

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Loperamid Dr. Max, 2 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 2 mg loperamidu chlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 100 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Jasnozielone, w kształcie kapsułki, obustronnie wypukłe tabletki niepowlekane o wymiarze 10 mm x 5 mm, z wytłoczonym "2" na jednej stronie i z linią podziału na drugiej stronie.

Linia pomaga w rozkruszeniu tabletki w celu ułatwienia jej połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt jest wskazany:

- w objawowym leczeniu ostrej biegunki u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat,
- w leczeniu objawowym ostrych epizodów biegunki związanych z zespołem jelita drażliwego u osób dorosłych (powyżej 18 roku życia) po wstępnej diagnozie lekarza.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ostra biegunka

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat

Dwie tabletki (4 mg), jako dawka początkowa, a następnie jedna tabletki (2 mg) po każdym luźnym stolcu. Zazwyczaj stosuje się 3-4 tabletki na dobę. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 6 tabletek (12 mg).

Leczenie objawowe ostrych epizodów biegunki związanych z zespołem jelita drażliwego zdiagnozowanych przez lekarza

Dorośli (powyżej 18 roku życia)

Dwie tabletki (4 mg), jako dawka początkowa. Zazwyczaj stosowana dawka leku wynosi od 2 (4 mg) do 4 (8 mg) tabletek na dobę w dawkach podzielonych, w zależności od stopnia nasilenia. Jeśli

konieczne, dawka może być dostosowana do wyników leczenia, maksymalnie podaje się do 6 tabletek (12 mg) na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Pomimo braku danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tej grupie pacjentów loperamid należy stosować ostrożnie, z powodu zmniejszenia metabolizmu związanego z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę (patrz punkt 4.4).

Dzieci

Lek nie jest wskazany dla dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dla dzieci w wieku 4 lat i starszych dostępne są inne postaci farmaceutyczne/moce, nie są jednak dostępne we wszystkich państwach członkowskich.

Sposób podania

Doustnie. Tabletki należy przyjmować z płynem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na loperamidu chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Dzieci w wieku poniżej 12 lat.
- Pacjenci z ostrą czerwonką, która charakteryzuje się obecnością krwi w kale i wysoką gorączką;
- Pacjenci z ostrym rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego;
- Pacjenci z bakteryjnym zapaleniem jelita cienkiego i okrężnicy spowodowanym chorobotwórczymi bakteriami z rodzaju *Salmonella*, *Shigella* i *Campylobacter*;
- Pacjenci z rzekomobłoniastym zapaleniem jelit, związanym z podawaniem antybiotyków o szerokim zakresie działania.

Loperamidu nie wolno stosować w przypadkach, w których powinno się unikać spowolnienia perystaltyki jelit, z powodu możliwego ryzyka ciężkich powikłań, w tym niedrożności jelit, okrężnicy olbrzymiej i toksycznego rozszerzenia okrężnicy. Leczenie loperamidem należy natychmiast przerwać, jeśli wystąpi zaparcie, wzdęcie brzucha lub niedrożność jelit.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie loperamidem biegunki jest leczeniem wyłącznie objawowym. W każdym przypadku, w którym możliwe jest ustalenie etiologii, gdy jest to uzasadnione (lub wskazane), należy zastosować leczenie przyczynowe. Najważniejsze w leczeniu ostrej biegunki jest zapobieganie odwodnieniu i utracie elektrolitów. Jest to szczególnie ważne u dzieci oraz pacjentów osłabionych i w podeszłym wieku, u których występuje ostra biegunka, gdyż może wystąpić odwodnienie i nadmierna utrata elektrolitów. Stosowanie loperamidu nie wyklucza przyjmowania odpowiedniej ilości płynów i elektrolitów.

Przewlekła biegunka może być wskaźnikiem potencjalnie ciężkich chorób, dlatego loperamidu nie należy stosować długotrwale, dopóki przyczyna biegunki nie zostanie stwierdzona.

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.

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.

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. Jako że może to skutkować przedawkowaniem, pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy toksycznego działania na ośrodkowy układ nerwowy.

Ze względu na zawartość laktozy jednowodnej produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Jeśli pacjenci stosują ten lek w celu kontrolowania epizodów biegunki związanej z zespołem jelita drażliwego wcześniej zdiagnozowanego przez lekarza, a nie obserwuje się poprawy stanu klinicznego w ciągu 48 godzin, podawanie loperamidu należy przerwać i pacjent powinien skonsultować się z lekarzem. Pacjenci powinni także zwrócić się do lekarza, jeśli objawy uległy zmianie lub jeżeli powtarzające się epizody biegunki trwają dłużej niż dwa tygodnie.

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.

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 (dawka pojedyncza 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 (pojedyncza 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

Płodność

Brak wystarczających danych, na temat wpływu loperamidu na płodność.

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania podczas ciąży nie zostało ustalone, pomimo że w badaniach na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego lub embriotoksycznego. Nie jest zalecane stosowanie loperamidu w ciąży, zwłaszcza podczas pierwszego trymestru.

Karmienie piersią

Małe ilości loperamidu mogą przedostawać się do mleka. Z tego względu stosowanie loperamidu podczas ciąży nie jest wskazane.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią powinny zatem skonsultować się z lekarzem w celu ustalenia odpowiedniego leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeśli podczas biegunki stosowany jest lek loperamid może wystąpić: utrata przytomności, zaburzenia świadomości, zmęczenie, zawroty głowy lub senność. Dlatego wskazane jest zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Dorośli i dzieci w wieku 12 lat i starsze

Bezpieczeństwo stosowania loperamidu chlorowodoru oceniono u 2755 pacjentów w wieku 12 lat i starszych, którzy uczestniczyli w 26 badaniach klinicznych 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 ($< 1/10\ 000$).

Tabela1: 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 anafilaktyczna ^a
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zawroty głowy, Bezsenność ^a	Utrata świadomości ^a , omdlenie ^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

Dzieci

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 krajowego systemu zgłaszania do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: (22) 49 21 301, faks: (22) 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

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 chlorowoderek 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 przedawkowania, należy przeprowadzić badanie kontrolne EKG w celu sprawdzenia prawidłowości wydłużonego odstępu QT na elektrokardiogramie.

W przypadku wystąpienia objawów przedawkowania ze strony ośrodkowego układu nerwowego, 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

Mechanizm działania

Loperamid 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, co pomaga zmniejszyć natychmiastową potrzebę wypróżnienia (parcie na stolec).

Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

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

Loperamid łatwo wchłania się z jelita, lecz na skutek znacznego metabolizmu pierwszego przejścia, jego biodostępność wynosi w przybliżeniu jedynie 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. Loperamid wiąże się z białkami osocza w 95%, głównie z albuminami. Dane niekliniczne wykazały, że loperamid jest substratem P-glikoproteiny.

Biotransformacja

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 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

Badania toksyczności ostrej i chronicznej loperamidu wykazały brak swoistej toksyczności. Wyniki badań przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* wykazały, że loperamid nie ma działania genotoksycznego. W badaniach wpływu na reprodukcję przeprowadzonych na szczurach bardzo duże dawki loperamidu (40 mg/kg/dobę - 20 razy większe niż maksymalna dawka stosowana u człowieka) zaburzały płodność i zmniejszały przeżycie płodu w związku z działaniem toksycznym na organizm matki. Mniejsze dawki (≥ 10 mg/kg/dobę - ok. 5 razy większe niż maksymalna dawka stosowana u człowieka) nie miały wpływu na zdrowie matki i płodu oraz nie zaburzały rozwoju około- i pourodzeniowego.

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

Skrobia kukurydziana
Laktoza jednowodna
Powidon (K-30)
Błękit brylantowy FCF (E133)
Żółcień chinolinowa (E104)
Magnezu stearynian
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.

Przechowywać w tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierające: 8, 10, 12 lub 18 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dr. Max Pharma Limited
First Floor Roxburghe House
273-287 Regent Street
W1B 2HA Londyn
Wielka Brytania

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

22844

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

2015-12-07

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2018-02-02