**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LOPERAMIDE DOC Generici 2 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2 mg di loperamide (come loperamide cloridrato).
Eccipiente con effetto noto: lattosio monoidrato.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

LOPERAMIDE DOC Generici è indicata nel trattamento delle diarree acute.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

*Adulti e bambini di età compresa tra i 6 e i 17 anni*
Le compresse vanno assunte con un po' di liquido.

Diarrea acuta: la dose iniziale è di 2 compresse (4 mg) per gli adulti e di 1 compressa (2 mg) per i bambini; in seguito 1 compressa (2 mg) dopo ciascuna evacuazione successiva di feci non formate (molli).

Diarrea cronica: la dose iniziale è di 2 compresse (4 mg) per gli adulti e di 1 compressa (2 mg) per i bambini al giorno; questa dose iniziale deve essere adattata fino a che non si ottengono 1-2 evacuazioni solide al giorno, che vengono generalmente raggiunte con una dose di mantenimento di 1-6 compresse (2 mg -12 mg) al giorno.

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

*Bambini con età inferiore a 2 anni*
LOPERAMIDE DOC Generici non deve essere usato nei bambini con età inferiore a 2 anni.

*Anziani*
Negli anziani non è necessario un aggiustamento della dose.

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

*Compromissione epatica*
Nonostante non siano disponibili dati di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica, LOPERAMIDE DOC Generici 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 di impiego).

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- LOPERAMIDE DOC Generici non deve essere usato nei bambini con età inferiore a 2 anni.
- LOPERAMIDE DOC Generici non deve essere utilizzato 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 *Campilobacter*
  - nei pazienti con colite pseudomembranosa associata all'uso di antibiotici ad ampio spettro.

LOPERAMIDE DOC Generici non deve essere utilizzata quando si deve evitare una inibizione della peristalsi a causa del possibile rischio di conseguenze significative inclusi ileo, megacolon e megacolon tossico. Il trattamento con LOPERAMIDE DOC Generici deve essere immediatamente interrotto quando si verificano stipsi, distensione addominale o ileo.

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il trattamento della diarrea con LOPERAMIDE DOC Generici 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 deplezione di fluidi e di elettroliti. In questi casi la contromisura più importante è la somministrazione di un'adeguata terapia sostitutiva a base di liquidi ed elettroliti.
LOPERAMIDE DOC Generici non deve essere somministrato in bambini di età compresa tra i 2 ed i 6 anni d'età senza prescrizione e supervisione medica.

Nella diarrea acuta, se non si osserva miglioramento della sintomatologia clinica nell'arco di 48 ore, la somministrazione di LOPERAMIDE DOC Generici deve essere interrotta e i pazienti devono essere avvisati di consultare il medico.

I pazienti affetti da AIDS trattati con LOPERAMIDE DOC Generici per diarrea, devono sospendere la terapia ai primi segni di distensione addominale. In questi pazienti con colite infettiva causata da patogeni virali e batterici, trattati con loperamide cloridrato, si sono riscontrati isolati casi di stipsi con un aumento del rischio di megacolon tossico.

Nonostante non siano disponibili dati farmacocinetici sui pazienti con compromissione epatica, LOPERAMIDE DOC Generici 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 segni di tossicità a carico del sistema nervoso centrale (SNC).

In associazione al sovradosaggio, sono stati segnalati eventi cardiaci tra cui il prolungamento dell'intervallo QT e quello del complesso QRS, torsione di punta. Il sovradosaggio può rendere manifesta la presenza della sindrome di Brugada.
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.

**Questo medicinale contiene lattosio**
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.

È opportuno sospendere il trattamento con la loperamide se non si verifica un miglioramento nella sintomatologia clinica nell'arco delle 48 ore successive all'inizio della terapia ed i pazienti devono consultare il proprio medico.

**4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Possibili interazioni si possono verificare con farmaci aventi proprietà farmacologiche simili a quelle della loperamide o farmaci che possono rallentare la peristalsi intestinale (ad esempio gli anticolinergici), in quanto gli effetti della loperamide potrebbero esserne potenziati. Le sostanze che accelerano il transito gastrointestinale ne possono diminuire l'effetto.
Si sconsiglia l'uso concomitante di inibitori del citocromo CYP450 e di inibitori della P-glicoproteina.
Dati di natura non-clinica hanno dimostrato che la loperamide è un substrato della P-glicoproteina.
La somministrazione concomitante di loperamide (in singola dose di 16 mg) con chinidina, o ritonavir, entrambi inibitori della P-glicoproteina, ha mostrato un aumento dei livelli plasmatici della loperamide da 2 a 3 volte.
La rilevanza clinica di questa interazione farmacocinetica con gli inibitori della P-glicoproteina, quando la loperamide è somministrata alle dosi raccomandate (da 2 ad un massimo di 16 mg al giorno), non è nota.

La somministrazione concomitante della loperamide (in dose singola da 4 mg) e l'itraconazolo, un inibitore del CYP3A4 e della P-glicoproteina ha mostrato un aumento dei livelli plasmatici 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 circa 2 volte. La combinazione di itraconazolo e gemfibrozil ha mostrato un aumento del picco dei livelli plasmatici 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 di loperamide (in singola dose di 16 mg) e il ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4 e della P-glicoproteina 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 i medicinali che accelerano il transito gastrointestinale possano diminuire questo effetto.

**4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza
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 DOC Generici durante la gravidanza, soprattutto nel corso del primo trimestre.

Allattamento
Piccole quantità di loperamide possono comparire nel latte materno umano. Pertanto LOPERAMIDE DOC Generici non è raccomandata durante l'allattamento al seno.

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

Nel contesto di sindromi diarroiche trattate con LOPERAMIDE DOC Generici possono verificarsi stanchezza, capogiro o sonnolenza. Pertanto si consiglia di adottare cautela quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari.

**4.8 Effetti indesiderati**

*Adulti e bambini di età ≥12 anni*

La sicurezza di loperamide 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 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 segnalate (vale a dire con un'incidenza ≥1%) negli studi clinici con loperamide per il trattamento della diarrea acuta sono stati i seguenti: stipsi (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 segnalate (vale a dire, ≥1% di incidenza) sono state le seguenti: flatulenza (2,8%), stipsi (2,2%), nausea (1,2%) e capogiro (1,2%).

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).
Le categorie di frequenza presentate nella **Tabella 1** usano la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 fino a <1/10); non comune (≥1/1.000 fino a <1/100); raro (≥1/10.000 fino a <1/1.000); e molto raro: (<1/10.000).

**Tabella 1: Frequenza delle reazioni averse segnalate con l'uso di Loperamide cloridrato dagli studi clinici in 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 |
| Capogiro | Non comune | Comune |
| **Patologie gastrointestinali** | | |
| Stipsi, Nausea, Flatulenza | Comune | Comune |
| Dolore addominale, Malessere addominale, Bocca secca | Non comune | Non comune |
| Dolore nella parte superiore dell'addome, Vomito | Non comune | |
| Dispepsia | | Non comune |
| Distensione addominale | Raro | |
| **Patologia della cute e del tessuto sottocutaneo** | | |
| Eruzione cutanea | Non comune | |

***Loperamide cloridrato, dati delle reazioni avverse post-marketing***
Il processo per determinare le reazioni avverse post-marketing di loperamide cloridrato non differenziava tra le indicazioni di diarrea cronica e acuta o tra bambini e adulti; quindi, le reazioni avverse sotto elencate rappresentano le indicazioni combinate e le popolazioni soggetto. Le reazioni avverse identificate nel periodo post-marketing per loperamide cloridrato, con frequenza non nota, sono elencate attraverso la Classificazione per sistemi e organi e il Dizionario Medico per le Attività Regolatorie (MeDRA) secondo i Termini Preferiti (PT):

***Disturbi del sistema immunitario:*** reazione di ipersensibilità, reazione anafilattica (incluso shock anafilattico), e reazione anafilattoide

***Patologie del sistema nervoso:*** sonnolenza, perdita di coscienza, stupore, depressione dei livelli di coscienza, ipertonia, e coordinazione anomala

***Patologie dell'occhio:*** miosi

***Patologie gastrointestinali:*** ileo (incluso ileo paralitico) e megacolon (incluso megacolon tossico) e glossodinia, pancreatite acuta

***Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*** Sindrome di eruzione bollosa (compresa 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 il sistema nazionale di segnalazione https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

**4.9 Sovradosaggio**

*Sintomi*
In caso di sovradosaggio (incluso quello relativo a disfunzione epatica), possono manifestarsi depressione del SNC (stupore, anomalie della coordinazione, sonnolenza, miosi, ipertonia muscolare e depressione respiratoria) ileo e ritenzione urinaria. I bambini possono essere 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 una ingestione accidentale, specialmente nei bambini al di sotto dei 4 anni per sovradosaggio assoluto (assunzione accidentale di dosi eccessive) o relativo (per accumulo nel sangue di farmaco non metabolizzato, pur somministrato alle dosi corrette), 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.

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

Nei soggetti che hanno ingerito dosi eccessive di loperamide sono stati osservati eventi cardiaci quali il 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.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), potrebbe 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.

**5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

**5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacodinamiche: antipropulsivi, codice ATC: A07DA03.
Studi condotti sul ratto hanno dimostrato assenza di attività analgesica centrale; presenza di attività antiperistaltica, antidiarroica, spasmolitica.

**5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La loperamide viene facilmente assorbita dall'intestino, ma è quasi completamente metabolizzata dal fegato, dove viene coniugata ed escreta per via biliare.
In un'unica somministrazione l'emivita della loperamide nell'uomo è di circa 10,8 ore con un range di circa 9 – 14 ore; in somministrazione cronica essa è di 16,2 +/- 6,2 ore. Il picco plasmatico si ottiene a 5,2 +/- 0,3 ore, esso è sempre molto debole: inferiore a 10 ng/ml.
L'escrezione avviene principalmente con le feci (90% della quantità somministrata). L'escrezione urinaria della loperamide sotto forma attiva è uguale a 1% della dose somministrata: l'escrezione urinaria totale (forma attiva + metaboliti) rappresenta circa il 10% della quantità somministrata, essendo il farmaco prevalentemente escreto nelle feci.

**5.3 Dati preclinici di sicurezza**

$DL_{50}$ (ratto, os): 128 mg/kg
$DL_{50}$ (ratto, i.p.): 23 mg/kg
$DL_{50}$ (topo, os): 123 mg/kg
$DL_{50}$ (topo, i.p.): 25 mg/kg
Alla somministrazione prolungata dosi max che non hanno provocato alterazioni (ratto, os): 40 mg/kg/die per 30 gg; 10 mg/kg/die per 180 gg.
Cancerogenesi: da escludere (ratto).
Attività embriotossica, teratogena, sulla fertilità: assente.

Tossicità fetale: assente: ratta, os: 20 mg/kg/die, coniglia, os: 10 mg/kg/die.

La valutazione non clinica in vitro ed 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

Magnesio stearato, amido di mais, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina.

### 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 Al/PVC/PVDC contenuti in astucci di cartone.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. Via Turati 40, 20121 Milano.

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISIONE IN COMMERCIO

LOPERAMIDE DOC Generici 2 mg compresse - 30 compresse: AIC n. 034512018
LOPERAMIDE DOC Generici 2 mg compresse - 15 compresse: AIC n. 034512020
LOPERAMIDE DOC Generici 2 mg compresse - 8 compresse: AIC n. 034512032

## 9.DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Febbraio 2001
Data del rinnovo più recente: Febbraio 2011

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2022