

1. Nome do medicamento

Loperamide Hydrochloride Capsules USP 2mg

2. Composição qualitativa e quantitativa

Cloridrato de Loperamida 2mg

3. Forma farmacêutica

Cápsula

Capsula de tamanho '2' HGC, tampa verde escura opaca e corpo opaco malva de tamanho "2" contendo pó de cor branca.

4. Informações clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

- Tratamento sintomático da diarreia aguda, em adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos.
- Tratamento sintomático de episódios agudos de diarreia associados à síndrome do intestino irritável em adultos com idade igual ou superior a 18 anos após diagnóstico inicial por um médico.

4.2 Posologia e modo de administração

As cápsulas devem ser tomadas com líquido. Para administração oral.

Diarréia aguda:

Adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos:

A dose inicial é de 2 cápsulas (4 mg) seguidas de 1 cápsula (2 mg) após cada evacuação subsequente.

Se os sintomas persistirem por mais de 24 horas, consulte o seu médico.

Para o tratamento sintomático de episódios agudos de diarreia associados à síndrome do intestino irritável em adultos com idade igual ou superior a 18 anos após diagnóstico inicial por um médico

A dose inicial é de 2 cápsulas (4 mg). Esta dose inicial deve ser ajustada até que sejam obtidas 1-2 fezes sólidas por dia, o que geralmente é alcançado com uma dose de manutenção de 1-6 cápsulas (2-12 mg) por dia.

Consulte o seu médico se desenvolver novos sintomas, ou se os seus sintomas piorarem, ou se os seus sintomas não melhorarem ao longo de duas semanas.

A dose máxima para diarreia aguda e episódios agudos de diarreia associados ao intestino irritável é:

- 6 cápsulas (12 mg) por dia para adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos.
- 8 cápsulas (16 mg) por dia para adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos.

Crianças menores de 12 anos

As cápsulas de cloridrato de loperamida não devem ser usadas em crianças com menos de 12 anos de idade.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose para idosos.

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Embora não estejam disponíveis dados farmacocinéticos em doentes com insuficiência hepática, o cloridrato de loperamida deve ser utilizado com precaução nestes doentes

devido à redução do metabolismo de primeira passagem (ver secção 4.4 advertências especiais e precauções especiais de utilização).

4.3 Contra-indicações

O cloridrato de loperamida é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao cloridrato de loperamida ou a qualquer um dos excipientes.

A cápsula de loperamida HCl não deve ser utilizada em crianças com menos de 12 anos de idade.

Loperamida HCl não deve ser usado como terapia primária:

- Em pacientes com disenteria aguda, caracterizada por sangue nas fezes e febre alta,
- Em pacientes com colite ulcerativa aguda,
- Em pacientes com enterocolite bacteriana causada por organismos invasivos, incluindo *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter*,
- Em pacientes com colite pseudomembranosa associada ao uso de antibióticos de amplo espectro.

O cloridrato de loperamida não deve ser usado quando a inibição do peristaltismo deve ser evitada devido ao possível risco de sequelas significativas, incluindo íleo, megacólon e megacólon tóxico. O cloridrato de loperamida deve ser descontinuado imediatamente quando ocorrer constipação, distensão abdominal ou íleo.

4.4 Advertências e precauções especiais de uso

O tratamento da diarreia com cloridrato de loperamida é apenas sintomático. Sempre que uma etiologia subjacente puder ser determinada, o tratamento específico deve ser administrado quando apropriado.

Em doentes com diarreia, especialmente em crianças, doentes frágeis e idosos, pode ocorrer depleção de fluidos e eletrólitos. Nesses casos, a administração de terapia de reposição hídrica e eletrolítica apropriada é a medida mais importante.

Na diarreia aguda, se não for observada melhora clínica em 24 horas, a administração de loperamida HCl deve ser descontinuada e os pacientes devem ser aconselhados a consultar seu médico.

Este produto não deve ser usado por períodos prolongados. A diarreia é uma apresentação comum de uma série de condições gastrointestinais significativas. Este medicamento é indicado apenas para o tratamento sintomático de episódios agudos de diarreia associados à síndrome do intestino irritável. Este medicamento não deve ser usado por períodos prolongados até que uma causa subjacente de diarreia persistente tenha sido investigada e diagnosticada por um médico.

Pacientes com SIDA tratados com cloridrato de loperamida para diarreia devem ter a terapia interrompida aos primeiros sinais de distensão abdominal. Houve relatos isolados de obstipação com risco aumentado de megacólon tóxico em pacientes com SIDA com colite infecciosa por patógenos virais e bacterianos tratados com cloridrato de loperamida.

Embora não haja dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com insuficiência hepática, o cloridrato de loperamida deve ser usado com cautela nesses pacientes devido à redução do metabolismo de primeira passagem. Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática, pois pode resultar em uma sobredosagem relativa levando a toxicidade do SNC.

Eventos cardíacos, incluindo intervalo QT e prolongamento do complexo QRS, torsade de pointes foram relatados em associação com superdosagem. Alguns casos tiveram um resultado fatal (ver secção 4.9). A overdose pode desmascarar a síndrome de Brugada

existente. Os doentes não devem exceder a dose recomendada e/ou a duração recomendada do tratamento.

Para diarreia aguda

Se os sintomas persistirem por mais de 24 horas, consulte o seu médico.

Para episódios agudos de diarreia associados à síndrome do intestino irritável

Advertências a incluir no folheto

Só tome loperamida HCl para tratar episódios agudos de diarreia associados à síndrome do intestino irritável (SII) se o seu médico tiver diagnosticado anteriormente a síndrome do intestino irritável.

Se alguma das seguintes situações se aplicar agora, não use o produto sem primeiro consultar o seu médico, mesmo que saiba que tem síndrome do intestino irritável (SII):

- Se você tem 40 anos ou mais e já passou algum tempo desde seu último ataque de SII ou os sintomas são diferentes desta vez
- Se você tiver passado recentemente sangue do intestino
- Se sofre de obstipação grave
- Se você estiver se sentindo mal ou vomitando
- Se você perdeu o apetite ou perdeu peso
- Se você tiver dificuldade ou dor ao urinar
- Se você tiver febre
- Se você viajou recentemente para o exterior

Consulte o seu médico se desenvolver novos sintomas, ou se os seus sintomas piorarem, ou se os seus sintomas não melhorarem ao longo de duas semanas.

Mantenha todos os medicamentos fora do alcance das crianças.

loperamida HCl pode causar reacções do tipo alérgico, incluindo asma. A alergia é mais comum em pessoas alérgicas à aspirina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os dados não clínicos mostraram que a loperamida é um substrato da glicoproteína P. A administração concomitante de loperamida (dose única de 16 mg) com quinidina ou ritonavir, ambos inibidores da glicoproteína P, resultou em um aumento de 2 a 3 vezes nos níveis plasmáticos de loperamida. A relevância clínica desta interação farmacocinética com inibidores da glicoproteína P, quando a loperamida é administrada nas doses recomendadas, é desconhecida.

A administração concomitante de loperamida (dose única de 4 mg) e itraconazol, um inibidor do CYP3A4 e da glicoproteína P, resultou em um aumento de 3 a 4 vezes nas concentrações plasmáticas de loperamida. No mesmo estudo, um inibidor de CYP2C8, gemfibrozil, aumentou a loperamida em aproximadamente 2 vezes. A combinação de itraconazol e gemfibrozil resultou em um aumento de 4 vezes nos níveis plasmáticos de pico de loperamida e um aumento de 13 vezes na exposição plasmática total. Esses aumentos não foram associados a efeitos no sistema nervoso central (SNC) medidos por testes psicomotores (ou seja, sonolência subjetiva e Teste de Substituição de Símbolos de Dígitos).

A administração concomitante de loperamida (dose única de 16 mg) e cetoconazol, um inibidor do CYP3A4 e da glicoproteína P, resultou em um aumento de 5 vezes nas concentrações plasmáticas de loperamida. O aumento não foi associado ao aumento dos efeitos farmacodinâmicos medidos por pupilometria.

O tratamento concomitante com desmopressina oral resultou em um aumento de 2 vezes nas concentrações plasmáticas de desmopressina, presumivelmente devido à motilidade gastrointestinal mais lenta.

Espera-se que drogas com propriedades farmacológicas semelhantes possam potencializar o efeito da loperamida e que drogas que aceleram o trânsito gastrointestinal possam diminuir seu efeito.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não é aconselhável administrar este medicamento durante a gravidez. As mulheres grávidas ou a amamentar devem, portanto, ser aconselhadas a consultar o seu médico para um tratamento adequado.

Embora não haja indicação de que o cloridrato de loperamida possua propriedades teratogênicas ou embriotóxicas, não deve ser administrado durante a gravidez.

Pequenas quantidades de cloridrato de loperamida podem aparecer no leite materno humano. Portanto, o cloridrato de loperamida não é recomendado durante a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Cansaço, tontura ou sonolência podem ocorrer no contexto de síndromes diarréicas tratadas com cloridrato de loperamida. Portanto, é aconselhável ter cuidado ao dirigir um carro ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Adultos e crianças com idade ≥12 anos

A segurança do cloridrato de loperamida foi avaliada em 3.076 adultos e crianças com idade ≥12 anos que participaram de 31 ensaios clínicos controlados e não controlados de cloridrato de loperamida usado para o tratamento da diarreia. Destes, 26 ensaios foram em diarreia aguda (N=2755) e 5 ensaios foram em diarreia crônica (N=321).

As reacções adversas medicamentosas (RAMs) mais comumente relatadas (ou seja, incidência $\geq 1\%$) em ensaios clínicos com cloridrato de loperamida na diarreia aguda foram: constipação (2,7%), flatulência (1,7%), dor de cabeça (1,2%) e náusea (1,1%). Em ensaios clínicos em diarreia crônica, as RAMs mais comumente relatadas (ou seja, incidência $\geq 1\%$) foram: flatulência (2,8%), constipação (2,2%), náusea (1,2%) e tontura (1,2%).

A Tabela 1 mostra as RAMs que foram relatadas com o uso de loperamida HCl de qualquer ensaio clínico (em diarreia aguda ou crônica ou ambos) da experiência pós-comercialização.

As categorias de frequência utilizam a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); e muito raros ($< 1/10.000$).

Tabela 1 Reacções Adversas a Medicamentos

Classe de Sistema de Órgãos	Indicação		
	Diarréia Aguda (N=2755)	Diarréia Crônica (N=321)	Diarréia aguda e crônica e experiência pós-comercialização
Distúrbios do sistema imunológico Reacção de hipersensibilidade, Reacção anafilática (incluindo choque anafilático) ^a , Reacção anafilactóidea			Raro
Distúrbios do Sistema Nervoso Dor de cabeça Tontura Sonolência Perda de consciênci ^a , Estupora, Nível de consciência deprimido ^a , Hipertonia ^a , Anormalidade de coordenação ^a	Comum Incomum	Incomum Comum	Comum Comum Incomum Raro
Distúrbios oculares Miosis ^a			Raro
Problemas gastrointestinais Constipação, Náusea, Flatulência	Comum Incomum	Comum Incomum	Comum Incomum

Dor abdominal, Desconforto abdominal, Boca seca Dor abdominal superior, Vômitos Dispepsia Ileus ^a (incluindo íleo paralítico), Megacolona (incluindo megacólon ^b tóxico), Distensão abdominal Pancreatite aguda	Incomum Raro Não conhecido	Incomum Não conhecido	Incomum Incomum Raro Raro Não conhecido
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos Irritação na pele Erupção bolhosa (incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e eritema multiforme), angioedema ^a , urticária ^a , prurido ^a .	Incomum		Incomum Raro
Distúrbios renais e urinários Retenção urinária ^a			Raro
Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração Fadiga ^a			Raro

a: A inclusão deste termo é baseada em relatórios pós-comercialização para loperamida HCl. Como o processo para determinar as RAMs pós-comercialização não diferenciou entre indicações crônicas e agudas para adultos e crianças, a frequência é estimada a partir de todos os ensaios clínicos com cloridrato de loperamida combinado, incluindo ensaios em crianças ≤ 12 anos (N=3683).

b: Consulte a secção 4.4 Advertências Especiais e Precauções Especiais de uso.

Para RAMs de ensaios clínicos em que não é apresentada frequência, o termo não foi observado ou considerado RAM para esta indicação.

População pediátrica

A segurança do cloridrato de loperamida foi avaliada em 607 pacientes com idades entre 10 dias e 13 anos que participaram de 13 ensaios clínicos controlados e não controlados de cloridrato de loperamida usado para o tratamento da diarreia aguda. Em geral, o perfil de RAM nesta população de pacientes foi semelhante ao observado em ensaios clínicos de cloridrato de loperamida em adultos e crianças com 12 anos ou mais.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite a monitorização contínua da relação benefício/risco do

medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do Yellow Card Scheme em www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Em caso de sobredosagem (incluindo sobredosagem relativa devido a disfunção hepática), pode ocorrer depressão do SNC (estupor, anomalia da coordenação, sonolência, miose, hipertonia muscular e depressão respiratória), retenção urinária, obstipação e íleo. As crianças podem ser mais sensíveis aos efeitos do SNC do que os adultos.

Em indivíduos que ingeriram sobredosagens de loperamida, foram observados acontecimentos cardíacos como prolongamento do intervalo QT e do complexo QRS, torsade de pointes, outras arritmias ventriculares graves, paragem cardíaca e síncope (ver secção 4.4). Casos fatais também foram relatados. A overdose pode desmascarar a síndrome de Brugada existente.

Tratamento

Se ocorrerem sintomas de sobredosagem, a naloxona pode ser administrada como antídoto. Como a duração da acção da loperamida é maior que a da naloxona (1 a 3 horas), o tratamento repetido com naloxona pode ser indicado. Portanto, o paciente deve ser monitorado de perto por pelo menos 48 horas para detectar possível depressão do SNC.

5. Propriedades farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

O cloridrato de loperamida é um opióide sintético que inibe a motilidade intestinal ao se ligar a receptores opiáceos na parede intestinal e também pode reduzir as secreções

gastrointestinais, resultando em melhora dos sintomas de diarreia. A loperamida também aumenta o tônus do esfíncter anal.

Em um estudo duplo-cego randomizado em 213 pacientes com diarreia aguda, a loperamida (56 pacientes) foi comparada com dois outros agentes antidiarreicos comuns e placebo. O início do efeito antidiarreico ocorreu uma hora após a ingestão de uma dose de 4 mg de loperamida.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Mais de 65% de uma dose de loperamida é absorvida pelo trato gastrointestinal. A droga sofre considerável metabolismo de primeira passagem no fígado e excreção através da bile nas fezes como o conjugado inativo. Como resultado da alta afinidade da droga pela parede intestinal e seu alto metabolismo de primeira passagem, muito pouca loperamida atinge a circulação sistêmica e, portanto, há apenas uma pequena quantidade de excreção urinária. A meia-vida de eliminação é de cerca de 10 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A avaliação não clínica *in vitro* e *in vivo* da loperamida não indica efeitos eletrofisiológicos cardíacos significativos dentro de sua faixa de concentração terapeuticamente relevante e em múltiplos significativos dessa faixa (até 47 vezes). No entanto, em concentrações extremamente elevadas associadas a sobredosagens (ver secção 4.4), a loperamida tem acções eletrofisiológicas cardíacas que consistem na inibição das correntes de potássio (hERG) e sódio e arritmias.

6. Informações farmacêuticas

6.1 Lista de excipientes

Lactose Monohidratada BP

Amido de Milho BP

Estearato de Magnésio BP

Cápsulas EHG tamanho "2" Tampa verde escura opaca/ Corpo opaco malva.

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável

6.3. Prazo de validade

36 meses

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar em local fresco e seco

Conserve a uma temperatura abaixo de 30°C

Proteger da luz directa e da umidade

Mantenha fora do alcance das crianças

6.5. Natureza e conteúdo de recipiente

As capsulas de Loperamida 20 mg são embalados em frascos HDPE contendo 500 e 1000 capsulas e em blisters de 10 capsulas, embalados numa caixinha contendo 10 blisters.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Segundo a lei local e procedimento operacional padrão do fabricante

7. Titular de Autorização de Introdução no Mercado

Farma Holdings SA

Av. de Angola, 3016, Maputo – Moçambique

Fabricado por:

Strides Pharma Mozambique SA.

Av. das Indústrias, Talhão nº 3217, Parcela nº 726 – Machava.

8. Número de registo/número de Autorização de Introdução no Mercado

9. Data da primeira Autorização/Renovação de Introdução no Mercado

10. Data da revisão do texto