

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Loperamide Mylan 2 mg liofilizzato orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Loperamide cloridrato 2 mg equivalente ad 1,85 mg di loperamide per dose di liofilizzato orale

Eccipienti con effetti noti: 1,0 mg di aspartame (E951)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato orale

Compresse rotonde, di colore da bianco a biancastro, con impresso T su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della diarrea acuta negli adulti e negli adolescenti a partire dai 12 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Due dosi di liofilizzato orale (4 mg) inizialmente seguite da 1 dose di liofilizzato orale (2 mg) dopo ciascuna evacuazione successiva di feci non formate (molli), non prima di 1 ora dopo l'assunzione della dose iniziale. La dose abituale è di 3-4 dosi di liofilizzato orale (6 mg-8 mg) al giorno; la dose massima giornaliera non deve superare le 6 dosi di liofilizzato orale (12 mg).

Adolescenti a partire da 12 anni di età

Una dose di liofilizzato orale (2 mg) inizialmente seguita da 1 dose di liofilizzato orale (2 mg) dopo ciascuna evacuazione successiva di feci molli, non prima di 1 ora dopo l'assunzione della dose iniziale. La dose massima giornaliera non deve superare le 4 dosi di liofilizzato orale (8 mg).

La durata massima del trattamento senza aver consultato un medico è di 2 giorni.

Bambini

Questo medicinale non è destinato ai bambini di età compresa tra 2 e 12 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, questo medicinale deve essere usato con cautela in questi pazienti a causa di un ridotto metabolismo di primo passaggio (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione:

La dose di liofilizzato orale deve essere posizionata sulla lingua, dove si dissolve e può essere ingerita con la saliva. Non è necessaria l'assunzione di liquidi per il liofilizzato orale.

4.3 Controindicazioni

Loperamide cloridrato è controindicata in:

- pazienti con nota ipersensibilità alla loperamide cloridrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- bambini di età inferiore a 2 anni
- pazienti con dissenteria acuta, caratterizzata da sangue nelle feci e temperatura corporea elevata.
- pazienti con colite ulcerosa acuta
- pazienti con enterocolite batterica causata da organismi invasivi inclusi Salmonella, Shigella e Campylobacter
- 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 d'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.

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 usata per periodi prolungati finché non è stata ricercata la causa di base della diarrea.

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

La loperamide cloridrato deve essere interrotta non appena i movimenti intestinali si solidificano o non appena non si verificano ulteriori movimenti intestinali per più di 12 ore.

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.

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, poiché ciò potrebbe causare un sovradosaggio relativo che porta ad una 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.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per liofilizzato orale, cioè è essenzialmente “privo di sodio”.

Questo medicinale contiene 1,0 mg di aspartame in ciascuna dose di liofilizzato orale. L’aspartame è una fonte di fenilalanina. Può essere dannosa se il paziente è affetto da fenilchetonuria (PKU), una rara malattia genetica che causa l’accumulo di fenilalanina perché il corpo non riesce a smaltirla correttamente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione

I dati non clinici hanno dimostrato che la loperamide cloridrato è un substrato della P-glicoproteina. La somministrazione concomitante di loperamide cloridrato (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 cloridrato. La rilevanza clinica di questa interazione farmacocinetica con gli inibitori della P-glicoproteina, quando loperamide cloridrato viene somministrata ai dosaggi raccomandati, non è nota.

La somministrazione concomitante di loperamide cloridrato (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 cloridrato. Nello stesso studio il gemfibrozil, un inibitore del CYP2C8, ha aumentato le concentrazioni plasmatiche della loperamide cloridrato di circa 2 volte. La combinazione di itraconazolo e gemfibrozil ha mostrato un aumento di 4 volte dei livelli plasmatici di picco di loperamide cloridrato 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 cloridrato (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 cloridrato. Questo aumento non era associato a un aumento degli effetti farmacodinamici, come rilevato dalla pupillometria.

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.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sono disponibili dati limitati 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 della loperamide cloridrato durante la gravidanza.

Allattamento

Non si ritiene che la loperamide possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica alla loperamide di donne che allattano è trascurabile. La loperamide può essere prescritta temporaneamente durante l'allattamento 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

Nel contesto di sindromi diarroiche trattate con loperamide 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

Popolazione pediatrica

La sicurezza di loperamide cloridrato è stata valutata in 607 pazienti di età compresa tra 10 giorni e 13 anni che hanno partecipato a 13 studi clinici controllati o non controllati utilizzando loperamide cloridrato nel trattamento della diarrea acuta. Nel complesso, il profilo delle reazioni avverse in questa popolazione di pazienti è stato simile a quello osservato negli studi clinici con loperamide cloridrato negli adulti e negli adolescenti oltre i 12 anni di età.

Adulti e bambini di età pari o superiore a 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 utilizzata per il trattamento della diarrea acuta.

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più comunemente riportate (incidenza $\geq 1\%$) negli 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%).

La tabella 1 mostra le ADR che sono state riferite con l'uso di loperamide cloridrato provenienti da studi clinici (diarrea acuta) o dall'esperienza post-marketing.

Le categorie di frequenza sono definite in accordo alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); e molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 1 Reazioni avverse al farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Comuni	Non comuni	Rare
Disturbi del sistema immunitario			Reazione di ipersensibilità ^a Reazione anafilattica (incluso shock anafilattico) ^a Reazione anafilattoide ^a
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri Sonnolenza ^a	Perdita di conoscenza ^a Stupore ^a Livello di coscienza alterato ^a Ipertonìa muscolare ^a Disturbi della coordinazione ^a
Patologie dell'occhio			Miosi ^a
Patologie gastrointestinali	Costipazione Nausea Flatulenza	Dolore addominale Disturbi addominali Bocca secca Dolore addominale superiore Vomito Dispepsia ^a	Ileo ^a (incluso ileo paralitico) Megacolon ^a (incluso megacolon tossico ^b) Distensione addominale Glossodinìa ^c
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea	Eruzione bollosa ^a (compresa la 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 sulle segnalazioni post-marketing per loperamide cloridrato. Poiché il processo di determinazione delle ADR post-marketing non differenziava tra indicazioni di diarrea cronica e acuta o tra adulti e bambini, la frequenza è stimata sulla base di tutti gli studi clinici con loperamide cloridrato (acuta e cronica), compresi quelli condotti su bambini di età ≤12 anni (N=3683). b: Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego. c: Segnalate solo con le compresse orodispersibili.			

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi:

In caso di sovradosaggio (compreso il sovradosaggio relativo, a causa di disfunzione epatica) possono verificarsi depressione del SNC (stupore, anomalie della coordinazione, sonnolenza, miosi, ipertonia muscolare e depressione respiratoria), stipsi, ritenzione urinaria e ileo. I bambini e i pazienti con disfunzione epatica possono essere più sensibili agli effetti a carico del sistema nervoso centrale.

In pazienti che hanno ingerito dosi eccessive di loperamide cloridrato 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.

Se insorgono sintomi a carico del SNC, si può somministrare naloxone come antidoto. Poiché la durata d'azione di loperamide cloridrato 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 sistema nervoso centrale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidiarroici, agenti antinfiammatori/antinfettivi intestinali, antipropulsivi

Codice ATC: A07DA03

La loperamide cloridrato si lega ai recettori oppioidi della parete intestinale, riducendo la peristalsi propulsiva, aumentando il tempo di transito intestinale e migliorando il riassorbimento di acqua ed elettroliti. Loperamide cloridrato aumenta il tono dello sfintere anale, con conseguente riduzione dell'incontinenza fecale e dello stimolo.

In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco su 56 pazienti con diarrea acuta in trattamento con loperamide, è stata osservata l'insorgenza dell'azione antidiarroica entro un'ora dopo una singola dose di 4 mg. I confronti clinici con altri farmaci antidiarroici hanno confermato questo inizio d'azione eccezionalmente rapido della loperamide.

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.

Metabolismo: La loperamide cloridrato è quasi completamente estratta dal fegato, dove viene principalmente metabolizzata, coniugata ed escreta per via biliare. La N-demetilazione ossidativa è la principale via metabolica per loperamide cloridrato 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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate significativamente superiori all'esposizione massima nell'uomo, indicando una scarsa rilevanza clinica.

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 in aritmie e nell'inibizione dei canali del potassio (hERG) e del sodio.

Studi in vivo e in vitro su loperamide cloridrato e loperamide cloridrato ossido, un profarmaco della loperamide cloridrato non hanno evidenziato effetti mutageni. Gli studi di cancerogenicità con loperamide cloridrato non hanno evidenziato alcun potenziale cancerogeno.

Studi sulla tossicità riproduttiva non hanno dimostrato effetti rilevanti su fertilità, sviluppo embrionico e allattamento dopo la somministrazione di dosi materne non tossiche. Non è stato osservato alcun effetto teratogenico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Pullulan (E1204)

Mannitolo (E421)

Idrogenocarbonato di sodio (E500)

Aspartame (E951)

Polisorbato 80 (E433)

Aroma di menta piperita (maltodestrine di mais, ingredienti aromatizzanti e amido di mais ceroso modificato, 1450).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 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 confezioni da 6 o 12 dosi di liofilizzato orale e 10 dosi di liofilizzato orale.

Blister composto da un blister in PVC/poliammide/alluminio/PVC con copertura rimovibile in

carta/PET/foglio di alluminio.

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.

Per estrarre il liofilizzato orale dal blister:

- sollevare il bordo della pellicola;
- staccare completamente la pellicola;
- capovolgere la dose di liofilizzato orale;
- estrarre la dose di liofilizzato orale dal blister.

Non spingere il liofilizzato orale attraverso la pellicola.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.,
Via Vittor Pisani 20,
20124 Milano

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

049716018 - "2 mg liofilizzato orale" 6 dosi di liofilizzato orale in blister
pvc/pa/al/pvc/pap/pet/al
049716020 - "2 mg liofilizzato orale" 12 dosi di liofilizzato orale in blister
pvc/pa/al/pvc/pap/pet/al
049716032 - "2 mg liofilizzato orale" 10 dosi di liofilizzato orale in blister
pvc/pa/al/pvc/pap/pet/al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]