

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LOPERAMIDE HEXAL 2 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene:

Principio attivo: loperamide cloridrato 2 mg pari a loperamide 1,8 mg

Eccipiente con effetto noto:

ogni capsula contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula cioè essenzialmente “senza sodio”

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

LOPERAMIDE HEXAL è indicata per il trattamento delle diarree acute e croniche. Dopo ileostomia esso permette di diminuire il numero e il volume delle scariche e di aumentarne la consistenza.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Diarrea acuta

La dose iniziale è di 2 capsule; in seguito 1 capsula dopo ciascuna evacuazione successiva di feci non formate (molli).

Diarrea cronica

Si può ottenere quasi sempre una defecazione normale con una dose adattata a ciascun paziente.

La dose iniziale è di 2 capsule al giorno. Questa dose iniziale viene adattata fino all'ottenimento di 1 o 2 evacuazioni di feci formate al giorno, il che generalmente è possibile con una dose di mantenimento da 1 - 6 capsule (2 mg – 12 mg) al giorno.

Attenzione: per gli adulti la dose massima giornaliera in caso di diarrea acuta e cronica è di 8 capsule (16 mg).

Popolazioni speciali

Bambini di età compresa tra i 6 e i 17 anni (vedere paragrafo 4.3)

Diarrea acuta

La dose iniziale è di 1 capsula; in seguito 1 capsula dopo ciascuna evacuazione successiva di feci non formate (molli).

Diarrea cronica

Si può ottenere quasi sempre una defecazione normale con una dose adattata a ciascun paziente.

La dose iniziale è di 1 capsula al giorno. Questa dose iniziale viene adattata fino all'ottenimento di 1 o 2 evacuazioni di feci formate al giorno, il che generalmente è possibile con una dose di mantenimento da 1 - 6 capsule (2 mg – 12 mg) al giorno.

La dose massima giornaliera nei bambini deve essere correlata al peso corporeo (3 capsule/20 Kg) ma non deve superare un massimo di 8 capsule al giorno.

Diminuire la dose appena ottenuta la normalizzazione delle feci; interrompere il trattamento in caso di stipsi.

I dati disponibili riguardanti l'uso di loperamide HCl nei bambini al di sotto di 12 anni di età sono limitati (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Bambini al di sotto dei 6 anni

Loperamide Hexal 2 mg capsule rigide non deve essere usata nei bambini al di sotto dei 6 anni.

Anziani

Negli anziani non è necessario un aggiustamento della dose.

Compromissione della funzionalità renale

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

Compromissione della funzionalità epatica

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

Modo di somministrazione:

Loperamide Hexal 2 mg capsule rigide: assumere per bocca con un po' d'acqua.

Attenzione:

Non usare per più di 2 giorni. Interrompere in ogni caso il trattamento alla normalizzazione delle feci, o se non si hanno più movimenti intestinali da 12 ore, o se compare stitichezza.

Negli episodi di diarrea acuta la loperamide HCl è generalmente in grado di arrestare i sintomi entro 48 ore. Trascorso questo periodo senza risultati apprezzabili, interrompere il trattamento e consultare il medico.

4.3 Controindicazioni

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

Bambini al di sotto dei 6 anni di età.

Gravidanza e allattamento (vedere sezione 4.6 "Gravidanza e allattamento")

Loperamide Hexal non deve essere utilizzata come terapia primaria:

- nei pazienti con dissenteria acuta, caratterizzata da sangue nelle feci e febbre alta
- nei pazienti con colite ulcerosa acuta
- nei pazienti con enterocoliti batteriche causate da organismi invasivi, inclusi *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter*
- nei pazienti con colite pseudomembranosa associata all'uso di antibiotici ad ampio spettro.

Loperamide cloridrato non deve essere utilizzata quando l'inibizione della peristalsi deve essere evitata a causa del possibile rischio di sequele significative, compresi ileo, megacolon e megacolon

tossico. Loperamide cloridrato deve essere interrotta immediatamente qualora si sviluppino stipsi, distensione addominale o ileo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Nei pazienti con diarrea, specialmente nei bambini, può verificarsi deplezione di liquidi e di elettroliti. In questi casi la contromisura più importante è la somministrazione di un'adeguata terapia sostitutiva a base di liquidi e di elettroliti / terapia di reidratazione orale (ORT).

La bocca secca può anche essere un segno di disidratazione. In caso di disidratazione, un bambino può avere le vertigini e iniziare a vomitare. La somministrazione di un'adeguata terapia di reidratazione orale (ORT) è di nuovo la misura più importante.

Nella diarrea acuta, se non si osserva un miglioramento della sintomatologia clinica entro 48 ore, la somministrazione di loperamide cloridrato deve essere interrotta e si deve consigliare ai pazienti di consultare il medico.

Il rischio di sviluppare ileo aumenta se viene superato il dosaggio raccomandato.

Nella diarrea cronica, dopo un certo periodo, si raccomanda di verificare se una riduzione della dose di loperamide è necessaria o se il trattamento deve essere interrotto.

I pazienti affetti da AIDS trattati con loperamide cloridrato per la diarrea devono interrompere la terapia ai primi segni di distensione addominale. Nei pazienti affetti da AIDS con colite infettiva causata da patogeni virali e batterici trattati con loperamide cloridrato sono stati riportati casi isolati di stipsi con un aumento del rischio di megacolon tossico.

Qualora si manifestassero stipsi oppure distensione addominale o dell'ileo interrompere immediatamente il trattamento.

Sono stati segnalati casi di abuso e uso improprio della loperamide, usata come sostituto degli oppioidi, in individui con dipendenza da tali sostanze (vedere paragrafo 4.9 "Sovradosaggio").

Sebbene non siano disponibili dati farmacocinetici nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica, in tali pazienti loperamide cloridrato deve essere usata con cautela, a causa della riduzione del metabolismo di primo passaggio. I pazienti con disfunzione epatica devono essere attentamente monitorati per segni di tossicità a carico del sistema nervoso centrale (SNC).

Sono stati segnalati eventi cardiaci tra cui il prolungamento del QT e complesso QRS, torsioni di punta in associazione al sovradosaggio. 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 della terapia.

Popolazione pediatrica

Nei bambini tra i 6 e i 12 anni, Loperamide Hexal deve essere utilizzato esclusivamente sotto controllo medico.

I dati disponibili riguardanti l'uso di loperamide HCl nei bambini al di sotto di 12 anni di età sono limitati (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Loperamide Hexal contiene lattosio, pertanto pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o sindrome da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Loperamide Hexal contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

I dati non clinici hanno dimostrato che loperamide è un substrato della P-glicoproteina. La somministrazione concomitante di loperamide (in dose singola da 16 mg) con chinidina o ritonavir, entrambi inibitori della P-glicoproteina, ha mostrato un aumento da 2 a 3 volte dei livelli plasmatici di loperamide. La rilevanza clinica di questa interazione farmacocinetica con gli inibitori della P-glicoproteina, quando loperamide viene somministrata ai dosaggi raccomandati, non è nota.

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

La somministrazione concomitante di loperamide (in dose singola da 16 mg) e ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4 e della P-glicoproteina, ha determinato un aumento di 5 volte delle concentrazioni plasmatiche di loperamide. Questo aumento non era associato a un aumento degli effetti farmacodinamici, come rilevato dalla pupillometria.

Le sostanze che accelerano il transito gastrointestinale possono diminuire l'effetto di Loperamide Hexal.

Il trattamento concomitante con desmopressina per via orale ha determinato un aumento di 3 volte delle concentrazioni plasmatiche di desmopressina, presumibilmente a causa di un rallentamento della motilità gastrointestinale.

Possibili interazioni si possono verificare con: farmaci che rallentano la peristalsi intestinale (ad esempio gli anticolinergici), in quanto gli effetti di loperamide possono essere potenziati.

Il trattamento con sostanze con proprietà farmacologiche simili può potenziare l'effetto della loperamide e i farmaci che accelerano il transito intestinale possono diminuirne l'effetto.

Si sconsiglia l'uso concomitante di inibitori del citocromo CYP 450 e di inibitori della glicoproteina P.

4.6 Fertilità, Gravidanza e allattamento

Fertilità

Risultati di studi su animali non indicano alcun effetto della loperamide HCl sulla fertilità alle dosi terapeutiche. Non ci sono dati disponibili di studi sull'uomo.

Gravidanza

La quantità di dati sull'uso della loperamide nelle donne in gravidanza è limitata. Studi nei ratti hanno mostrato un incremento della mortalità fetale ad alte dosi (vedere paragrafo 5.3). Per questa ragione, finché non ci saranno ulteriori dati disponibili, loperamide HCl deve essere somministrato durante la gravidanza dopo un'attenta valutazione.

Sebbene non vi siano Indicazioni che loperamide cloridrato possieda proprietà teratogene o embriotossiche, i benefici terapeutici previsti devono essere valutati rispetto ai rischi potenziali prima di somministrare loperamide cloridrato durante la gravidanza, soprattutto nel corso del primo trimestre.

Allattamento:

Piccole quantità di loperamide possono comparire nel latte materno umano. Pertanto loperamide cloridrato non è raccomandata durante l'allattamento.

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

Nel contesto di sindromi diarroiche trattate con loperamide cloridrato possono verificarsi stanchezza, vertigini o sonnolenza. Pertanto si consiglia di adottare cautela quando si guida un veicolo e si utilizzano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Adulti e bambini di età ≥ 12 anni

Reazioni avverse riportate negli studi clinici con la loperamide HCl

La sicurezza di loperamide cloridrato è stata valutata in 3076 adulti e bambini di età ≥ 12 anni che hanno partecipato a 31 studi clinici controllati e non controllati con loperamide cloridrato utilizzata per il trattamento della diarrea. Di questi, 26 studi erano sulla diarrea acuta (N=2755) e 5 sulla diarrea cronica (N=321).

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) riportate più comunemente (vale a dire con un'incidenza $\geq 1\%$) nel corso degli studi clinici con loperamide cloridrato per il trattamento della diarrea acuta sono state: stitichezza (2,7%), flatulenza (1,7%), cefalea (1,2%) e nausea (1,1%). Negli studi clinici per il trattamento della diarrea cronica le ADR riportate più comunemente (vale a dire con un'incidenza $\geq 1\%$) sono state: flatulenza (2,8%), stitichezza (2,2%), nausea (1,2%) e capogiri (1,2%).

I dati contenuti nella tabella 1 rappresentano i risultati da 3076 adulti e bambini di età ≥ 12 anni che hanno partecipato a 31 studi clinici controllati e non controllati con loperamide cloridrato utilizzata per il trattamento della diarrea. Di questi, 26 studi erano sulla diarrea acuta (N=2755) e 5 sulla diarrea cronica (N=321).

Le categorie di frequenza presenti nella tabella 1 sono definiti in accordo alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$)

Tabella 1 Frequenza delle reazioni avverse al farmaco riportate con l'uso di loperamide cloridrato durante gli studi clinici negli adulti e bambini di età ≥ 12 anni

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

Capogiri	Non comune	Comune
Patologie gastrointestinali		
Stitichezza, nausea, flatulenza	Comune	Comune
Dolore addominale, malessere addominale, secchezza delle fauci	Non comune	Non comune
Dolore della parte superiore dell'addome, vomito	Non comune	
Dispepsia		Non comune
Distensione addominale	Raro	
Pancreatite acuta	Non nota	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Rash	Non comune	

Dati post-marketing sulle reazioni avverse da loperamide cloridrato

Il processo di valutazione delle segnalazioni delle reazioni avverse post marketing per loperamide non differenziava tra le indicazioni per il trattamento della diarrea cronica da quella acuta o tra adulti e bambini; di conseguenza, le reazioni avverse post marketing per loperamide sotto elencate sono cumulative per le due indicazioni e le popolazioni di pazienti.

Le reazioni avverse identificate durante la fase di post commercializzazione per loperamide cloridrato sono sotto elencate in base alla "Classificazione per sistemi e organi" e i termini preferiti (PT) del Dizionario MedDRA.

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: Reazione di ipersensibilità, Reazione anafilattica (incluso shock anafilattico), reazione anafilattoide

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: Sonnolenza,

Raro: Perdita di coscienza, stupore, depressione del livello di coscienza, ipertonia, disturbi della coordinazione

Patologie dell'occhio:

Raro: Miosi

Patologie gastrointestinali: Ileo (compreso ileo paralitico), megacolon (compreso megacolon tossico) e glossodinia

Non nota: pancreatite acuta

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: Eruzione bollosa (compresi sindrome di Stevens-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 di loperamide cloridrato è stata valutata su 607 pazienti di età compresa tra 10 giorni e 13 anni che hanno partecipato a 13 studi clinici controllati e non controllati con loperamide cloridrato utilizzata per il trattamento della diarrea acuta. In generale il profilo delle ADR in questa popolazione

di pazienti è stato simile a quello osservato negli studi clinici con loperamide cloridrato negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 12 anni.

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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In caso di sovradosaggio (assoluto, per assunzione accidentale di dosi eccessive o relativo, per accumulo nel sangue di farmaco non metabolizzato, pur somministrato alle dosi corrette), compreso un sovradosaggio relativo, a causa di disfunzione epatica, possono verificarsi depressione del SNC (torpore, anomalie della coordinazione, sonnolenza, miosi, ipertonìa muscolare e depressione respiratoria), ritenzione urinaria e ileo.

I bambini in cui la barriera emato-encefalica non funziona ancora correttamente sono più sensibili agli effetti a carico del sistema nervoso centrale rispetto agli adulti. Pertanto si raccomanda di tenere il prodotto al di fuori della loro portata perché in casi di erronea somministrazione, specialmente nei bambini al di sotto dei 4 anni di età, per sovradosaggio assoluto (assunzione accidentale di dosi eccessive) o relativo (per accumulo nel sangue di farmaco non metabolizzato, pur somministrato alle dosi corrette), si può manifestare stipsi e, come per molti altri farmaci (es. sulfamidici), nel caso di immaturità della barriera emato-encefalica, effetti indesiderati quali depressione del sistema nervoso centrale, accompagnata da sonnolenza e bradipnea. In tal caso il paziente va tenuto sotto attenta osservazione per 48 ore al fine di evidenziare una eventuale depressione del sistema nervoso centrale.

In pazienti che hanno ingerito dosi eccessive di loperamide sono stati osservati eventi cardiaci quali prolungamento dell'intervallo QT e complesso QRS, torsioni 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.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, deve essere avviato il monitoraggio ECG per il prolungamento dell'intervallo QT.

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

Se insorgono sintomi di sovradosaggio, si può somministrare naloxone come antidoto. Poiché la durata d'azione di loperamide è più estesa di quella di naloxone (da 1 a 3 ore), può essere indicato il trattamento ripetuto con naloxone. Pertanto il paziente deve essere monitorato attentamente per almeno 48 ore, al fine di individuare un'eventuale depressione del SNC.

In caso di depressione respiratoria usare il ventilatore se necessario. Altri sintomi devono essere trattati con un metodo adeguato.

Poiché i trattamenti per un sovradosaggio sono in costante evoluzione, si consiglia di contattare il Nationaal Vergiftigen Informatie Centrum (NVIC) [Centro nazionale di informazione sull'intossicazione] per le ultime raccomandazioni.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antipropulsivi; codice ATC: A07DA03

La loperamide è una sostanza di sintesi ad effetto antidiarroico utilizzabile per via orale. Essa agisce rallentando selettivamente la motilità intestinale, mediante un'azione diretta sulla muscolatura liscia longitudinale e circolare della parete intestinale, interagendo con i neuroni vegetativi intrinseci di tipo sia colinergico che non. Ricerche sperimentali su organi isolati hanno infatti messo in evidenza che la loperamide causa una riduzione dose-dipendente dell'attività peristaltica a livello ileale ed è in grado di inibire gli effetti spasmogeni indotti dalla stimolazione elettrica o dalla somministrazione di nicotina e prostaglandine. Altri studi farmacologici hanno dimostrato che la sostanza è più potente di difenossilato, morfina o codeina nel rallentare la progressione gastrointestinale di un bolo di carbone nel topo e nel ridurre la diarrea da somministrazione di olio di ricino in topi e ratti. Alle dosi terapeutiche la loperamide nell'uomo è priva di effetti oppiaceo-simili.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale nell'uomo si osserva il picco dei livelli ematici entro 4 ore con un tempo di emivita compreso tra 7 e 15 ore. Buona parte (25%) viene escreta con le feci sotto forma inmodificata entro 3 giorni, mentre nelle urine in tale periodo si trova l'1-2% come farmaco libero o coniugato con acido glicuronico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia

DL₅₀ (ratto, os):128 mg/kg

DL₅₀ (ratto, i.p.): 23 mg/kg

DL₅₀ (topo os):123 mg/kg

DL₅₀ (topo i.p.):25 mg/kg

Alla somministrazione prolungata, dosi massime che non hanno provocato alterazioni (ratto,os): 40mg/kg/die per 30gg; 10mg/kg/die per 180 gg.

Tossicità fetale: assente: (ratto, os):20mg/kg/die; (coniglia, os):10 mg/kg/die.

Cancerogenesi: da escludere (ratto).

Attività embriotossica, teratogena, sulla fertilità: assente.

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

Eccipienti: lattosio, amido di mais, magnesio stearato, talco

Corpo della capsula: gelatina, ferro ossido nero (E172), titanio diossido (E171)

Coperchio: gelatina, ferro ossido nero (E172), ferro ossido giallo (E172), blu patent (E131), titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Nessuna conosciuta

6.3 Periodo di validità

5 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 in polipropilene rivestito interamente in alluminio contenente 30, 15 o 8 capsule, in astuccio litografato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A.

Largo U. Boccioni 1

21040 Origgio (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 033987013 - 2 mg capsule rigide, 30 capsule

AIC n. 033987052 - 2 mg capsule rigide, 15 capsule

AIC n. 033987064 - 2 mg capsule rigide, 8 capsule

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27/03/2002

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO