

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lactulosum Orifarm, 2,5 g/5 ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml syropu zawiera 2,5 g laktulozy (*Lactulosum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każde 5 ml syropu zawiera:

1,4 mg etanolu, d-limonen, linalol (jako składniki aromatu); a także 5,3 mg sorbitolu oraz 375 mg galaktozy, 250 mg laktozy (125 mg glukozy i 125 mg galaktozy), 25 mg fruktozy i siarczyny (substancje pochodzące z procesu wytwarzania substancji czynnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

Smak pomarańczowy

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania:

- przewlekłe zaparcia;
- encefalopatia w przebiegu niewydolności wątroby (stany przedśpiączkowe i śpiączka wątrobowa) u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

15 ml syropu zawiera 7,5 g laktulozy, a 5 ml syropu zawiera 2,5 g laktulozy.

Dawkowanie

Dorośli:

W przewlekłych zaparciach – dawkowanie początkowe: 20 do 40 ml na dobę w 1 lub 2 dawkach. Po uzyskaniu efektu dawkę należy ustalić indywidualnie w zależności od potrzeb pacjenta.

W niewydolności wątroby, stanach przedśpiączkowych lub śpiączce wątrobowej 120-240 ml w 3 do 4 dawkach na dobę. Dawkowanie należy ustalić indywidualnie, zmieniając je co 1-2 dni, tak aby liczba wypróżnień na dobę wynosiła 2 do 3.

Dzieci:

W przewlekłych zaparciach – 5-15 ml (1 do 3 łyżeczek do herbaty) na dobę.

Dawka początkowa:

niemowlęta – 2,5 ml na dobę, dzieci do 3 lat – 5 ml na dobę, dzieci powyżej 3 lat – 15 ml na dobę.

Następnie dawkę leku można stopniowo zwiększać co 3 dni, aż do uzyskania prawidłowych wypróżnień.

Jeśli wystąpią wzdęcia brzucha, należy zmniejszyć dawkę do tolerowanej przez dziecko.
Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w encefalopatii wątrobowej u dzieci i młodzieży (do 18 lat)

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się podawanie syropu z laktulozą po rozcieńczeniu wodą lub sokiem owocowym.

4.3 Przeciwwskazania

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

Niedrożność jelit.

Zwiększenie stężenia galaktozy we krwi (galaktozemia).

Nietolerancja laktozy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas długotrwałego stosowania dużych dawek laktulozy w encefalopatii wątrobowej należy kontrolować stężenie sodu i potasu w surowicy.

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w encefalopatii wątrobowej u dzieci i młodzieży (do 18 lat).

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera cukry należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

Galaktoza

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, np. z galaktozemią lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Laktoza

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

Fruktoza

Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sorbitol

Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego. Sorbitol obecny w produkcie leczniczym może powodować dyskomfort ze strony układu pokarmowego i może mieć łagodne działanie przeczyszczające.

Etanol

Produkt zawiera 1,4 mg etanolu (składnik aromatu) w 5 ml syropu.

Siarczyny

Produkt leczniczy zawiera siarczyny pochodzące z procesu wytwarzania substancji czynnej. Produkt leczniczy rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ laktuloza obniża pH w okrężnicy, leki których uwalnianie zależne jest od pH mogą ulegać inaktywacji.

Jednoczesne stosowanie laktulozy:

- z lekami zobojętniającymi kwas solny może hamować obniżanie przez laktulozę pH treści jelitowej;
- z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (np. acenokumarolem, fenpropakumonem) nasila działanie tych leków;
- z doperidolem – zwiększa ryzyko wywołania przez laktulozę hipokalemii i hipomagnezemia oraz nasila ryzyko działania kardi toksycznego (wydłużenie odcinka QT, arytmia komorowa typu torsades de pointes i zatrzymanie akcji serca);
- z korzeniem lukrecji – zwiększa ryzyko hipokaliemii.

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol).

Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych (patrz również pkt 4.4 ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania reprodukcyjne były prowadzone na myszach, szczurach i królikach w dawkach od 2 do 6 razy większych od zwykle stosowanej dawki doustnej u ludzi. Nie stwierdzono teratogenicznego działania laktulozy oraz wpływu na reprodukcję.

Podawanie myszom między 6 a 15 dniem ciąży laktulozy w postaci syropu w dawkach 10-20 razy większych niż dawki u ludzi nie wykazało działania leku na liczbę i masę płodów oraz zdolność potomstwa do życia. Nie obserwowano resorpcji płodów ani wad wrodzonych szkieletu i trzewi. U szczurów, otrzymujących laktulozę w dawce 6 ml/kg mc. przez 3 cykle kojarzenia par nie obserwowano występowania wad wrodzonych u potomstwa, wpływu na przebieg ciąży, liczbę żywych urodzeń, wielkość miotu oraz masę urodzeniową i masę ciała zwierząt w momencie odstawienia. Zarówno u rodziców, jak i u potomstwa nie obserwowano działań niepożądanych laktulozy.

Badanie przeprowadzone na królikach, którym podawano w ciąży nieustaloną dawkę laktulozy, wykazało brak jej wpływu na częstość zapłodnienia, liczebność miotów, masę ciała płodów i noworodków oraz brak działania embriotoksycznego i teratogenicznego, tj. brak występowania ciężkich wad wrodzonych, mniejszych anomalii oraz wad szkieletu.

Nie prowadzono jednak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco:

- nieznaną - częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, świąd, pokrzywka.

Podczas stosowania laktulozy jako leku przeczyszczającego w **zaporciach** obserwowano, zwłaszcza w początkowym okresie podawania:

Zaburzenia żołądka i jelit:

- łagodne przemijające wzdęcia, bóle brzucha, niekiedy nudności.

Bardzo rzadko obserwowano biegunkę, która ustępowała po pierwszych 5 godzinach od rozpoczęcia leczenia.

Podczas stosowania laktulozy w dużych dawkach w **encefalopatii wątrobowej** obserwowano:

Zaburzenia żołądka i jelit:

- wzdęcia, bóle brzucha, nudności, biegunkę;
- pojedyncze przypadki odmy pęcherzykowej jelit.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

- obniżenie stężenia potasu w osoczu krwi poniżej normy (hipokaliemię);
- obniżenie stężenia sodu w osoczu krwi poniżej normy (hiponatremię).

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 181 C, 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.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu obserwuje się biegunkę, znaczną utratę płynów, zmniejszenie stężenia potasu i zwiększenie stężenia sodu we krwi.

W przypadku przypadkowego przedawkowania należy przerwać podawanie leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeczyszczające osmotyczne, kod ATC: A06AD11

Laktuloza (4-O-(beta)-D-galaktopyranozylo-D-fruktofuranosa) jest dobrze rozpuszczającym się w wodzie syntetycznym disacharydem, zawierającym 1 cząsteczkę galaktozy i 1 cząsteczkę fruktozy. Masa cząsteczkowa wynosi 342,30.

Laktuloza przechodzi do jelita grubego w postaci niezmienionej, gdyż w jelicie cienkim nie ma enzymów zdolnych do hydrolizy tego dwucukru. W jelicie grubym, w wyniku działania bakterii sacharolitycznych laktuloza rozkładana jest głównie do kwasu mlekowego. Na skutek przemian kwasu mlekowego powstają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, które są szybko wchłaniane przez nabłonek okrężnicy. Prowadzi to do zwiększenia absorpcji sodu i wody oraz wydzielania dwuwęglanów do światła jelita, w wyniku czego następuje wzrost ciśnienia osmotycznego i lekkie zakwaszenie treści jelita grubego (obniżenie pH z 7 do ok. 5), co z kolei powoduje wzrost zawartości wody w stolcu i jego rozluźnienie. Działanie laktulozy może wystąpić dopiero po jej dotarciu do jelita grubego. Ponieważ czas przejścia przez jelito grube może być stosunkowo długi, uzyskanie efektu przeczyszczającego może nastąpić po 24 do 48 godzinach od podania leku.

Obniżenie pH zawartości jelita grubego zmniejsza stężenie amoniaku w jego świetle, a zwiększa stężenie słabiej wchłaniających się jonów amonowych. Ponadto dochodzi do zwiększenia zużycia amoniaku przez bakterie jelitowe oraz do zmniejszenia absorpcji amoniaku w wyniku skrócenia czasu przechodzenia treści przez jelito. W konsekwencji znacząco zmniejsza się stężenie amoniaku we krwi, co ma znaczenie zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym i encefalopatią wątrobową.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Laktuloza podana doustnie w nieznacznym stopniu wchłania się z przewodu pokarmowego. Po podaniu dawki do 25 g osobom zdrowym lub chorym na cukrzycę wykazano we krwi śladowe ilości laktulozy.

Metabolizm

Okolo 99% podanej dawki laktulozy jest metabolizowane w okrężnicy przez bakterie jelitowe, głównie *Lactobacillus spp.* i *Bifidobacterium spp.* do kwasów organicznych i gazów. Głównym metabolitem pośrednim jest kwas mlekowy, z przemian którego powstają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (octowy, bursztynowy, masłowy). Pozostałe metabolity stanowią inne kwasy organiczne (pirogronowy, bursztynowy i mrówkowy) oraz gazy: wodór, siarkowodór, dwutlenek węgla i metan. Laktuloza nie jest hydrolizowana przez laktazę. Nie hamuje wpływu na aktywności laktazy wobec laktozy.

Eliminacja

Niewielkie ilości niezmięnionej laktulozy występują w moczu: po podaniu dorosłym doustnie 8 g laktulozy wykryto w moczu w ciągu 24 godzin mniej niż 0,4%, zaś po podaniu doustnym 97 g – okolo 2% podanej dawki. U dzieci zdrowych oraz chorych na celiakię wydalanie z moczem niezmięnionej laktulozy po podaniu doustnym nie przekracza 3% podanej dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym

W badaniach toksyczności prowadzonych na zwierzętach stosowano 50% roztwór laktulozy. Po upływie 1-2 godzin od podania laktulozy obserwowano u dorosłych szczurów biegunkę, zachowanie depresyjne i śpiączkę. Śmierć następowała po 6-12 godzinach; w badaniu histopatologicznym stwierdzano krwotoczne zapalenie żołądka i jelit.

Dawka LD₅₀ laktulozy po podaniu doustnym wynosi u myszy 48,8 ml/kg mc.

LD₅₀ laktulozy u dorosłych szczurów po podaniu doustnym wynosi 43 ml/kg mc., a po podaniu dootrzewnowym noworodkom szczurów - 30 ml/kg mc. U świnki morskiej LD₅₀ wynosi powyżej 15 ml/kg mc., natomiast badania prowadzone na pawianach wykazały, że zwierzęta te przeżywały po podaniu dawki 37 ml/kg mc.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

U szczurów, którym przez 3 miesiące podawano laktulozę w dawce dobowej do 40 ml/kg mc., wystąpiło nieznaczące zahamowanie wzrostu. Także u pawianów otrzymujących przez 6 miesięcy laktulozę w dawce dobowej do 20 ml/kg mc. jedynym przejawem działania toksycznego leku było zahamowanie wzrostu, prawdopodobnie wskutek skrócenia czasu pasaży jelitowego.

Trwające 21 tygodni badanie toksyczności podostrej, w którym laktulozę (syrop) podawano szczurom z paszą w stężeniach 0,5%, 1%, 2% lub 5%, nie wykazało żadnych działań toksycznych leku.

Podawanie prosiętom przez 114 dni 15% roztworu laktulozy nie wpływało na przyjmowanie pokarmu oraz tempo wzrostu w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą laktozę.

U prosiąt otrzymujących przez 5 tygodni 5% lub 10% roztwór laktulozy obserwowano w ciągu pierwszych 3 tygodni przemijającą biegunkę, natomiast przyrost masy ciała nie różnił się w porównaniu z grupą kontrolną.

Genotoksyczność

W dostępnym piśmiennictwie brak informacji dotyczących genotoksyczności i mutagenności laktulozy. Nie prowadzono badań na zwierzętach, których celem byłoby określenie mutagenności długotrwale podawanej laktulozy.

Wieloletnie stosowanie laktulozy u ludzi nie dostarczyło dowodów świadczących o jej mutagennym czy genotoksycznym działaniu.

Rakotwórczość

Podawanie myszom przez 18 miesięcy laktulozy w postaci 3% lub 10% syropu nie wykazało jej działania rakotwórczego. Także wieloletnie stosowanie laktulozy u ludzi nie dostarczyło dowodów świadczących o jej działaniu rakotwórczym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol ciekły, niekrystalizujący
Kwas cytrynowy jednowodny
Aromat pomarańczowy (zawiera etanol, linalol, d-limonen)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stosować z innymi lekami przeczyszczającymi.

6.3 Okres ważności

2 lata
Po otwarciu butelki, leku nie przechowywać dłużej niż 2 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym, szczelnie zamkniętym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła zamknięta zakrętka z wkładką uszczelniającą i pierścieniem gwarancyjnym w tekturowym pudełku.
1 butelka o pojemności 150 ml

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1586

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lutego 1985 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 maja 2012 r.

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

12.05.2022