

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aurostop, 2 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka, twarda zawiera 2 mg loperamidu chlorowodorku.

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 i 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 dzieci w wieku 12 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat:

Na początek należy przyjąć dwie kapsułki, a następnie jedną kapsułkę po każdym luźnym stolcu, do maksymalnie 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.

4.3 Przeciwwskazania

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

Kiedy należy unikać hamowania perystaltyki ze względu na możliwe ryzyko poważnych następstw, w tym niedrożność jelit, rozszerzenie okrężnicy, toksyczne rozszerzenie okrężnicy i niektóre zatrucia w szczególności u:

- Dzieci w wieku poniżej 12 lat.
- Gdy występuje niedrożność jelit lub zaparcia lub pojawia się rozdęcie brzucha.
- Pacjentów z ostrym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
- Pacjentów z bakteryjnym zapaleniem jelit wywołanym przez organizmy inwazyjne, takie jak *Salmonella*, *Shigella* i *Campylobacter*;
- Pacjentów z rzekomobłoniastym zapaleniem jelit, związanym z podawaniem antybiotyków o szerokim zakresie działania.

Loperamidu chlorowodorku nie należy stosować u pacjentów z ostrą czerwonką, która charakteryzuje się obecnością krwi w kale i gorączką;

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.

Priorytetem w ostrej biegunce jest zapobieganie odwodnieniu lub dostarczanie utraconych płynów i elektrolitów. Jest to szczególnie ważne w przypadku małych dzieci oraz u pacjentów osłabionych i starszych z ostrą biegunką. Zastosowanie loperamidu chlorowodorku nie wyklucza stosowania odpowiedniej terapii uzupełniającej płyny i elektrolity.

Ponieważ utrzymująca się biegunka może wskazywać na potencjalnie groźniejsze stany chorobowe, loperamidu chlorowoderek nie należy stosować długo, dopóki nie zostanie zbadana podstawowa przyczyna biegunki.

Loperamidu chlorowoderek należy stosować ostrożnie, w przypadku gdy czynność wątroby niezbędna do metabolizmu leku jest wadliwa (np. w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby), ponieważ może to spowodować względne przedawkowanie prowadzące do toksyczności OUN.

U pacjentów z AIDS, leczonych loperamidem chlorowodorkiem z powodu biegunki, należy przerwać podawanie produktu w razie pojawienia się najwcześniejszych objawów rozdęcia 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.

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.

Leczenie loperamidem należy przerwać natychmiast w przypadku wystąpienia zaparcia, rozdęcia brzucha lub niedrożności jelit.

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.

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego

wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku, ponieważ zawiera on laktozę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane niekliniczne wskazują, że loperamid jest substratem P-glikoproteiny. Ponadto loperamid jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i CYP2C8. 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.

Wyniki jednego z opublikowanych badań farmakokinetycznych wskazują na to, że jednoczesne podawanie loperamidu z doustną desmopresyną może spowodować 3-krotne zwiększenie stężenia desmopresyny w osoczu, chociaż nie zgłoszono żadnych efektów klinicznych.

Mogą wystąpić interakcje z lekami, które opóźniają perystaltykę jelit (na przykład leki przeciwocholinergiczne), ponieważ może to zwiększyć działanie loperamidu.

Podanie loperamidu (dawka pojedyncza 4 mg) oraz itrakonazolu, powodowało 3-krotne lub 4-krotne zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu krwi. Dodatkowo gemfibrozyl, inhibitor cytochromu CYP2C8, zwiększał stężenie loperamidu mniej więcej 2-krotnie. Jednoczesne stosowanie itrakonazolu i gemfibrozylu z loperamidem powodowało zwiększenie wartości C_{max} i AUC loperamidu odpowiednio 2- i 13-krotnie. Ten wzrost nie doprowadził do mierzalnego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy. Jednoczesne podanie loperamidu (pojedyncza dawka 16 mg) oraz ketokonazolu, inhibitora cytochromu CYP3A4 i glikoproteiny P, powodowało 5-krotne zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu krwi. Zwiększeniu temu nie towarzyszyło nasilenie działania farmakodynamicznego, co sprawdzono, stosując pupilometrię.

Kliniczne znaczenie tych interakcji farmakokinetycznych, gdy loperamid jest podawany w zalecanych dawkach (2 mg, maksymalnie do 12 mg maksymalnej dawki dobowej), nie jest znane.

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 spontaniej, 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

Małe 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 loperamidem chlorowodorkiem.

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

4.8 Działania niepożądane

Dorośli i dzieci w wieku 12 lat i starsze

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

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1\%$ zdarzeń) w badaniach klinicznych z zastosowaniem loperamidu chlorowodorku 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 chlorowodorku 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10000$).

Tabela 1 Działania niepożądane

System układów i narządów	Wskazania		
	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	Bezsenna ^a	Utrata świadomości ^a , osłupienie ^a , obniżony poziom świadomości ^a , hipertonia ^a , nieprawidłowa koordynacja ^a
Zaburzenia oka			Nadmierne zwężenie źrenicy ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie, nudności, wzdęcia	Bóle brzucha, dolegliwości w obrębie brzucha, suchość w jamie ustnej, ból w nadbrzuszu, wymioty, niestrawność ^a	Niedrożność jelita ^a (w tym porażenna niedrożność jelita), rozszerzenie okrężnicy ^a (<i>megacolon</i> , w tym toksyczne rozszerzenie okrężnicy ^b) rozdęcie 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: Włączenie tego terminu opiera się na raportach po wprowadzeniu do obrotu loperamidu chlorowodorku. Ponieważ proces określania działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu do

obrotu nie powodował rozróżnienia między wskazaniami przewlekłymi i ostrymi, a także osobami dorosłymi i dziećmi, częstość tę szacuje się we wszystkich badaniach klinicznych z zastosowaniem loperamidu chlorowodoru (ostrym i przewlekłym), w tym z badaniami u dzieci w wieku poniżej 12 lat (N = 3683).

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

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 (w tym względnego przedawkowania z powodu zaburzeń czynności wątroby) może wystąpić depresja OUN (osłupienie, zaburzenia koordynacji, senność, zwężenie źrenic, nadmierne napięcie mięśni i depresja oddechowa), zatrzymanie moczu i niedrożność jelit. Dzieci mogą być bardziej wrażliwe na działanie OUN niż dorośli.

U osób, które przedawkowały loperamidu chlorowodorek, obserwowano zdarzenia sercowe, takie jak wydłużenie odstępu QT, *torsades de pointes*, inne poważne arytmie komorowe, zatrzymanie akcji serca i omdlenie (patrz punkt 4.4). Zgłaszano także przypadki śmiertelne.

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 jest syntetycznym opioidem, który hamuje motorykę jelit poprzez wiązanie z receptorami opioidowymi w ścianie jelita, a także może zmniejszać wydzielanie żołądkowo-jelitowe, powodując poprawę w objawów biegunki.

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

Większa część loperamidu jest absorbowana z jelit, ale w wyniku znacznego metabolizmu pierwszego przejścia biodostępność ogólnoustrojowa wynosi tylko około 0,3%.

Dystrybucja

Badania dotyczące dystrybucji u szczurów wykazują wysokie powinowactwo w stosunku do ściany jelita, ze skłonnością do wiązania się z receptorami warstwy mięśni podłużnych. Wiązanie loperamidu z białkami osocza wynosi 95%, głównie z albuminą. Dane niekliniczne wskazują, że loperamid jest substratem glikoproteiny P.

Metabolizm

Loperamid jest prawie całkowicie wychwytywany przez wątrobę, w której jest głównie metabolizowany, sprzęgany i wydany 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.

Wydalenie

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

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych w populacji pediatrycznej. Oczekuje się, że farmakokinetyka loperamidu i interakcje między lekami będą podobne jak u dorosłych.

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 przewlekłe 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 częstości 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 na to, 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

Zawartość kapsułki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Talk
Magnezu stearynian

Ostonka kapsułki:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Tusz:

Szelak (E 904)
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.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki twarde Aurostop są dostępne w blistrach z folii Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

6, 8, 10, 12, 15, 18, 20, 30 lub 50 kapsulek 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

Pozwolenie nr: 25303

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: **2019 -04- 19**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

2019 -04- 19