

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Loperamide Aurovitas, 2 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka, twarda zawiera 2 mg loperamidu chlorowodorku (*Loperamidi hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna kapsułka, twarda zawiera 144,6 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Białe, nieprzejrzyste wieczko / biały nieprzejrzysty korpus, kapsułka żelatynowa twarda w rozmiarze '4', z nadrukiem "2" na wieczku i "L" na korpusie wykonanym czarnym tuszem i wypełniona białym lub białawym proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie ostrej biegunki u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:

Początkowo należy przyjąć dwie kapsułki, a następnie jedną kapsułkę po każdym luźnym stolcu, maksymalnie do sześciu kapsułek na dobę.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat:

Nie zalecane.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

Pomimo braku danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tej grupie pacjentów loperamidu chlorowodorek należy stosować ostrożnie, z powodu zmniejszenia metabolizmu związanego z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Sposób podania

Podanie doustne.

Leku nie należy stosować dłużej niż 2 dni bez konsultacji z lekarzem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną loperamidu chlorowoderek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Loperamidu nie należy stosować jako leczenia podstawowego u:

- Dzieci w wieku poniżej 12 lat.
- Pacjentów z ostrym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
- Pacjentów z bakteryjnym zapaleniem jelita cienkiego i okrężnicy spowodowanym chorobotwórczymi bakteriami z rodzaju *Salmonella*, *Shigella* i *Campylobacter*;
- Pacjentów z rzekomobłoniastym zapaleniem jelit, związanym z podawaniem antybiotyków o szerokim zakresie działania.
- Pacjentów z ostrą czerwonką, która charakteryzuje się obecnością krwi w kale i wysoką gorączką;
- W przypadku kiedy należy unikać hamowania perystaltyki żołądkowo-jelitowej, na przykład w przypadku podniedrożności jelita cienkiego, rozdęcia okrężnicy, toksycznego rozdęcia okrężnicy i niektórych zatruc.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie biegunki loperamidem jest leczeniem wyłącznie objawowym. W każdym przypadku, w którym możliwe jest ustalenie etiologii, gdy jest to uzasadnione, należy zastosować leczenie przyczynowe.

U pacjentów z biegunką, zwłaszcza u małych dzieci i osób w podeszłym wieku może wystąpić niedobór płynów i elektrolitów. Należy wtedy zadbać o odpowiednie nawodnienie i podanie elektrolitów (doustny płyn nawadniający). Oznaką odwodnienia może być również suchość w ustach. W przypadku odwodnienia dziecko może mieć zawroty głowy i zacząć wymiotować. Należy zatem, w pierwszej kolejności zadbać o uzupełnienie i zatrzymanie płynu w organizmie oraz uzupełniać elektrolity.

Jeżeli w ciągu 48 godzin po podaniu produktu leczniczego w ostrej biegunce nie obserwuje się poprawy stanu klinicznego pacjenta, podawanie produktu zawierającego loperamid należy przerwać i pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

W momencie gdy stolec stanie się twardszy lub jeśli przez ostatnich 12 godzin nie nastąpiło wypróżnienie, należy zaprzestać stosowania loperamidu.

Leczenie loperamidu chlorowodorkiem należy przerwać natychmiast w przypadku wystąpienia zaparcia, wzdęcia brzucha lub niedrożności jelit.

Po przekroczeniu zalecanej dawki zwiększa się ryzyko wystąpienia niedrożności jelit.

Ponieważ utrzymująca się biegunka może wskazywać na potencjalnie groźniejsze stany chorobowe, loperamidu chlorowoderek nie powinien być stosowany przez długi okres czasu, dopóki nie zostanie zbadana podstawowa przyczyna biegunki.

Pomimo braku danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tej grupie pacjentów loperamid należy stosować z ostrożnością z powodu zmniejszenia metabolizmu związanego z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę, co może skutkować przedawkowaniem skutkującym toksycznym działaniem na układ nerwowy. U pacjentów z AIDS, leczonych loperamidem z powodu biegunki, należy przerwać podawanie produktu w razie pojawienia się najwcześniejszych objawów wzdęcia brzucha. Istnieją pojedyncze doniesienia o przypadkach wystąpienia toksycznego rozszerzenia okrężnicy u leczonych loperamidem chlorowodorkiem pacjentów z AIDS i jednoczesnym zakaźnym zapaleniem okrężnicy wywołanym zarówno przez wirusy, jak i bakterie.

Ponieważ loperamid nie jest wydalany z moczem, nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z

niewydolnością nerek.

Loperamidu chlorowodorek nie powinien być stosowany w przewlekłej bieguncie, która wymaga regularnego sprawdzania przez lekarza stanu pacjenta.

W związku z przedawkowaniem zgłaszano przypadki wystąpienia zdarzeń kardiologicznych, w tym wydłużenia odstępu QT i zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*. W niektórych przypadkach nastąpił zgon (patrz punkt 4.9). Nie należy przekraczać zalecanej dawki i (lub) zalecanego czasu trwania leczenia.

Produkt leczniczy Loperamide Aurovitas zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, np. całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane niekliniczne wskazują, że loperamid jest substratem P-glikoproteiny. Jednoczesne podawanie loperamidu (16 mg w pojedynczej dawce) z chinidyną lub rytonawirem, które są inhibitorami P-glikoproteiny, powodowało 2-3 krotne zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu. Kliniczne znaczenie tych farmakokinetycznych interakcji inhibitorów P-glikoproteiny z loperamidem, podawanym w zalecanych dawkach (od 2 mg do maksymalnie 16 mg na dobę), nie jest znane.

Jednoczesne podanie loperamidu (w dawce pojedynczej 4 mg) oraz itrakonazolu, inhibitora cytochromu CYP3A4 i glikoproteiny P, powodowało trzykrotne lub czterokrotne zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu krwi. W tym samym badaniu inhibitor cytochromu CYP2C8, gemfibrozyl, zwiększał stężenie loperamidu mniej więcej dwukrotnie. Podawanie itrakonazolu i gemfibrozylu w skojarzeniu powodowało czterokrotne zwiększenie maksymalnego stężenia loperamidu i trzynastokrotne zwiększenie całkowitej ekspozycji na lek znajdujący się w osoczu. Zwiększeniu podanych wartości nie towarzyszyły objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), co sprawdzono stosując testy psychomotoryczne (to jest subiektywną ocenę senności oraz test zastępowania cyfr symbolami).

Jednoczesne podanie loperamidu (dawka 16 mg) oraz ketokonazolu, inhibitora cytochromu CYP3A4 i glikoproteiny P, powodowało pięciokrotne zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu krwi. Temu zwiększeniu nie towarzyszyło nasilenie działania farmakodynamicznego, co sprawdzono, stosując pupilometrię.

Leczenie skojarzone z desmopresyną podawaną doustnie powodowało trzykrotny wzrost stężenia desmopresyny w osoczu, prawdopodobnie w związku z mniejszą motoryką przewodu pokarmowego.

Oczekuje się, że leki o podobnych właściwościach farmakologicznych mogą wzmacniać działanie loperamidu oraz że leki przyspieszające przejście przez przewód pokarmowy mogą hamować jego działanie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępna jest ograniczona liczba danych dotyczących stosowania loperamidu u kobiet w ciąży. W jednym z dwóch badań epidemiologicznych stosowanie loperamidu we wczesnej ciąży wskazywało na możliwe umiarkowanie zwiększone ryzyko spodziewania, jednak nie można było zidentyfikować zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych wad rozwojowych. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Bezpieczeństwo stosowania w przypadku ciąży u ludzi nie zostało ustalone, chociaż z badań na zwierzętach nie wynika, aby loperamid miał jakiegokolwiek działanie teratogenne lub embriotoksyczne.

Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania loperamidu w pierwszym trymestrze ciąży, jednak można go stosować w drugim i trzecim trymestrze ciąży

Karmienie piersią

Niewielkie ilości loperamidu mogą pojawiać się w mleku kobiecym. Dlatego nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego podczas karmienia piersią. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią powinny być poinformowane, aby skonsultować się z lekarzem w celu uzyskania odpowiedniego leczenia.

Płodność

Tylko duże dawki loperamidu chlorowodoru wpłynęły na płodność kobiet w badaniach nieklinicznych (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Loperamidu chlorowodorek ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Utrata przytomności, obniżony poziom świadomości, zmęczenie, zawroty głowy lub senność mogą wystąpić, podczas leczenia biegunki loperamidu chlorowodorkiem.

Dlatego zaleca się zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. (Patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

4.8 Działania niepożądane

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza

Bezpieczeństwo stosowania loperamidu chlorowodoru oceniono u 2755 pacjentów w wieku 12 lat i starszych, którzy uczestniczyli w 26 badaniach klinicznych z zastosowaniem loperamidu chlorowodoru, stosowanego w leczeniu ostrej biegunki, z grupą kontrolną i nie kontrolną.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1\%$ zdarzeń) w badaniach klinicznych z zastosowaniem loperamidu chlorowodoru w leczeniu ostrej biegunki były: zaparcie (2,7 %), wzdęcia (1,7 %), bóle głowy (1,2 %) oraz nudności (1,1 %).

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgłoszone po zastosowaniu loperamidu chlorowodoru zarówno podczas badań klinicznych (ostra biegunka) jak i stosowania po wprowadzeniu do obrotu.

Częstość występowania niepożądanych działań leku przedstawiono zgodnie z następującym schematem: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1 Działania niepożądane

Grupa układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja nadwrażliwości ^a , reakcja anafilaktyczna (w tym wstrząs anafilaktyczny) ^a oraz reakcja anafilaktoidalna ^a
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, Zawroty głowy	Bezsenność ^a	Utrata świadomości ^a , ośpienie ^a , obniżony poziom świadomości ^a , hipertonia ^a , nieprawidłowa koordynacja ^a
Zaburzenia oka			Zwężenie źrenicy ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Zatwardzenie, nudności, wzdęcia	Bóle brzucha, dolegliwości w obrębie brzucha, suchość w jamie ustnej, ból w nadbrzuszu, wymioty, niestrawność ^a	Niedrożność jelita ^a , w tym niedrożność jelita porażenna, rozszerzenie okrężnicy ^a (<i>megacolon</i>), w tym toksyczne rozszerzenie okrężnicy ^b , wzdęcie brzucha, glossodynia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Wysypka pęcherzowa ^a (w tym zespół Stevensa-Johnsona,

			toksyczna nekroliza naskórka oraz rumień wielopostaciowy), obrzęk naczynioruchowy ^a świąd ^a , pokrzywka ^a
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu ^a
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Zmęczenie ^a

a: Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu loperamidu chlorowodoru. Częstość oszacowana na podstawie badań klinicznych dotyczących leczenia biegunki ostrej oraz przewlekłej (bez rozróżnienia), obejmujących zarówno dorosłych i dzieci w wieku poniżej 12 lat (N=3683).

b: Patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania loperamidu zostało zbadane w grupie 607 pacjentów w wieku od 10 dnia życia do 13 roku życia, którzy uczestniczyli w 13 kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych loperamidu, stosowanego w leczeniu ostrej biegunki. Ogólnie działania niepożądane występujące u tej grupy osób były podobne do działań niepożądanych opisywanych u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W przypadku przedawkowania (także przedawkowania względnego związanego z zaburzeniem czynności wątroby) mogą wystąpić następujące objawy: zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego (osłupienie, zaburzenia koordynacji ruchowej, senność, zwężenie źrenic, nadmierne napięcie mięśniowe i depresja oddechowa), zatrzymanie moczu i niedrożność jelit. Dzieci i pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mogą być bardziej wrażliwi niż dorośli na toksyczne działanie leku na ośrodkowy układ nerwowy.

U osób, które przedawkowały chlorowodorek loperamidu, obserwowano zdarzenia kardiologiczne, takie jak: wydłużenie odstępu QT, zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*, inne ciężkie arytmie komorowe, zatrzymanie akcji serca i omdlenie (patrz punkt 4.4). Notowano także przypadki zgonów.

Leczenie

W przypadku wystąpienia objawów przedawkowania, jako antidotum można podać nalokson. Ponieważ czas działania loperamidu jest dłuższy niż naloksonu (1 do 3 godzin), dlatego może być wskazane powtórne podanie naloksonu. Dlatego pacjent powinien pozostawać pod nadzorem lekarza przynajmniej przez 48 godzin, w celu wykrycia ewentualnych objawów zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki hamujące perystaltykę jelit.
Kod ATC: A07DA03

Loperamidu chlorowodorek wiąże się z receptorami opioidowymi w ścianie jelita zmniejszając tym samym perystaltykę i wydłużając czas pasażu treści pokarmowej w jelitach oraz wchłanianie wody i elektrolitów.

Loperamid zwiększa spoczynkowe napięcie zwieracza odbytu. Początek działania przeciwbiegunkowego wystąpił już po godzinie po przyjęciu 4 mg loperamidu.

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym u 56 chorych z ostrą biegunką otrzymujących loperamid, zaobserwowano początek działania przeciwbiegunkowego loperamidu w ciągu godziny po podaniu pojedynczej dawki 4 mg. Porównania kliniczne z innymi lekami potwierdziły wyjątkowo szybki początek działania przeciwbiegunkowego loperamidu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Loperamidu chlorowodorek łatwo wchłania się z jelita.

Dystrybucja

Badania dotyczące dystrybucji u szczurów wykazują wysokie powinowactwo w stosunku do ściany jelita, ze skłonnością do wiązania się z receptorami warstwy mięśni podłużnych.

Metabolizm

Loperamid jest prawie całkowicie wychwytywany przez wątrobę, w której jest głównie metabolizowany, sprzęgany i wydalany z żółcią. Eliminacja zachodzi głównie na drodze oksydacyjnej N-demetylacji i głównie z udziałem CYP3A4 i CYP2C8. W związku z bardzo wysokim efektem pierwszego przejścia, stężenie leku w osoczu w postaci niezmienionej pozostaje bardzo małe.

Wydalanie

Okres półtrwania loperamidu chlorowodoru u człowieka wynosi od 9 do 14 godzin, średnio około 11 godzin. Loperamid w postaci niezmienionej i jego metabolity wydalane są głównie z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na rozród i rozwój, nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Ostre i chroniczne badania loperamidu wykazały brak swoistej toksyczności.

Loperamid nie miał wpływu na płodność samców szczurów po podaniu doustnym przed kryciem w dawkach do około 40 mg / kg masy ciała. Samicom, którym podawano około 40 mg / kg masy ciała nie zachodziły w ciążę. Niższe dawki (około 10 i 2,5 mg / kg) nie wpływały na płodność samic. U królików nie obserwowano różnic w częstotliwości ciąży, gdy samicom podawano doustnie do 40 mg / kg masy ciała.

Nie zaobserwowano wad rozwojowych potomstwa szczurów i królików, którym podawano do 40 mg / kg masy ciała. Loperamid nie wykazywał potencjału genotoksycznego.

W 18-miesięcznym badaniu rakotwórczości na szczurach, przy dawkach do 100 razy większych niż maksymalna dawka dla ludzi, nie znaleziono dowodów na karcinogenezę.

Wyniki badań nieklinicznych dotyczących loperamidu, prowadzonych w warunkach *in vitro* oraz *in vivo*, wskazują, że w zakresie stężeń terapeutycznych oraz po znaczącym przekroczeniu (nawet 47-krotnym) tego zakresu nie ma istotnych skutków elektrofizjologicznych dotyczących czynności mięśnia sercowego. Jednak podczas stosowania skrajnie wysokich stężeń związanych z przedawkowaniem (patrz punkt 4.4) loperamid ma wpływ na elektrofizjologię mięśnia sercowego, polegający na hamowaniu przepływu jonów potasowych (kodowanych przez gen hERG) i sodowych oraz powodowaniu arytmii.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Talk
Magnezu stearynian

Ostonka kapsułki – korpus i wieczko:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna
Woda

Tusz:

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki, twarde Loperamide Aurovitas są dostępne w blistrach z folii PVC/Aluminium, umieszczonych w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

6, 10, 12 i 20 kapsułek, twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO