

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Loperamide Aurobindo 2 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 2 mg di loperamide cloridrato.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni capsula rigida contiene 144,6 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsule di gelatina rigida, con cappuccio bianco opaco/corpo bianco opaco, dimensione "4", con stampato "2" sul cappuccio e "L" sul corpo con inchiostro nero, contenenti una polvere da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per il trattamento sintomatico della diarrea acuta negli adulti e nei bambini di età pari e superiore ai 12 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e bambini al di sopra dei 12 anni di età:

Due capsule da prendere inizialmente, seguite da una capsula dopo ogni scarica diarroica, fino a un massimo di sei capsule nelle 24 ore.

Bambini al di sotto dei 12 anni di età:

Non raccomandato.

Uso negli anziani

Non è necessaria alcuna modifica della dose.

Danno renale

Per i pazienti con danno renale non è necessaria alcuna modifica della dose.

Compromissione epatica

Benché non siano disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti con compromissione epatica Loperamide Aurobindo deve essere usato 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

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

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

Quando è necessario evitare l'inibizione della peristalsi a causa di un possibile rischio di sequele significative incluso ileo, megacolon, megacolon tossico e alcuni avvelenamenti in particolare:

- Bambini di età inferiore ai 12 anni
- Quando sono presenti ileo o costipazione e quando si sviluppa distensione addominale
- In pazienti con colite ulcerativa acuta
- In pazienti con enterocolite causata da organismi invasivi inclusi Salmonella, Shigella e Campylobacter
- In pazienti con colite pseudomembranosa associata all'uso di antibiotici a largo spettro.

Loperamide Aurobindo non deve essere utilizzato da solo nella dissenteria acuta, che è caratterizzata da sangue nelle feci ed elevata temperatura corporea.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Nella diarrea acuta la priorità è la prevenzione o l'inversione della deplezione idroelettrolitica. Ciò è particolarmente importante nei bambini piccoli e nei pazienti fragili e anziani con diarrea acuta. L'uso di loperamide cloridrato non preclude la somministrazione di una terapia sostitutiva degli elettroliti.

Poiché la diarrea persistente può essere un indicatore di condizioni potenzialmente più gravi, loperamide cloridrato non deve essere usato per periodi prolungati finché non è stata ricercata la causa di base della diarrea.

Loperamide cloridrato deve essere usato con cautela quando la funzione epatica necessaria per il metabolismo del farmaco è imperfetta (ad es. nei casi di gravi disturbi epatici), poiché ciò potrebbe causare un sovradosaggio relativo che porta ad una tossicità a carico del SNC.

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

Quando non si osservano cambiamenti clinici nella diarrea acuta entro 48 ore, la somministrazione di loperamide deve essere interrotta e i pazienti devono essere consigliati di consultare il medico.

Il trattamento con loperamide deve essere interrotto immediatamente in caso di sviluppo di costipazione, distensione addominale o subileo.

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). Il sovradosaggio può rendere manifesta la presenza della sindrome di Brugada. I pazienti non devono superare la dose raccomandata e/o la durata raccomandata della terapia.

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).

Informazioni sugli eccipienti

Loperamide Aurobindo contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I dati non clinici hanno mostrato che loperamide cloridrato è un substrato della glicoproteina P. Inoltre, loperamide viene metabolizzato principalmente da CYP3A4 e CYP2C8. La somministrazione concomitante di loperamide (16 mg in dose singola) con chinidina o ritonavir, entrambi inibitori della glicoproteina P, hanno causato un aumento da 2-3 volte dei livelli plasmatici di loperamide.

I risultati di uno studio di farmacocinetica pubblicato hanno suggerito che la somministrazione concomitante di loperamide con desmopressina per somministrazione orale può dar luogo ad un aumento di 3 volte delle concentrazioni plasmatiche di desmopressina benché non siano stati riferiti effetti clinici.

Possono verificarsi possibili interazioni con i medicinali che ritardano la peristalsi intestinale (ad esempio farmaci anti-colinergici) poiché gli effetti della loperamide potrebbero essere potenziati.

La somministrazione di itraconazolo con loperamide (4 mg in singola dose) hanno aumentato i livelli plasmatici di loperamide di 3-4 volte. Inoltre, gemfibrozil, un inibitore di CYP2C8, ha aumentato l'AUC di loperamide di 2 volte. L'uso concomitante di itraconazolo e gemfibrozil con loperamide ha aumentato la Cmax e AUC medie di loperamide di circa 2 e 13 volte rispettivamente. Questo aumento non ha portato ad effetti misurabili sul SNC.

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 con effetti farmacodinamici aumentati come misurato da pupillometria.

La rilevanza clinica di queste interazioni farmacocinetiche non è nota, quando loperamide viene somministrato alle dosi raccomandate (2 mg, fino alla dose massima giornaliera di 12 mg).

Si prevede che medicinali con proprietà farmacologiche simili possano potenziare l'effetto della loperamide e che i medicinali che accelerano il transito gastrointestinale possano ridurne l'effetto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Esiste una quantità limitata di dati sull'uso di loperamide cloridrato nelle donne in gravidanza. Gli studi animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di loperamide cloridrato durante la gravidanza.

Allattamento

Non sono previsti effetti sul neonato/bambino allattato al seno poiché l'esposizione sistemica della donna che allatta al seno alla loperamide è trascurabile. La loperamide può essere prescritta temporaneamente durante l'allattamento al seno se le misure dietetiche sono insufficienti.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti della loperamide cloridrato sulla fertilità nell'uomo. I risultati degli studi sugli animali non indicano alcun effetto della loperamide cloridrato sulla fertilità a dosi terapeutiche.

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

Loperamide cloridrato altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Quando la diarrea viene trattata con loperamide cloridrato possono verificarsi perdita di coscienza, riduzione del livello di coscienza, stanchezza, capogiro o sonnolenza.

Pertanto è consigliabile prestare attenzione quando si guida o si usano macchinari (vedere il paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

4.8 Effetti indesiderati

Adulti e bambini di età ≥ 12 anni

La sicurezza di loperamide cloridrato è stata valutata in 2755 adulti e bambini di età ≥ 12 anni che hanno partecipato a 26 studi clinici controllati e non controllati di loperamide cloridrato usato per il trattamento della diarrea acuta.

Le reazioni avverse al farmaco (ADRs) più comunemente riferite (incidenza $\geq 1\%$) negli studi clinici con loperamide cloridrato nella diarrea acuta sono state: costipazione (2,7%), flatulenza (1,7%), cefalea (1,2%) e nausea (1,1%).

La tabella 1 mostra le ADRs riferite con l'uso di loperamide cloridrato negli studi clinici (diarrea acuta) e nell'esperienza post-marketing.

Le categorie di frequenza usano la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Reazioni avverse al farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Indicazione			
	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità ^a Reazione anafilattica (incluso shock anafilattico) ^a Reazione anafilattoide ^a	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiro	Sonnolenza ^a	Perdita di coscienza ^a Stupore ^a Livello depresso di coscienza ^a Ipertonìa ^a Cordinazione anormale ^a	
Patologie dell'occhio			Miosi ^a	
Patologie gastrointestinali	Stipsi Nausea Flatulenza	Dolore addominale Fastidio addominale Bocca secca Dolore addominale superiore Vomito Dispepsia ^a	Ileo ^a (incluso ileo paralitico) Megacolon ^a (incluso megacolon tossico ^b) Glossodinia ^a Distensione addominale	Pancreatite acuta

Classificazione per sistemi e organi	Indicazione			
	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea	Eruzione cutanea bullosa ^a (inclusi sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica ed eritema multiforme) Angioedema ^a Orticaria ^a Prurito ^a	
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria ^a	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Affaticamento ^a	

^a L'inclusione di questo termine si basa su casi post-marketing per loperamide cloridrato. Poiché il processo per la determinazione delle ADRs post-marketing non differenzia tra indicazioni croniche e acute o adulti e bambini, la frequenza viene valutata sulla base di tutti gli studi clinici con loperamide cloridrato (acuto e cronico), inclusi gli studi nei bambini ≤ 12 anni (N=3683).

^b Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di loperamide cloridrato 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 cloridrato 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 cloridrato 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Nei casi di sovradosaggio (incluso il sovradosaggio relativo dovuto a disfunzione epatica) può verificarsi depressione del SNC (stupore, coordinazione anomala, sonnolenza, miosi, ipertonia muscolare e depressione respiratoria), ritenzione urinaria e ileo. I bambini possono essere ancora più sensibili agli effetti sul SNC rispetto agli adulti.

In pazienti che hanno ingerito dosi eccessive di loperamide sono stati osservati eventi cardiaci quali 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.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, deve essere avviato il monitoraggio ECG per il prolungamento dell'intervallo QT. Se si verificano sintomi di sovradosaggio, può essere somministrato naxolone come antidoto. Poiché la

durata di azione di loperamide è più lunga di quella del naxolone (1-3 ore), può essere indicato il trattamento ripetuto con naxolone. 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;
codice ATC: A07DA03.

Loperamide cloridrato è un oppioide sintetico che inibisce la motilità dell'intestino legandosi ai recettori oppioidi della parete intestinale, con conseguente inibizione del rilascio di acetilcolina e di prostaglandine. Si riduce, pertanto, la peristalsi propulsiva e aumenta il tempo di transito intestinale. Può ridurre anche le secrezioni gastrointestinali, con un conseguente miglioramento dei sintomi della diarrea.

Loperamide aumenta inoltre il tono dello sfintere anale, con conseguente riduzione dell'incontinenza e dello stimolo. L'insorgenza dell'effetto antidiarroico si verifica un'ora dopo l'assunzione di una dose di 4 mg di loperamide.

In uno studio clinico in doppio cieco randomizzato su 56 pazienti con diarrea acuta trattati con loperamide, l'insorgenza dell'azione antidiarroica è stata osservata entro un'ora dalla dose singola di 4 mg. Le comparazioni cliniche con altri medicinali antidiarroici hanno confermato questa insorgenza di azione eccezionalmente rapida di loperamide.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Gran parte della loperamide ingerita viene assorbita dall'intestino, ma la biodisponibilità sistemica è appena circa lo 0,3% a causa dell'elevato metabolismo di primo passaggio.

Distribuzione

Gli studi sulla distribuzione nei ratti mostra elevata affinità per la parete intestinale con preferenza per il legame ai recettori nello strato muscolare longitudinale. Il legame di loperamide con le proteine plasmatiche, principalmente con l'albumina, è del 95%. I dati non clinici hanno mostrato che loperamide è un substrato della glicoproteina P.

Biotrasformazione

Loperamide è quasi completamente estratta dal fegato, dove viene principalmente metabolizzata, coniugata ed escreta tramite la bile. La principale via metabolica della loperamide è la N-demetilazione ossidativa, principalmente mediata attraverso CYP3A4 e CYP2C8. A causa di questo elevato effetto di primo passaggio, le concentrazioni plasmatiche di farmaco immodificato restano estremamente basse. La loperamide generalmente penetra nel sistema ematoencefalico solo in misura molto limitata negli adulti.

Eliminazione

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

Popolazione pediatrica

Non sono stati eseguiti studi di farmacocinetica nella popolazione pediatrica. Si prevede che il comportamento farmacocinetico di loperamide e le interazioni farmaco-farmaco di loperamide siano simili a quelle negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti preclinici sono stati osservati solo a esposizioni che superano l'esposizione umana massima in modo significativo, suggerendo una rilevanza clinica minore

La valutazione non clinica in vitro e in vivo di loperamide cloridrato 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 cloridrato comporta effetti elettrofisiologici cardiaci che consistono nell'inibizione dei canali del potassio (hERG) e del sodio in e in aritmie.

Non sono state trovate indicazioni di effetti mutageni in studi in vivo e in vitro su loperamide cloridrato e loperamide cloridrato ossido, un profarmaco di loperamide cloridrato. Gli studi di cancerogenicità con loperamide cloridrato non hanno mostrato indicazioni di potenziale tumorigenico.

Negli studi sulla tossicità riproduttiva non sono stati osservati effetti rilevanti sulla fertilità, lo sviluppo embrionofetale e l'allattamento dopo la somministrazione di dosi non tossiche per la madre. Non sono state osservate indicazioni di teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Talco
Magnesio stearato

Involucro della capsula:

Titanio diossido (E171)
Gelatina

Inchiostro di stampa:

Gommalacca
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le capsule rigide di Loperamide Aurobindo sono disponibili in confezioni in blister di PVC trasparente/alluminio.

Confezioni:

Confezioni in blister: 6, 8, 10, 12, 15, 18, 20, 30 e 50 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Via San Giuseppe, 102
21047 - Saronno (VA)

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

045592019 - "2 mg capsule rigide" 6 capsule in blister PVC/AL
045592021 - "2 mg capsule rigide" 8 capsule in blister PVC/AL
045592033 - "2 mg capsule rigide" 10 capsule in blister PVC/AL
045592045 - "2 mg capsule rigide" 12 capsule in blister PVC/AL
045592058 - "2 mg capsule rigide" 15 capsule in blister PVC/AL
045592060 - "2 mg capsule rigide" 18 capsule in blister PVC/AL
045592072 - "2 mg capsule rigide" 20 capsule in blister PVC/AL
045592084 - "2 mg capsule rigide" 30 capsule in blister PVC/AL
045592096 - "2 mg capsule rigide" 50 capsule in blister PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22/02/2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO