

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enterium 2 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține clorhidrat de loperamidă 2 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 196,99 mg, para-hidroxibenzoat de metil, para-hidroxibenzoat de propil

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule cu capac de culoare albastru-opac și corp de culoare verde-opac, conținând o pulbere de culoare albă sau aproape albă, parțial compactă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al diareei acute la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani.

Tratamentul simptomatic al episoadelor acute de diaree asociată cu sindromul colonului iritabil la adulți, după confirmarea diagnosticului.

4.2 Doze și mod de administrare

Diaree acută

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Doza inițială recomandată este de 4 mg clorhidrat de loperamidă (2 capsule Enterium), urmată de 2 mg clorhidrat de loperamidă (1 capsulă Enterium) după fiecare scaun diareic. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 12 mg clorhidrat de loperamidă (6 capsule Enterium).

Diaree acută asociată cu sindromul colonului iritabil, după confirmarea diagnosticului

Adulți

Doza inițială recomandată este de 4 mg clorhidrat de loperamidă (2 capsule Enterium), urmată de 2 mg clorhidrat de loperamidă (1 capsulă Enterium) după fiecare scaun diareic, sau la recomandarea medicului. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 12 mg clorhidrat de loperamidă (6 capsule Enterium).

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Copii cu vârsta sub 12 ani

La copiii cu vârsta sub 12 ani se recomandă forme farmaceutice și concentrații adecvate vârstei.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară o ajustare a dozelor pentru pacienții cu funcție renală afectată.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Cu toate că nu sunt disponibile date farmacocinetice la pacienții cu insuficiență hepatică, loperamida trebuie administrată cu precauție la acești pacienți, datorită metabolizării reduse la primul pasaj hepatic (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Capsulele se administrează oral și se înghit întregi, cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la clorhidrat de loperamidă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1. Copii cu vârsta sub 12 ani (datorită formei farmaceutice și concentrației).

Loperamida nu trebuie utilizată ca tratament de bază:

- la pacienții cu dizenterie acută, caracterizată prin scaune cu sânge și febră mare;
- la pacienții cu colită ulceroasă acută;
- la pacienții cu enterocolită bacteriană determinată de microorganisme agresive, incluzând *Salmonella*, *Shigella* și *Campylobacter*;
- la pacienții cu colită pseudomembranoasă asociată cu administrarea antibioticelor cu spectru larg.

În general, loperamida nu trebuie administrată în cazul în care trebuie evitată inhibarea peristaltismului, datorită posibilului risc de complicații semnificative, incluzând: ileus, megacolon și megacolon toxic. Administrarea loperamidei trebuie întreruptă prompt dacă apar: constipație, distensie abdominală sau ileus.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul diareei cu loperamidă este numai simptomatic. Ori de câte ori poate fi determinată etiologia de bază, trebuie administrat tratamentul specific, dacă este adecvat (sau când este indicat).

Tratamentul cu loperamidă poate fi însoțit, dacă este necesar, de rehidratare. Necesarul de lichide, precum și calea de administrare (orală, intravenoasă) trebuie stabilite în funcție de gravitatea diareei, vârsta și starea clinică a pacientului.

În cazul diareei acute, dacă nu se observă nici o ameliorare în 48 ore de la începerea tratamentului, trebuie întreruptă administrarea loperamidei și se va reevalua schema de tratament.

În cazul pacienților cu SIDA tratați cu loperamidă pentru diaree, tratamentul trebuie întrerupt la apariția primelor semne de distensie abdominală. La pacienții cu SIDA și colită de etiologie infecțioasă sau virală cărora li s-a administrat clorhidrat de loperamidă s-au raportat cazuri izolate de constipație și risc crescut de megacolon toxic.

Cu toate că nu sunt disponibile date farmacocinetice la pacienții cu insuficiență hepatică, loperamida trebuie administrată cu precauție la acești pacienți, datorită unei metabolizări reduse la primul pasaj. Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie strict monitorizați pentru a observa apariția semnelor de toxicitate la nivelul SNC.

Deoarece medicamentul este metabolizat în cea mai mare parte și metaboliții sau medicamentul nemetabolizat sunt excretați în fecale, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu tulburări renale.

În cazul pacienților la care se administrează loperamidă pentru controlul episoadelor de diaree asociate cu sindrom de colon iritabil diagnosticat, dacă după 48 de ore nu se obține o îmbunătățire a stării clinice tratamentul cu loperamidă trebuie întrerupt. Pacienții trebuie informați asupra acestui lucru și trebuie avertizați să consulte medicul, mai ales dacă observă că în ultima perioadă tabloul general al bolii s-a modificat sau dacă episoadele repetate de diaree continuă mai mult de două săptămâni.

Enterium conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Enterium conține para-hidroxibenzoat de metil și para-hidroxibenzoat de n-propil. Poate provoca reacții alergice (chiar întârziate).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamentele cu proprietăți farmacologice similare pot amplifica acțiunea loperamidei, iar cele care accelerează tranzitul gastro-intestinal îi pot reduce efectul.

Date non-clinice au arătat că loperamida este un substrat pentru glicoproteina P. Administrarea concomitentă a loperamidei (în doză unică de 16 mg) cu chinidină sau ritonavir, ambele inhibitoare de glicoproteină-P, a avut ca rezultat o creștere de 2-3 ori a concentrației plasmatice a loperamidei. Nu se cunoaște importanța clinică a acestei interacțiuni farmacocinetice cu inhibitori ai glicoproteinei P în cazul în care loperamida este administrată în doza recomandată.

Administrarea concomitentă de loperamidă (o doză unică de 4mg) și itraconazol, un inhibitor al CYP3A4 și al glicoproteinei P, a dus la o creștere de 3-4 ori a concentrației plasmatice de loperamidă. În același studiu, asocierea cu gemfibrozil, un inhibitor al CYP2C8, a dus la o creștere de aproximativ două ori a concentrației plasmatice a loperamidei.

Valoarea concentrației plasmatice maxime a loperamidei a crescut de 4 ori la asocierea itraconazolului cu gemfibrozilul, iar expunerea plasmatică totală a fost de 13 ori mai mare. Aceste creșteri nu au fost asociate cu manifestări la nivelul sistemului nervos central(SNC), așa cum arată testele psihomotorii (de exemplu somnolența subiectivă și testul Digit Symbol Substitution Test).

Administrarea concomitentă de loperamidă (o doză unică de 16 mg) și ketoconazol, un inhibitor al CYP3A4 și glicoproteinei P, a dus la creșterea de 5 ori a concentrațiilor plasmatice ale loperamidei. Această creștere nu a fost asociată cu amplificarea efectelor farmacodinamice, măsurată prin pupilometrie.

Asocierea cu desmopresină administrată oral a dus la o creștere de 3 ori a concentrațiilor plasmatice ale acesteia, probabil datorită unei motilități gastro-intestinale încetinite.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Deși studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte embriotoxice și teratogene, iar la om, loperamida se excretă în laptele matern în cantități foarte mici, administrarea medicamentului în timpul sarcinii, în special în cursul primului trimestru și în timpul alăptării nu este recomandată.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Loperamida determină uneori somnolență, oboseală, amețeli și afectarea stării de conștiență putând influența negativ capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Siguranța utilizării clorhidratului de loperamidă pentru tratamentul diareei acute a fost evaluată în 26 de studii clinice controlate și necontrolate, la care au participat 2755 adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani.

În cadrul studiilor clinice, reacțiile adverse cele mai frecvent raportate pentru clorhidratul de loperamidă au fost: constipație (2,7%), flatulență (1,7%), cefalee (1,2%) și greață(1,1%).

Reacțiile adverse sunt ordonate după frecvență, respectând următoarea convenție:foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100, < 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000, < 1/100$), rare($\geq 1/10000, < 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută(care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În timpul studiilor clinice care au utilizat clorhidratul de loperamidă pentru tratamentul diareei acute și după punerea pe piață au fost observate următoarele reacții adverse:

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: hipersensibilitate, reacții anafilactice (inclusiv șoc anafilactic), reacții anafilactoide.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente:dureri de cap.

Mai puțin frecvente: amețeală, somnolență.

Rare: pierderea sau scăderea stării de conștiență, stupor, hipertonie, probleme de coordonare.

Tulburări oculare

Rare: mioză.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente:constipație, flatulență, stare de rău (greață).

Mai puțin frecvente: durere abdominală, discomfort abdominal, xerostomie, dureri ale stomacului sau la nivelul porțiunii superioare a abdomenului, vărsături, dispepsie.

Rare: ileus (inclusiv ileus paralytic), megacolon (inclusiv megacolon toxic, vezi pct. 4.4), distensie abdominală.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: erupție cutanată tranzitorie.

Rare: angioedem, erupții buloase (incluzând sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf și necroliză epidermică toxică), urticarie, prurit.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: retenție urinară.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Rare: senzație de oboseală generală.

O parte dintre reacțiile adverse raportate în cursul cercetărilor clinice și după punerea pe piață a loperamidei sunt în mod frecvent simptome ale sindromului diareic subiacent (disconfort/durere abdominală, greață, vărsături, gură uscată, oboseală, somnolență, amețeli, constipație și flatulență). Aceste simptome sunt adesea dificil de diferențiat de reacțiile adverse ale medicamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome

În caz de supradozaj (inclusiv supradozaj relativ datorită unei afectări hepatice) pot să apară: simptome neurologice (stupor, tulburări de coordonare, somnolență, mioză, hipertonie musculară și deprimare respiratorie), constipație, retenție de urină și ileus. Copiii și persoanele cu afecțiuni hepatice pot fi mult mai susceptibili la efectele asupra SNC.

Tratament

Tratamentul supradozajului constă în administrarea antidotului, naloxonă. Deoarece durata de acțiune a loperamidei este mai mare decât cea a naloxonei (1 până la 3 ore), este indicată administrarea repetată a antidotului, iar pacienții vor fi supravegheați timp de cel puțin 48 ore, pentru a observa din timp semnele unei eventuale deprimări a sistemului nervos central.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai peristaltismului, antipropulsive, codul ATC: A07DA03.

Loperamida se leagă de receptorii opioizi din peretele intestinal. În consecință, inhibă eliberarea de acetilcolină și prostaglandine, prin aceasta reducând mișcările peristaltice propulsive și măbind timpul de tranzit intestinal. Loperamida crește tonusul sfincterului anal, prin aceasta reducând incontinența și nevoia imperioasă de defecație.

Datorită mării afinități pentru receptorii din peretele intestinal și metabolizării sale intense la primul pasaj hepatic, loperamida ajunge în circulația sistemică în cantități foarte mici.

Într-un studiu clinic randomizat dublu orb la care au participat 56 de pacienți care au primit loperamidă pentru diaree acută, după administrarea unei doze unice de 4 mg efectului antidiareic s-a instalat în aproximativ o oră. Comparăția clinică cu alte medicamente antidiareice a confirmat instalarea rapidă a efectului loperamidei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea pe cale orală, loperamida se absoarbe în proporție mică din tractul digestiv.

Se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic (95%). Suferă un important proces de metabolizare la primul pasaj hepatic.

Timpul de înjumătățire plasmatică variază între 9 și 14 ore, în medie 11 ore. Studiile de distribuție a medicamentului efectuate la șobolani arată o mare afinitate pentru peretele intestinului, cu o predilecție de legare de receptori din stratul muscular longitudinal. Excreția se produce în principal prin N-demetilare

oxidativă, care este calea metabolică principală a loperamidei. Excreția loperamidei nemetabolizate și a metaboliților se produce în principal, prin materiile fecale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii privind toxicitatea loperamidei cu durata până la 12 luni, efectuate la câine și cu durata până la 18 luni, efectuate la șobolan, nu au arătat niciun efect toxic, cu excepția unei reduceri oarecare în câștigul în greutate corporală și ingestia de alimente la doze zilnice de până la 5 mg/kg și zi (de 30 de ori nivelul maxim utilizat la om - *Maximum Human Use Level* (MHUL)) și respectiv 40 mg/kg și zi (de 240 de ori MHUL).

Concentrațiile la care nu apare nici un efect toxic (*No Toxic Effect Levels* (NTEL)) în aceste studii au fost de 1,25 mg/kg și zi (de 8 ori MHUL) și 10 mg/kg și zi (de 60 de ori MHUL) la câine și, respectiv, la șobolan. Rezultatele studiilor făcute *in vitro* și *in vivo* au indicat faptul că loperamidă nu este genotoxică. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, efectuate la femele de șobolan, administrarea de doze foarte mari de loperamidă (40 mg/kg și zi - de 240 de ori MHUL) a determinat toxicitate și a afectat supraviețuirea fătului. Doze mai mici nu au determinat efecte asupra sănătății materne sau fetale și nu au afectat dezvoltarea peri- și post-natală.

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu

Capsula (capac și corp)

Dioxid de siliciu
Laurilsulfat de sodiu
Acid acetic glacial
Glicerol
Para-hidroxibenzoat de metil
Para-hidroxibenzoat de n-propil
Dioxid de titan (E 171)
Eritrozină (E 127)
Albastru strălucitor FCF (E 133)
Galben de chinolină (E 104)
Verde S (E 142)
Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/Al a 10 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanience S.R.L.
Str. Fr. Chopin nr. 1A, Sector 2
București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6467/2014/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2014