

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

DIARZIL 2 mg/125 mg comprimido.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 2 mg do cloridrato de loperamida e 125 mg do simeticona.

Excipientes com efeito conhecido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimido branco alongado e com ranhura de partição.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O DARZIL é um comprimido indicado para o tratamento sintomático da diarreia aguda em adultos e adolescentes com mais de 12 anos com desconforto abdominal devido à presença de gás, na forma de flatulências, cólicas ou distensão abdominal.

4.2 Posologia e modo de administração

Adulto com mais de 18 anos de idade

Tomar em primeiro lugar 2 comprimidos, e um comprimido em seguida após evacuar fezes não moldadas. Não exceder 4 comprimidos por dia e 2 dias de tratamento.

Adolescentes de 12 a 18 anos

Tomar primeiro 1 comprimido e em seguida um comprimido após todas as fezes não moldadas. Não exceder 4 comprimidos por dia e 2 dias de tratamento.

População pediátrica

O DIARZIL não deve ser usado em crianças menores de 12 anos (ver secção 4.3).

Uso em idosos

Nenhum ajuste de posologia é necessário em idosos.

Insuficiências renais

Nenhum ajuste de posologia é necessário em caso de insuficiência renal.

Insuficientes hepáticas

Embora não existam dados farmacocinéticos relativos aos pacientes com insuficiência hepática, o DIARZIL deve ser usado com cautela com estes pacientes devido à redução do metabolismo de primeira passagem (ver secção 4.4).

Modo de administração

Engolir o número correto de comprimidos inteiros com um copo de água.

4.3 Contraindicações

- Crianças com idade inferior a 15 anos ;
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ;
- Pacientes com disenteria aguda, que se caracteriza pela presença de sangue nas fezes e febre alta;
- Pacientes com colite ulcerosa aguda;
- Pacientes com colite pseudomembranosa associada com a administração de antibióticos de amplo espectro;
- Pacientes com enterocolite bacteriana causada por organismos invasivos, incluindo *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter*.

O DIARZIL não pode ser usado quando uma inibição do peristaltismo deve ser evitada devido ao possível risco de sequelas significativas como um íleo, um megacólon e um megacólon tóxico. Em casos de constipação, de íleo e de distensão abdominal, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O tratamento da diarreia pela associação de loperamida-simeticona é sintomático apenas. Em todos os casos onde uma etiologia subjacente pode ser determinada, o tratamento específico deve ser administrado se for o caso.

Em caso de diarreia (grave), perdas hidroelectrolíticas podem ocorrer.

Neste caso, é importante assegurar uma reidratação adequada com a ingestão de electrólitos.

Se nenhuma melhora clínica for observada nas 48 horas seguintes, a administração de DIARZIL deve ser interrompida e os pacientes são aconselhados a consultar o seu médico.

Pacientes com sida e tratados pelo DIARZIL por causa de diarreia devem parar o tratamento aos primeiros sinais de distensão abdominal. Houve relatos isolados de constipação com risco aumentado de megacólon tóxico em pacientes com sida tratados com cloridrato de loperamida por causa de colite infecciosa devido a agentes patógenos virais e bacterianos.

Embora não existem dados farmacocinéticos relativos aos pacientes com insuficiência hepática, o DIARZIL deve ser usado com cautela nestes pacientes devido à redução de metabolismo de primeira passagem. Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática, porque pode levar à sobredosagem relativa resultando em toxicidade para o sistema nervoso central (SNC). Nos pacientes com disfunção hepática grave, o DIARZIL deve ser usado sob supervisão médica.

Foram relatados efeitos cardíacos durante a sobredosagem, incluindo um prolongamento do intervalo QT e torsades de pointes. A evolução tem sido fatal em alguns casos (ver secção 4.9). Pacientes não devem exceder a dose e/ou a duração do tratamento recomendadas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Dados não-clínicos indicaram que a loperamida é um substrato para a glicoproteína P.

A co-administração de loperamida (dose única de 16 mg) com quinidina ou ritonavir, que são ambos inibidores da glicoproteína-P, deu origem a concentrações de plasma de loperamida 2 a 3 vezes maiores. Desconhece-se até que ponto esta interação farmacocinética com inibidores da glicoproteína-P é clinicamente significativa quando a loperamida é usada nas doses recomendadas.

A co-administração de loperamida (dose única de 4 mg) com quinidina ou ritonavir, que são ambos inibidores da glicoproteína-P, deu origem a concentrações de plasma de loperamida 3 a 4 vezes maiores. No mesmo estudo, um inibidor da CYP2C8, o gemfibrozil, mais ou menos duplicou a taxa de

loperamida. A associação de itraconazol com gemfibrozil resultou em níveis plasmáticos máximos de loperamida 4 vezes maior e uma exposição plasmática total 13 vezes maior. Estes aumentos não foram associados a efeitos mensuráveis sobre o SNC, tais como medidas por testes psicomotores (por exemplo, sonolência subjetiva e o teste de substituição dos códigos [DSST – Digit Substitution Test]).

A co-administração de loperamida (dose única de 16 mg) e de cetoconazol, um inibidor da CYP3A4 e da glicoproteína P, deu origem a concentrações plasmáticas de loperamida 5 vezes maiores. Este aumento não está vinculado a um reforço dos efeitos farmacodinâmicos tais como medidas por pupilometria.

O tratamento concomitante com desmopressina oral multiplicou por 3 os níveis de plasma de desmopressina, provavelmente por causa da diminuição da motilidade gastrointestinal.

Espera-se que drogas com propriedades farmacológicas similares são capazes de potenciar o efeito da loperamida e que os medicamentos que aceleram o trânsito gastrointestinal podem diminuir o seu efeito.

Como a simeticona não é absorvida pelo trato gastrointestinal, nenhuma interação relevante entre a simeticona e outras drogas é esperada.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foi estabelecida segurança durante a gravidez, embora estudos em animais de laboratório não indicassem que a loperamida ou a simeticona tivessem propriedades teratogénicas ou tóxicas no embrião. O DIARZIL não deve ser administrado durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, excepto se for clinicamente justificado.

Amamentação

Pequenas quantidades de loperamida podem ser encontradas no leite materno. Por conseguinte, o DIARZIL não é recomendado durante a amamentação.

Fertilidade

O efeito sobre a fertilidade humana não foi avaliado.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O DIARZIL não tem nenhum efeito ou apenas tem um efeito negligenciável sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, fadiga, sensações de tonturas e sonolência podem ocorrer no contexto de síndromes diarreicas, tratados por cloridrato de loperamida (ver secção 4.8). Por conseguinte, é aconselhável ter cautela ao conduzir veículos ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança da associação loperamida-simeticona foi avaliada junto de 2040 pacientes que participaram em 5 ensaios clínicos. Pacientes incluídos nestes ensaios apresentavam diarreia aguda com desconforto abdominal devido à presença de gás e foram tratados por um comprimido mastigável de loperamida-simeticona. Quatro ensaios compararam a associação simeticona-loperamida à loperamida, à simeticona e a um placebo e um ensaio comparou duas formulações da loperamida-simeticona com placebo.

As reações adversas mais frequentemente relatadas (com uma incidência \geq 1%) em ensaios clínicos (com % incidência) foram a disgeusia (2,6%) e náusea (1,6%).

A segurança do cloridrato de loperamida foi avaliada em 2755 crianças com idades ≥ 12 anos que participaram em 26 ensaios clínicos controlados e não controlados, o cloridrato de loperamida foi usado para o tratamento da diarreia aguda. Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados ($\geq 1\%$) nestes ensaios clínicos foram: constipação (2,7%), flatulência (1,7%), dores de cabeça (1,2%) e náuseas (1,2%).

A segurança do cloridrato de loperamida também foi avaliada em 321 pacientes que participaram em 5 estudos clínicos controlados e não controlados do cloridrato de loperamida utilizado para o tratamento da diarreia crônica. Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados ($\geq 1\%$) nestes ensaios foram: flatulência (2,8%), constipação (2,2%), tonturas (1,2%) e náuseas (1,2%).

População pediátrica

A segurança do cloridrato de loperamida também foi avaliada em 607 pacientes com idades entre os 10 dias e os 13 anos que participaram em 13 ensaios clínicos controlados e descontrolados de cloridrato de loperamida usado para o tratamento de diarreia aguda. Os únicos efeitos colaterais relatados em $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com cloridrato de loperamida foram vômitos.

A tabela 1 mostra os efeitos adversos relatados durante o uso da associação loperamida-simeticona durante os ensaios clínicos ou durante experiência adquirida pós-comercialização. Outros efeitos colaterais relatados ao uso de cloridrato de loperamida (um dos componentes da associação loperamida-simeticona) também são apresentados na tabela.

As categorias de frequência são baseadas em dados de ensaios clínicos sobre a loperamida-simeticona e o cloridrato de loperamida e recorrem à seguinte convenção: muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($\geq 1/100$ a $<1/10$); pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raramente ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muito raramente ($<1/10.000$).

Tabela 1: Efeitos colaterais associados com o medicamento

Classe de sistemas de órgãos	Efeitos colaterais		
	Frequência		
	Frequente	Pouco frequente	Raramente
Distúrbios do sistema imunológico			Reação de hipersensibilidade ^a , reação anafilática (inclusive choque anafilático) ^a , reação anafilactóide ^a .
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia ^b , disgeusia	Sonolência ^a , sensações de tonturas ^c	Perda de consciência ^a , diminuição do nível de consciência ^a , letargia ^a , hipertonia ^a , desordens de coordenação ^a
Doenças oculares			Miose ^a
Distúrbios gastrointestinais	Náuseas	Dor abdominal, desconforto abdominal ^b , forte dor abdominal ^b , vômitos, constipação, distensão abdominal ^c , dispepsia ^c , flatulência, boca seca	Íleo ^a (incluindo íleo paralítico), megacólon ^a (incluindo megacólon tóxico ^d).
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Erupção cutânea	Erupção bolhosa (incluindo síndrome de Stevens Johnson ^a , necrólise epidérmica tóxica ^a em eritema polimórfico ^a), angioedema ^a , urticária ^a , prurido ^a
Distúrbios renais e do trato urinário:			Retenção urinária ^a
Distúrbios gerais e		Astenia	Fadiga ^a

alterações no local de administração			
---	--	--	--

^a A inclusão deste termo é baseada na experiência adquirida com a comercialização com cloridrato de loperamida. Tendo em conta que o processo de determinação das reações adversas relatadas durante a experiência adquirida após comercialização revelou que não há diferenças entre as indicações crónicas e agudas ou entre adultos e crianças; a frequência é estimada a partir de todos os ensaios clínicos combinados com cloridrato de loperamida, incluindo testes em crianças ≤ 12 anos (N = 3683).

^b A inclusão deste termo é baseada em reações adversas relatadas em ensaios clínicos com cloridrato de loperamida. A categoria de frequência é atribuída com base em ensaios clínicos com o cloridrato de loperamida na diarreia aguda (N = 2755).

^c A inclusão deste termo baseia-se na experiência pós-comercialização com loperamida + simeticona. A categoria de frequência é atribuída com base em ensaios clínicos com loperamida + simeticone na diarreia aguda (N = 618). Também foram identificadas como reações adversas em ensaios clínicos com o cloridrato de loperamida sensações vertiginosas e distensão abdominal.

^d Ver secção 4.4 Advertências especiais e precauções de utilização.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Em caso de sobredosagem (incluindo sobredosagem relativa relacionada com insuficiência hepática), uma depressão do sistema nervoso central pode ocorrer (letargia, coordenação anormal, sonolência, miose, hipertonía muscular, depressão respiratória), secura da boca, desconforto abdominal, náuseas e vómitos, constipação, retenção urinária e íleos paralíticos.

Foram observados efeitos cardíacos, tais como prolongamento do intervalo Qt, torsades de pointes, outras disritmias ventriculares graves, um ataque cardíaco e uma síncope em indivíduos que ingeriram doses excessivas de cloridrato de loperamida (ver secção 4.4). Também foram relatados casos fatais.

Tratamento

Se sintomas de sobredosagem aparecerem, a naloxona podem ser utilizada como antídoto. Sendo a duração da acção da loperamida maior do que a da naloxona (de 1 a 3 horas), pode ser necessário renovar a administração de naloxona. Como resultado, o paciente deve ser mantido sob estreita supervisão durante pelo menos 48 horas para detectar qualquer possível depressão do sistema nervoso central.

População pediátrica

As crianças podem ser mais sensíveis do que os adultos aos efeitos no sistema nervoso central.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antidiarréicos inibidores da motilidade intestinal, código ATC: A07D A53.

Mecanismo de acção

Cloridrato de loperamida

A loperamida liga-se aos receptores de opiáceos na parede intestinal, o que diminui o peristaltismo, aumenta o tempo de trânsito intestinal e a reabsorção hidroelectrolítica.

A loperamida não altera a flora intestinal fisiológica. Ela aumenta o tónus do esfíncter anal, o DIARZIL não exerce nenhuma acção central.

Simeticona

A simeticona é um agente tensioactivo inerte que possui propriedades anti-espuma que podem potencialmente aliviar os sintomas relacionados com o gás causado com diarreia.

A simeticona é dimeticona líquida activada com dióxido de silício, finalmente dividido para melhorar as propriedades antiespumante do silicone.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A maior parte da loperamida ingerida é absorvida no intestino, mas devido a um importante metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade sistémica é cerca de apenas 0,3%. O componente simeticona da loperamida-simeticona não é absorvido.

Distribuição

Os estudos de distribuição em ratos mostram uma forte afinidade com a parede intestinal, a loperamida liga-se preferencialmente aos receptores da camada muscular longitudinal. A loperamida liga-se às proteínas plasmáticas (principalmente à albumina) com uma taxa de 95%. Dados não-clínicos indicaram que a loperamida é um substrato para a glicoproteína-P.

Biotransformação

A loperamida é praticamente completamente extraída pelo fígado onde é principalmente metabolizada, conjugada e excretada através da bile. A N-desmetilação oxidativa é a principal via metabólica da loperamida, que é principalmente metabolizada pela CYP3A4 e a CYP2C8. Devido ao efeito de primeira passagem muito pronunciado, os níveis plasmáticos do medicamento inalterado mantêm-se extremamente baixos.

Eliminação

A meia-vida da loperamida nos seres humanos é cerca de 11 horas, com variações que variam de 9 a 14 horas. A excreção da loperamida inalterada e dos metabólitos é feita principalmente através das fezes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade aguda e crónica na loperamida realçaram a ausência de toxicidade específica. Os resultados dos estudos *in vivo* e *in vitro* mostram que a loperamida não é genotóxica. Em estudos de reprodução em ratos, doses muito elevadas de loperamida (40 mg/kg/dia - 20 vezes a concentração máxima no caso de uso humano, dependendo da superfície corporal) perturbaram a fertilidade e a sobrevivência fetal em associação com uma toxicidade materna. Doses mais baixas não tiveram efeitos na saúde materna ou fetal e não afectaram o desenvolvimento peri- e pós-natal.

Estudos não clínicos *in vitro* e *in vivo* com cloridrato de loperamida não indicam nenhum efeito significativo na electrofisiologia cardíaca com concentrações correspondentes à margem terapêutica e para múltiplos significativos dessa margem (até 47 vezes). No entanto, em concentrações extremamente altas associadas com sobredosagem (ver secção 4.4), a loperamida age sobre a electrofisiologia cardíaca inibindo os canais de potássio (hERG) e de sódio e provoca arritmias.

A simeticona pertence à classe das polidimetilsiliconas lineares. Como estes compostos são amplamente utilizados há muito tempo em medicina e outras áreas e são considerados como biologicamente inertes e desprovidos de toxicidade, eles não foram abordados em estudos de toxicidade animal específicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato de cálcio tribásico, celulose microcristalina, croscarmelose de sódio, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem original em temperaturas não superiores a 30 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Em blisters PVC-PVDC/Alumínio de 12 comprimidos embalados em caixa de cartão.

6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>

Não existem requisitos especiais.

7. FORNECIMENTO (MODO DE ENTREGA)

Venda sem receita médica Venda com receita médica

8. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Exphar s.a.
Zona Industrial de Nivelles Sul, Zona II
Avenida Thomas Edison 105
1402 Thines (Bélgica)
Telefone +32 (0)67 68 84 05
Fax +32 (0)67 68 84 19

9. NOME E MORADA DO FABRICANTE

Gracure Pharmaceuticals Ltd.,
E-1105, Industrial Area, Phase-III,
Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajastão) ÍNDIA
Telefone: +91 1493 221316
Fax: +91 1493 220659

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2019