

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aurostop, 2 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka, twarda zawiera 2 mg loperamidu chlorowodoru.

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 chlorowodorku 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 wydłużenie zespołu QRS oraz zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*. W niektórych przypadkach nastąpił zgon (patrz punkt 4.9). Przedawkowanie może zdemaskować istniejący zespół Brugadów. Nie należy przekraczać zalecanej dawki i (lub) zalecanego czasu trwania leczenia.

U osób uzależnionych od opioidów zgłaszano nadużywanie i niewłaściwe stosowanie loperamidu w celu substytucji opioidów (patrz punkt 4.9).

#### Informacja na temat substancji pomocniczej.

Produkt leczniczy Aurostop zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **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 przeciwcholinergiczne), 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, do 12 mg maksymalnej dawki dobowej), nie jest znane.

Oczekuje się, że leki o podobnych właściwościach farmakologicznych mogą nasilać działanie loperamidu, a leki przyspieszające pasaż żołądkowo-jelitowy mogą osłabiać jego działanie.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Dane dotyczące stosowania loperamidu chlorowodorku u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania loperamidu chlorowodorku w czasie ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie przewiduje się wpływu na noworodki/niemowlęta karmione piersią, ponieważ ogólnoustrojowa ekspozycja kobiety karmiącej piersią na loperamid jest znikoma. Loperamid może być przepisany tymczasowo podczas karmienia piersią, jeśli zastosowana dieta jest niewystarczająca.

#### Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu loperamidu chlorowodorku na płodność u ludzi. Wyniki badań na zwierzętach nie wskazują na jakikolwiek wpływ loperamidu chlorowodorku stosowanego w dawkach terapeutycznych na płodność.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Loperamidu chlorowoderek 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 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 ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane

System układów i narządów	Wskazania			
	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja nadwrażliwości <sup>a</sup> , reakcja anafilaktyczna (w tym wstrząs anafilaktyczny) <sup>a</sup> oraz reakcja anafilaktoidalna <sup>a</sup>	
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, Zawroty głowy	Bezsenna <sup>a</sup>	Utrata świadomości <sup>a</sup> , osłupienie <sup>a</sup> , obniżony poziom świadomości <sup>a</sup> , hipertonia <sup>a</sup> , nieprawidłowa koordynacja <sup>a</sup>	
Zaburzenia oka			Nadmierne zwężenie źrenicy <sup>a</sup>	
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie, nudności, wzdęcia	Bóle brzucha, dolegliwości w obrębie brzucha, suchość w jamie ustnej, ból w nadbrzuszu, wymioty, niestrawność <sup>a</sup>	Niedrożność jelita <sup>a</sup> (w tym porażenna niedrożność jelita), rozszerzenie okrężnicy <sup>a</sup> ( <i>megacolon</i> , w tym toksyczne rozszerzenie okrężnicy <sup>b</sup> ) rozdęcie brzucha, glossodynia	Ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Wysypka pęcherzowa <sup>a</sup> (w tym zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna	

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

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 chlorowodorku (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.

#### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania loperamidu chlorowodorku oceniono u 607 pacjentów w wieku od 10 dni do 13 lat, którzy uczestniczyli w 13 kontrolowanych lub niekontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem loperamidu chlorowodorku w leczeniu ostrej biegunki. Ogólnie profil działań niepożądanych w tej populacji pacjentów był podobny do tego, jaki był obserwowany w badaniach klinicznych z zastosowaniem loperamidu chlorowodorku u dorosłych i dzieci powyżej 12 lat.

#### **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,  
strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 loperamid, obserwowano zdarzenia sercowe, takie jak wydłużenie odstępu QT, wydłużenie zespołu QRS, *torsades de pointes*, inne poważne arytmie komorowe, zatrzymanie akcji serca i omdlenie (patrz punkt 4.4). Zgłaszano także przypadki śmiertelne. Przedawkowanie może zdemaskować istniejący zespół Brugadów.

### Leczenie

W przypadku przedawkowania należy rozpocząć monitorowanie EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT. 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 następnie hamowanie uwalniania acetylocholino i prostaglandyn. Powoduje to zmniejszenie perystaltyki odruchowej i wydłużenie czasu pasażu jelitowego. Może również zmniejszać wydzielanie żołądkowo-jelitowe, powodując złagodzenie objawów biegunki.

Loperamid zwiększa napięcie zwieracza odbytu, co pomaga ograniczyć nietrzymanie stolca i uczucie parcia. 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 wydalany z żółcią. Eliminacja zachodzi głównie na drodze oksydacyjnej N-demetylacji i głównie z udziałem CYP3A4 i CYP2C8. W związku z bardzo dużym efektem pierwszego przejścia, stężenie leku w osoczu w postaci niezmienionej pozostaje bardzo małe. U dorosłych loperamid na ogół przenika do układu krew-mózg tylko w bardzo ograniczonym stopniu.

#### 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.

#### Dzieci i młodzież

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Działanie przedkliniczne zaobserwowano jedynie przy narażeniu znacznie przekraczającym maksymalne narażenie człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie kliniczne.

Wyniki badań nieklinicznych dotyczących loperamidu chlorowodoru, 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. Jednakże podczas stosowania skrajnie wysokich stężeń związanych z przedawkowaniem (patrz punkt 4.4), loperamidu chlorowodorek ma wpływ na elektrofizjologię mięśnia sercowego, polegający na hamowaniu przepływu jonów potasowych (kodowanych przez gen hERG) i sodowych oraz powodowaniu arytmii.

W badaniach prowadzonych w warunkach *in vivo* oraz *in vitro* nie wykazano działania mutagennego loperamidu chlorowodoru i tlenku loperamidu chlorowodoru, proleku loperamidu chlorowodoru. Badania rakotwórczości dotyczące loperamidu chlorowodoru nie wykazały potencjału rakotwórczego.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję, po podaniu dawek nietoksycznych dla matki nie zaobserwowano istotnego wpływu na płodność, rozwój zarodka i płodu oraz laktację. Nie zaobserwowano działania teratogenego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki:

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Talk  
Magnezu stearynian

#### Oślonka 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**

3 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 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 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**

2022-05-11