide HCl deve essere interrotto e il paziente deve essere avvisato della necessità di recarsi dal medico per un consulto.

I pazienti affetti da AIDS trattati con Loperamide HCl per diarrea, devono interrompere la terapia ai primi segni di distensione addominale. Nei pazienti affetti da AIDS con colite infettiva di origine batterica o virale, trattati con loperamide HCl, si sono riscontrati isolati casi di ostruzione intestinale con un aumentato rischio di megacolon tossico.

Sebbene non siano disponibili dati di farmacocinetica in pazienti affetti da disfunzione epatica, la loperamide HCl deve essere utilizzata con cautela in questi pazienti a causa della riduzione del metabolismo di primo passaggio. Pazienti affetti da disfunzione epatica devono essere monitorati per segni di tossicità a carico del SNC.

Sono stati segnalati eventi cardiaci tra cui il prolungamento del QT e quello del complesso QRS, torsioni di punta in associazione al sovradosaggio. Alcuni casi hanno avuto esito fatale (vedere paragrafo 4.9). È opportuno che i pazienti non superino la dose raccomandata e/o non protraggano la durata della terapia.

Il sovradosaggio può rendere manifesta la presenza della sindrome di Brugada.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Lopemid 2mg capsule contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I dati non clinici hanno dimostrato che la loperamide è un substrato della glicoproteina P.

La somministrazione concomitante di loperamide (in singola dose da 16 mg) con chinidina o ritonavir (entrambi inibitori della glicoproteina P) ha mostrato aumenti dei livelli plasmatici di loperamide da 2 a 3 volte.

La rilevanza clinica di questa interazione farmacocinetica con gli inibitori della glicoproteina P, quando la loperamide è somministrata alle dosi raccomandate non è nota.

La somministrazione concomitante della loperamide (in dose singola da 4 mg) e itraconazolo, un inibitore del CYP3A4, e della glicoproteina P, ha mostrato un aumento delle concentrazioni plasmatiche della loperamide di 3-4 volte. Nello stesso studio il gemfibrozil un inibitore del CYP2C8, ha mostrato un aumento dei livelli plasmatici della loperamide di 2 volte. La combinazione di itraconazolo e gemfibrozil ha mostrato un aumento del picco di livello plasmatico della loperamide di 4 volte e un aumento della esposizione plasmatica totale di 13 volte. Questi incrementi non erano associati con effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) come rilevato dai test psicomotori (ad esempio sonnolenza soggettiva e il Digit Symbol Substitution Test).

La somministrazione concomitante di loperamide (in singola dose da 16 mg) e ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4 e della glicoproteina P, ha mostrato un aumento dei livelli plasmatici della loperamide di 5 volte. Questo aumento non era associato ad un aumento degli effetti farmacodinamici come rilevato dalla pupillometria.

Il trattamento concomitante con la desmopressina orale determinava un aumento delle concentrazioni plasmatiche di desmopressina plasmatica di 3 volte, dovuto presumibilmente ad una rallentata motilità gastrointestinale.

Si sconsiglia l'uso concomitante di inibitori del citocromo CYP450 e di inibitori della glicoproteina P.

Ci si aspetta che farmaci con proprietà farmacologiche simili a quelle della loperamide possano potenziarne l'effetto e che farmaci che accelerano il transito gastrointestinale (per es anticolinergici) possano diminuirlo.

4.6 Gravidanza e allattamento

Sebbene non ci siano indicazioni che la loperamide HCl abbia proprietà teratogene o embriotossiche, il medico dovrebbe valutare attentamente il rapporto rischio beneficio prima di somministrare la Loperamide HCl durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre.

Poiché una piccola quantità di Loperamide può passare nel latte materno, il suo uso non è raccomandato durante l'allattamento.

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

La loperamide HCl può causare stanchezza, vertigini o stordimento. Pertanto si consiglia di usare cautela nel guidare autoveicoli e nell'utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Adulti e bambini di età ≥ 12 anni

La sicurezza di Loperamide HCl è stata valutata in 3076 soggetti adulti e bambini di età ≥ 12 anni che hanno preso parte a 31 studi clinici controllati e non controllati con loperamide HCl utilizzata per il trattamento della diarrea.

Di questi, in 26 studi si trattava di diarrea acuta (N= 2755) e in 5 di diarrea cronica (N=321).

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più comunemente riportate (vale a dire con un'incidenza $\geq 1\%$) negli studi clinici con loperamide HCl per il trattamento della diarrea acuta sono stati i seguenti: stitichezza (2.7%), flatulenza (1.7%), cefalea (1.2%) e nausea (1.1%). Negli studi clinici per il trattamento della diarrea cronica, le ADR più comunemente riportate (vale a dire $\geq 1\%$ di incidenza) sono state le seguenti: flatulenza (2.8%), stitichezza (2.2%), nausea (1.2%) e capogiri (1.2%).

La tabella 1 mostra le ADR che sono state riportate con l'uso di loperamide HCl negli studi clinici (in caso di diarrea acuta o cronica), in adulti e in bambini di età ≥ 12 anni.

La Tabella 1 presenta i risultati di 3076 soggetti adulti e bambini di età ≥ 12 anni che hanno preso parte a 31 studi clinici controllati e non controllati con loperamide cloridrato utilizzata per il trattamento della diarrea. Di questi, in 26 studi si trattava di diarrea acuta (N=2755) e in 5 di diarrea cronica (N=321).

La frequenza delle reazioni avverse presentate in Tabella 1 è definita mediante la seguente convenzione.

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$ fino a $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1000$ fino a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ fino a $< 1/1000$)

Molto raro ($a < 1/10.000$)

Tabella 1: Reazioni avverse riportate con l'uso di Loperamide HCl negli studi clinici in adulti e in bambini di età ≥ 12 anni

Indicazione		
Classificazione per sistemi ed organi	Diarrea Acuta (N= 2755)	Diarrea cronica (N=321)
Patologie del sistema nervoso Cefalea Capogiri	Comune Non comune	Non comune Comune
Patologie		

gastrointestinali Stitichezza, Nausea, Flatulenza, Dolore addominale, Malessere addominale, Bocca secca, Dolore nella parte superiore dell'addome, Vomito Dispepsia, Distensione addominale	Comune Non comune Non comune Raro	Comune Non comune Non comune
Patologia della cute e del tessuto sottocutaneo Eruzione cutanea	Non comune	

Reazioni avverse riportate nell'esperienza post-marketing con la loperamide HCl

Il processo per determinare le reazioni avverse post-marketing per la loperamide HCl non distingue le indicazioni diarrea acuta e cronica o le popolazioni adulti e bambini; i dati raccolti rappresentano pertanto la combinazione delle indicazioni (diarrea acuta e cronica) e delle popolazioni in oggetto (adulti e bambini).

Le reazioni avverse osservate durante l'esperienza post marketing per la loperamide HCl sono elencate di seguito in Tabelle 2 secondo la Classificazione Organo Sistemica, utilizzando la terminologia MedDRA.

Tabella 2: Reazioni avverse riportate con l'uso di loperamide HCl nell'esperienza post-marketing in adulti e bambini

Classificazione per sistemi ed organi	Indicazione Diarrea acuta + cronica
Disordini del sistema immunitario	Reazione di ipersensibilità, reazione anafilattica (incluso shock anafilattico), reazione anafilattoide
Disturbi del sistema nervoso	Sonnolenza, perdita di coscienza, stupore, riduzione del livello di coscienza, ipertonia, disturbi della coordinazione
Patologie dell'occhio	miosi
Patologie gastrointestinali	Ileo (compreso ileo paralitico), megacolon (compreso megacolon tossico), glossodinia
Patologie della cute e	Eruzione bollosa (inclusa la sindrome di

del tessuto sottocutaneo	Steven Johnson, necrolisi epidermica tossica ed eritema multiforme), angioedema, orticaria, prurito
Patologie renali e urinarie	Ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento

Popolazione pediatrica

La sicurezza della loperamide HCl è stata valutata in 607 pazienti di età compresa tra 10 giorni e 13 anni, che hanno preso parte a 13 studi clinici controllati e non controllati con loperamide HCl utilizzata per il trattamento della diarrea acuta. In linea generale, il profilo delle ADR in questa popolazione di pazienti è risultato simile a quello osservato negli studi clinici con loperamide HCl utilizzata in soggetti adulti e ragazzi dai 12 anni in su.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In caso di sovradosaggio, incluso un sovradosaggio relativo a disfunzione epatica, possono manifestarsi depressione del SNC (stupore, movimenti scoordinati, sonnolenza, miosi, ipertonia muscolare, depressione respiratoria), ileo e ritenzione urinaria.

In pazienti che hanno ingerito dosi eccessive di loperamide sono stati osservati eventi cardiaci quali prolungamento dell'intervallo QT e quello del complesso QRS, torsioni di punta, altre gravi aritmie ventricolari, arresto cardiaco e sincope (vedere paragrafo 4.4). Sono stati segnalati anche casi fatali.

I bambini sono più sensibili rispetto agli adulti agli effetti sul Sistema Nervoso Centrale. Pertanto si raccomanda di tenere il prodotto al di fuori della loro portata perché una ingestione accidentale, specialmente nei bambini al di sotto dei 4 anni può causare stipsi e depressione del sistema nervoso centrale con sonnolenza e rallentamento del respiro. In tal caso il paziente va tenuto sotto attenta osservazione per 48 ore.

Il sovradosaggio può rendere manifesta la presenza della sindrome di Brugada.

Trattamento

Misure in caso di sovradosaggio: lavanda gastrica, provocazione del vomito, clisma o somministrazione di lassativi.

Misure urgenti: se compaiono sintomi da sovradosaggio il naloxone può essere iniettato come antidoto; poiché la loperamide ha una durata d'azione più lunga rispetto a quella del naloxone (da 1 a 3 ore), può essere necessario ripetere il trattamento con il naloxone.

Pertanto, il paziente deve essere monitorato per almeno 48 ore per evidenziare un eventuale aggravamento della depressione del sistema nervoso centrale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antipropulsivi Codice ATC: A07DA03

Lopemid esplica attività antidiarroica per effetto diretto sulla peristalsi intestinale; agisce selettivamente sui plessi nervosi di Auerbach della parete intestinale. Inibisce inoltre l'ipersecrezione di liquidi e di elettroliti attraverso la parete intestinale. Non interferisce con la liberazione di acetilcolina a livello delle terminazioni nervose post-gangliari parasimpatiche; non è perciò un farmaco anticolinergico. È privo di effetti sul sistema nervoso centrale: non determina perciò assuefazione né dipendenza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Lopemid è ben assorbito per via orale.

Distribuzione:

Dopo 4 ore dalla somministrazione si ritrovano nel sangue le massime concentrazioni.

Metabolismo:

Solo una piccola parte è eliminata con le urine; la maggior parte viene eliminata con le feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta della loperamide nel ratto è la seguente: DL₅₀ per os 450 mg/kg, DL₅₀ i.p. 43 mg/kg.

Nel corso delle prove di tossicità cronica nel ratto e nel cane il farmaco è risultato ben tollerato e non sono stati messi in evidenza effetti tossici degni di nota. Inoltre la loperamide non è risultata né teratogena né mutagena.

Cancerogenesi: da escludere (ratto).

Attività embriotossica, teratogena sulla fertilità: assente.

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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina; lattosio monoidrato; talco.
Costituenti dell'involucro: gelatina; titanio diossido.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

-Da conservare a temperatura ambiente

6.5 Natura e capacità del contenitore

- blister 30 capsule

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Visufarma S.p.A.

Via Canino, 21 - 00191 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

2 mg capsule rigide" 30 capsule

023691013

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO