

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LOPERAMIDE EG 2 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2 mg di loperamide cloridrato.

Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa contiene 3 mg di aspartame.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Loperamide EG si presenta in forma di compresse orodispersibili non rivestite, di colore da bianco a quasi bianco, circolari, con faccia piatta e angoli smussati, lisce su entrambi i lati e con un diametro di 7 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Per il trattamento sintomatico della diarrea acuta negli adolescenti a partire dai 12 anni di età e negli adulti, a meno che non sia disponibile un trattamento che curi la causa della diarrea.

È possibile proseguire il trattamento con loperamide cloridrato per oltre 2 giorni solo dietro consiglio medico e sotto sorveglianza medica.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La dose iniziale per il trattamento della diarrea acuta è di due compresse orodispersibili (equivalente a 4 mg di loperamide cloridrato) seguita da 1 compressa orodispersibile (equivalente a 2 mg di loperamide cloridrato), dopo ciascuna evacuazione successiva di feci liquide.

La dose massima giornaliera è di 6 compresse orodispersibili (equivalente a 12 mg di loperamide cloridrato).

Popolazione pediatrica

Adolescenti dai 12 anni di età

Una compressa orodispersibile (equivalente a 2 mg di loperamide cloridrato) all'inizio del trattamento della diarrea acuta e dopo ciascuna evacuazione successiva di feci liquide.

La dose massima giornaliera è di 4 compresse orodispersibili (equivalente a 8 mg di loperamide cloridrato).

Bambini con meno di 12 anni di età

Loperamide EG non è adatto per l'utilizzo nei bambini con meno di 12 anni a causa dell'alto contenuto di principio attivo. A questo scopo sono disponibili altre preparazioni ottenibili dietro prescrizione medica.

Popolazioni speciali

Danno renale

Poiché la maggior parte della sostanza attiva viene metabolizzata e i metaboliti o il principio attivo immutato vengono escreti con le feci, non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con danno renale.

Compromissione epatica

Nonostante non siano disponibili dati farmacocinetici in pazienti con compromissione epatica, Loperamide EG deve essere usata con cautela in questi pazienti a causa del ridotto metabolismo di primo passaggio (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Porre Loperamide EG sulla lingua. La compressa orodispersibile si dissolve immediatamente sulla lingua e viene ingoiata con la saliva. Non è richiesta un'ulteriore assunzione di liquidi.

Il trattamento con Loperamide EG non deve protrarsi per oltre 2 giorni.

Se la diarrea persiste dopo che sono trascorsi due giorni di trattamento con Loperamide EG, è opportuno che il paziente si rivolga ad un medico. Possono essere prese in considerazione ulteriori misure diagnostiche, se necessario.

Nota

Nel foglio illustrativo relativo a questo medicinale non soggetto a prescrizione medica, si consiglia ai pazienti di non superare la dose raccomandata e la durata di trattamento di 2 giorni in quanto può verificarsi una grave stipsi.

È possibile proseguire il trattamento con loperamide cloridrato per oltre 2 giorni solo dietro consiglio medico e sotto attenta sorveglianza.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Bambini con meno di 12 anni di età (i bambini con meno di 2 anni non devono essere trattati con loperamide. La loperamide deve essere somministrata a bambini di età compresa tra 2 e 12 anni solo dietro prescrizione medica).
- Condizioni in cui deve essere evitata un'inibizione della peristalsi a causa del possibile rischio di complicazioni quali ileo, megacolon e megacolon tossico. Alla comparsa di stipsi, distensione addominale o ileo il trattamento con loperamide cloridrato deve essere immediatamente interrotto.
- Diarrea associata a febbre e/o a presenza di sangue nelle feci.
- Diarrea che si manifesta durante o in seguito all'uso di antibiotici (colite pseudomembranosa [antibiotico-correlata]).
- Infiammazione batterica intestinale causata da agenti patogeni che invadono la parete intestinale (ad es. Salmonella, Shigella, e Campylobacter).
- Diarrea cronica (diarrea cronica deve essere trattata con loperamide cloridrato solo dietro prescrizione medica).
- Esacerbazione acuta della colite ulcerosa.

In presenza di malattia epatica o in caso di malattia epatica persistente la loperamide deve essere assunta solo dietro consiglio medico perché il metabolismo della loperamide può infatti essere ritardato in caso di compromissione epatica grave.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il trattamento della diarrea con loperamide cloridrato è soltanto sintomatico. Pertanto, ove possibile, è opportuno intervenire sulle cause del disturbo laddove le stesse vengano determinate.

La diarrea può causare un'importante perdita di liquidi ed elettroliti. È pertanto molto importante, nel trattamento della diarrea, reintegrare appropriatamente i liquidi e gli elettroliti. Questo vale soprattutto nei bambini.

Negli episodi di diarrea acuta, se non si osservano miglioramenti clinici entro 48 ore, il trattamento con loperamide cloridrato deve essere interrotto e i pazienti devono essere avvisati della necessità di recarsi dal medico per un consulto.

I pazienti affetti da AIDS trattati con loperamide cloridrato per diarrea, devono interrompere la terapia ai primi segni di distensione addominale. In questi pazienti con colite infettiva di origine batterica o virale, trattati con loperamide cloridrato si sono riscontrati casi isolati di stitichezza ostinata con un aumentato rischio di megacolon tossico.

Sebbene non siano disponibili dati farmacocinetici in pazienti con compromissione epatica, la loperamide cloridrato deve essere usata con cautela in questi pazienti a causa del ridotto metabolismo di primo passaggio. I pazienti con disfunzione epatica devono essere attentamente monitorati per l'individuazione di segni di tossicità a carico del SNC.

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).

Sono stati segnalati eventi cardiaci tra cui il prolungamento del QT e del complesso QRS e 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 e/o la durata di trattamento raccomandati.

Eccipienti

Contiene aspartame che è una fonte di fenilalanina e può essere dannoso per i pazienti affetti da fenilchetonuria.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dati di natura non-clinica hanno dimostrato che la loperamide è un substrato della glicoproteina P. La somministrazione concomitante di loperamide (in singola dose di 16 mg) con chinidina o ritonavir, che sono entrambi inibitori della glicoproteina P, ha mostrato aumenti dei livelli plasmatici della 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, è sconosciuta.

La somministrazione concomitante della loperamide (in dose singola da 4 mg) e l'itraconazolo, un inibitore del CYP3A4, e della glicoproteina P, ha mostrato un aumento dei livelli plasmatici della loperamide di 3-4 volte. Nello stesso studio il gemfibrozil, un inibitore del CYP2C8 ha determinato un aumento dei livelli 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 agli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) come rilevato dai test psicomotori (ad esempio vertigini soggettive e il Digit Symbol Substitution Test).

La somministrazione concomitante della loperamide (in dose singola da 16 mg) e ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4, e la 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 risultava in un aumento delle concentrazioni

plasmatiche di desmopressina plasmatica di 3 volte, dovuto presumibilmente ad una rallentata motilità gastrointestinale.

Si prevede che farmaci con proprietà farmacologiche simili possano potenziare l'effetto della loperamide e che farmaci in grado di accelerare il transito gastrointestinale possano ridurne l'effetto.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

È disponibile solo un numero limitato di dati sull'uso della loperamide durante la 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. Studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardo la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Se possibile, l'uso della loperamide deve essere evitato durante il primo trimestre di gravidanza, tuttavia è possibile il suo utilizzo durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Solo piccole quantità di loperamide cloridrato possono comparire nel latte materno. Pertanto, la loperamide può essere usata 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

È possibile la comparsa di stanchezza, capogiri o sonnolenza nel contesto di sindromi diarroiche trattate con loperamide cloridrato. È quindi preferibile usare cautela durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

In questo paragrafo le frequenze degli effetti indesiderati vengono definite come segue: molto comuni ($\geq 1/10$); comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rari (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita in base ai dati disponibili).

Adolescenti a partire dai 12 anni di età e adulti

La sicurezza della loperamide cloridrato è stata valutata in 3076 soggetti adulti e adolescenti 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).

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più comunemente riportate (vale a dire con un'incidenza $\geq 1\%$) negli studi clinici con loperamide cloridrato 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 flatulenza (2,8%), stitichezza (2,2%), nausea (1,2%) e capogiri (1,2%).

La tabella sottostante mostra le ADR provenienti sia dagli studi clinici che dall'esperienza post-marketing.

Effetti indesiderati classificati per sistemi e organi	Diarrea acuta (n = 2.755)	Diarrea cronica (n = 312)	Diarrea acuta e cronica sulla base dell'esperienza post-marketing
---	----------------------------------	----------------------------------	--

Disturbi del sistema immunitario			
Reazioni di ipersensibilità ^a , reazioni anafilattiche (incluso shock anafilattico) ^a , reazioni anafilattoidi ^a			Raro
Patologie del sistema nervoso			
Cefalea	Comune	Non comune	Comune
Capogiri	Non comune	Comune	Comune
Sonnolenza ^a			Non comune
Perdita di coscienza ^a , stupore ^a , riduzione del livello di coscienza ^a , ipertonìa ^a , coordinazione anormale ^a			Raro
Patologie dell'occhio			
Miosi ^a			Raro
Patologie gastrointestinali			
Stipsi, nausea, flatulenza	Comune	Comune	Comune
Dolore e fastidio addominale, bocca secca	Non comune	Non comune	Non comune
Dolore addominale superiore, vomito	Non comune		Non comune
Dispepsia		Non comune	Non comune
Ileo ^a (incluso ileo paralitico), megacolon ^a (incluso megacolon tossico ^b), glossodinia ^a			Raro
Distensione addominale	Raro		Raro
Pancreatite acuta			Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Eruzione cutanea	Non comune		Non comune
Eruzione bollosa ^a (inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica ed eritema multiforme), angioedema ^a , orticaria ^a , prurito ^a			Raro
Patologie renali e urinarie			
Ritenzione urinaria ^a			Raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Stanchezza ^a			Raro

^a L'inclusione di questo termine si basa sulle segnalazioni post-marketing relative alla loperamide cloridrato. Poiché il processo per la determinazione delle reazioni avverse tramite l'esperienza post-marketing non distingue le indicazioni diarrea acuta e cronica o le popolazioni adulti e bambini, la frequenza viene stimata tenendo in considerazione tutti gli studi clinici con loperamide cloridrato (acuta e cronica), compresi gli studi condotti su bambini di età ≤ 12 anni (n = 3.683).

^b Vedere paragrafo 4.4.

Nel caso di reazioni avverse da studi clinici senza indicazione della frequenza, tali eventi avversi sono stati ritenuti non osservati o non considerati come un effetto collaterale per questa indicazione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza della 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 negli adolescenti dai 12 anni in su.

Nota

Alcuni eventi avversi riportati durante gli studi clinici e dopo la commercializzazione di loperamide cloridrato sono spesso sintomi della diarrea sottostante (mal di stomaco, fastidio, nausea, vomito, bocca secca, sonnolenza, stanchezza, capogiri, stipsi e flatulenza). È spesso difficile distinguere questi sintomi dagli effetti indesiderati causati dal farmaco.

Subito dopo l'assunzione di loperamide cloridrato in forma di compresse orodispersibili, alcuni pazienti hanno riferito una sensazione temporanea di bruciore o di formicolio alla lingua.

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

In caso di sovradosaggio (incluso un sovradosaggio relativo da disfunzione epatica) possono manifestarsi depressione del SNC (stupore, movimenti scoordinati, sonnolenza, miosi, ipertonìa muscolare e depressione respiratoria), stipsi, ileo e ritenzione urinaria. I bambini possono essere più sensibili rispetto agli adulti agli effetti sul SNC.

In pazienti che hanno ingerito dosi eccessive di loperamide cloridrato (sono state segnalate dosi da 40 mg a 792 mg al giorno) sono stati osservati eventi cardiaci quali prolungamento dell'intervallo QT e 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 e del complesso QRS.

Se compaiono sintomi da sovradosaggio a carico del SNC, il naloxone, un oppioide antagonista, può essere utilizzato come antidoto. È possibile che sia necessario ripetere il trattamento con naloxone in quanto la loperamide ha una durata d'azione più lunga rispetto a quella di naloxone (da 1 a 3 ore). Il paziente deve pertanto essere monitorato attentamente per almeno 48 ore per evidenziare un eventuale (ricomparsa) della depressione del sistema nervoso centrale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antidiarroici; antinfiammatori/antiinfettivi intestinali; antipropulsivi.
Codice ATC: A07DA03

La loperamide si lega 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. La loperamide inoltre, aumenta il tono dello sfintere anale, con conseguente riduzione dell'incontinenza fecale e dello stimolo.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La loperamide viene principalmente assorbita dalla parete intestinale, ma a causa del significativo metabolismo di primo passaggio, la biodisponibilità sistemica è pari a solo 0,3% circa.

Distribuzione

Studi di distribuzione nei ratti dimostrano un'alta affinità per le pareti dell'intestino con una preferenza per il legame con i recettori dello 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.

Biotrasformazione

Nell'uomo, la loperamide viene ben assorbita dall'intestino, ma è quasi completamente estratta dal fegato, dove viene metabolizzata, coniugata ed escreta 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 del farmaco immodificato restano estremamente basse.

Eliminazione

L'emivita plasmatica della 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 condotti studi di farmacocinetica nella popolazione pediatrica. Si prevede, tuttavia, che la farmacocinetica e le interazioni con altri farmaci in questa popolazione di pazienti siano simili a quelle dei pazienti adulti.

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 la loperamide non è genotossica. Non è stato osservato alcun potenziale genotossico.

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.

Negli studi di tossicità riproduttiva, dosi molto elevate di loperamide (40 mg/kg/die – 27 volte il livello massimo usato nell'uomo in base alla superficie corporea) hanno 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Mannitolo, aspartame, crospovidone, acido citrico, silice colloidale anidra, menta gentile (aromatizzanti, amido alimentare modificato), talco, magnesio stearato.

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 in alluminio/alluminio.

Ogni confezione contiene 6, 10 e 12 compresse orodispersibili.

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

EG S.p.A. Via Pavia 6, 20136 Milano

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

046946048 - "2 mg compresse orodispersibili" 6 compresse in blister Al/Al

046946051 - "2 mg compresse orodispersibili" 10 compresse in blister Al/Al

046946063 - "2 mg compresse orodispersibili" 12 compresse in blister Al/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

9 ottobre 2019 / 14 maggio 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2024