

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LOPERAMID WZF, 2 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 2 mg loperamidu chlorowodoru (*Loperamidi hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 100 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki barwy białej lub prawie białej, obustronnie płaskie, ze ściętym obrzeżem.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Loperamid WZF jest wskazany w objawowym leczeniu ostrej i przewlekłej biegunki. U pacjentów z wytworzoną przetoką jelita krętego Loperamid WZF może być stosowany w celu zmniejszenia liczby i objętości stolców oraz zwiększenia ich konsystencji.

Loperamid WZF jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i powyżej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i dzieci w wieku 6 lat i powyżej

Ostra biegunka: początkowa dawka - 2 tabletki (4 mg) dla dorosłych i 1 tabletki (2 mg) dla dzieci; a następnie 1 tabletki (2 mg) po każdym kolejnym wolnym stolcu.

Dawka maksymalna wynosi 8 tabletek (16 mg) na dobę dla dorosłych; u dzieci dawka produktu musi być dostosowana do masy ciała (3 tabletki/20 kg mc./dobę).

Jeżeli w leczeniu ostrej biegunki, w ciągu 48 godzin nie obserwuje się poprawy stanu klinicznego pacjenta, podawanie produktu Loperamid WZF należy przerwać i pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

Przewlekła biegunka: początkowa dawka - 2 tabletki (4 mg) na dobę dla dorosłych i 1 tabletki (2 mg) na dobę dla dzieci; tę początkową dawkę należy zmodyfikować aż do momentu uzyskania od 1 do 2 normalnych stolców na dobę, co zazwyczaj osiąga się poprzez stosowanie dawki podtrzymującej wynoszącej od 1 do 6 tabletek (od 2 do 12 mg) na dobę.

Dawka maksymalna wynosi 8 tabletek (16 mg) na dobę dla dorosłych; u dzieci dawka produktu musi być dostosowana do masy ciała (3 tabletki/20 kg mc./dobę).

Ponieważ długotrwała biegunka może być objawem poważniejszych chorób, nie należy stosować loperamidu długotrwale, dopóki przyczyna biegunki nie zostanie ustalona.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Loperamid WZF jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na loperamidu chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat;
- u pacjentów z ostrą czerwonką, która charakteryzuje się obecnością krwi w kale i wysoką gorączką;
- u pacjentów z ostrym rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego;
- u pacjentów z bakteryjnym zapaleniem jelita cienkiego i okrężnicy spowodowanym chorobotwórczymi bakteriami z rodzaju *Salmonella*, *Shigella* i *Campylobacter*;
- u pacjentów z rzekomobłoniastym zapaleniem jelit, związanym z podawaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania.

Produktu Loperamid WZF nie należy stosować w przypadkach, w których powinno się unikać zwolnienia perystaltyki jelit, z powodu możliwego ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań, w tym niedrożności jelit, okrężnicy olbrzymiej (*megacolon*) i toksycznego rozszerzenia okrężnicy (*megacolon toxicum*). Leczenie produktem Loperamid WZF należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia zaparcia, wzdęcia brzucha lub niedrożności jelit.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie biegunki produktem Loperamid WZF jest leczeniem wyłącznie objawowym. W każdym przypadku, w którym możliwe jest ustalenie etiologii, gdy jest to uzasadnione (lub wskazane) należy zastosować leczenie przyczynowe.

Najważniejsze przy ostrej biegunce jest zapobieganie lub przywrócenie utraconych płynów i elektrolitów. Jest to szczególnie ważne w przypadku dzieci, pacjentów osłabionych oraz osób w podeszłym wieku z ostrą biegunką. Podczas stosowania tego produktu zaleca się podawanie odpowiednich ilości płynów i elektrolitów.

Ponieważ długotrwała biegunka może być objawem poważniejszych chorób, nie należy stosować loperamidu długotrwale, dopóki przyczyna biegunki nie zostanie ustalona.

Jeżeli w leczeniu ostrej biegunki, w ciągu 48 godzin nie obserwuje się poprawy stanu klinicznego pacjenta, podawanie produktu Loperamid WZF należy przerwać i pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

U pacjentów z AIDS leczonych z powodu biegunki loperamidem, należy przerwać podawanie produktu przy pierwszych objawach wzdęcia brzucha. Istnieją pojedyncze doniesienia o przypadkach zaparć ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia toksycznego rozszerzenia okrężnicy podczas stosowania loperamidu u pacjentów z AIDS z zakaźnym zapaleniem okrężnicy wywołanym zarówno przez bakterie, jak i wirusy.

Pomimo braku danych dotyczących farmakokinetyki produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tej grupie pacjentów produkt Loperamid WZF należy stosować z ostrożnością z powodu zmniejszenia metabolizmu związanego z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może dojść do względnego przedawkowania leku, prowadzącego do toksycznego działania na ośrodkowy układ nerwowy.

Jeśli pacjent stosuje ten produkt w celu kontroli epizodów biegunki związanej ze zdiagnozowanym zespołem jelita drażliwego i w ciągu 48 godzin nie występuje poprawa kliniczna, produkt należy odstawić i skonsultować się z lekarzem. Pacjenci powinni również skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy ulegną zmianie lub jeśli nawracające epizody biegunki trwają dłużej niż dwa tygodnie.

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

Przedawkowanie może prowadzić do ujawnienia istniejącego zespołu Brugadów.

Ze względu na zawartość laktozy, produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem 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 glikoproteiny P. Jednoczesne podawanie loperamidu w pojedynczej dawce 16 mg 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 nie jest znane.

Jednoczesne podanie loperamidu (dawka pojedyncza 4 mg) oraz itrakonazolu, inhibitora cytochromu CYP3A4 i glikoproteiny P, powodowało trzy- lub czterokrotne zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu. W tym samym badaniu inhibitor cytochromu CYP2C8, gemfibrozyl, zwiększał stężenie loperamidu mniej więcej dwukrotnie. Skojarzenie itrakonazolu i gemfibrozylu powodowało czterokrotne zwiększenie maksymalnego stężenia loperamidu w osoczu i trzynastokrotne zwiększenie całkowitej ekspozycji osocza. Zwiększeniom podanych wartości nie towarzyszyły objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), co wykazano w testach psychomotorycznych (tj. subiektywna ocena senności oraz test zastępowania cyfr symbolami).

Jednoczesne podanie loperamidu (pojedyncza dawka 16 mg) oraz ketakonazolu, inhibitora cytochromu CYP3A4 i glikoproteiny P, powodowało pięciokrotne zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu. Zwiększeniu nie towarzyszyło nasilone działanie farmakodynamiczne, co sprawdzono stosując pupilometrię.

Leczenie skojarzone z desmopresyną podawaną doustnie powodowało trzykrotne zwiększenie stężenia desmopresyny w osoczu, prawdopodobnie w związku ze zmniejszoną motoryką przewodu pokarmowego.

Oczekuje się, że leki o podobnych właściwościach farmakologicznych mogą nasilać działanie loperamidu, a leki przyspieszające pasaż przez przewód pokarmowy mogą hamować jego działanie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży nie zostało ustalone, aczkolwiek dane z badań przeprowadzonych na zwierzętach nie wskazują, aby loperamid wykazywał działanie teratogenne lub embriotoksyczne. Jednak podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych, nie zaleca się podawania produktu Loperamid WZF kobietom w ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze.

Karmienie piersią

Małe ilości loperamidu mogą przenikać do mleka kobiecego, dlatego nie zaleca się stosowania produktu w okresie karmienia piersią.

Pacjentki w ciąży lub karmiące piersią powinny skonsultować się z lekarzem w celu ustalenia właściwego leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W zespole objawów w przebiegu biegunki leczonej produktem Loperamid WZF mogą pojawić się: utrata świadomości, obniżony poziom świadomości, zmęczenie, zawroty głowy lub senność. Dlatego też zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Patrz punkt 4.8.

4.8 Działania niepożądane

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

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

W tabeli 1. przedstawiono niepożądane reakcje po zastosowaniu loperamidu chlorowodoru zgłaszane w badaniach klinicznych (leczenie ostrej biegunki) oraz po wprowadzeniu do obrotu.

Częstość występowania niepożądanych działań leku przedstawiono zgodnie z następującym schematem:

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tabela 1. Działania niepożądane

Grupa układów i narządów	Działania niepożądane			
	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja nadwrażliwości ^a , reakcja anafilaktyczna (w tym wstrząs anafilaktyczny) ^a , reakcja anafilaktoidalna ^a	
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zawroty głowy Senność ^a	Utrata świadomości ^a , osłupienie ^a , obniżony poziom świadomości ^a , hipertonia ^a , zaburzenia koordynacji ruchowej ^a	
Zaburzenia oka			Zwężenie źrenicy ^a	
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie, nudności, wzdęcia	Bóle brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, suchość w jamie ustnej, ból w nadbrzuszu, wymioty, niestrawność ^a	Niedrożność jelita ^a (w tym porażenna niedrożność jelita), rozszerzenie okrężnicy ^a (w tym toksyczne rozszerzenie okrężnicy ^b), wzdęcie brzucha	Ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Wysypka pęcherzowa ^a (w tym zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka oraz rumień wielopostaciowy), obrzęk naczyńioruchowy ^a , świąd ^a , pokrzywka ^a	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu ^a	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Zmęczenie ^a	

^a - włączenie tych danych oparto na raportach uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu loperamidu chlorowodorku. Ponieważ w procesie określania częstości występowania działań niepożądanych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu loperamidu chlorowodorku nie rozróżniono przewlekłej i ostrej biegunki oraz dorosłych i dzieci, częstość oszacowano na podstawie wszystkich badań klinicznych dotyczących stosowania loperamidu chlorowodorku (w stanach ostrych i przewlekłych), w tym badań przeprowadzonych u dzieci w wieku 12 lat i poniżej (n=3683)

^b - patrz punkt 4.4

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.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

U osób, które przedawkowały loperamid obserwowano zdarzenia kardiologiczne, takie jak: wydłużenie odstępu QT oraz czasu trwania zespołu QRS, zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*, inne ciężkie arytmie komorowe, zatrzymanie akcji serca i omdlenie (patrz punkt 4.4). Odnotowano także przypadki zgonów.

Przedawkowanie może prowadzić do ujawnienia istniejącego zespołu Brugadów.

Leczenie

W przypadku wystąpienia objawów przedawkowania jako antidotum można podać nalokson. Ponieważ czas działania produktu Loperamid WZF jest dłuższy niż naloksonu (1 do 3 godzin) może być wskazane powtórne podanie naloksonu. Dlatego też pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską przynajmniej przez 48 godzin w celu wykrycia ewentualnego zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbiegunkowe, przeciwzapalne i przeciwważkowe stosowane w chorobach w chorobach jelit; leki hamujące perystaltykę przewodu pokarmowego, kod ATC: A07DA03

Loperamid wiąże się z receptorem opioidowym komórek ściany jelita, hamując propulsywną perystaltykę, wydłużając czas pasażu jelitowego oraz zwiększając wchłanianie wody i elektrolitów. Loperamid zwiększa spoczynkowe napięcie zwieracza odbytu, jednocześnie zmniejszając natychmiastową potrzebę opróżnienia.

W podwójnie ślepych randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 56 pacjentów z ostrą biegunką otrzymujących loperamid, początek działania przeciwbiegunkowego obserwowano w ciągu jednej

godziny od podania pojedynczej dawki 4 mg. Kliniczne porównania z innymi lekami przeciwbiegunkowymi potwierdziły wyjątkowo szybki początek działania loperamidu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Większość przyjętego loperamidu wchłania się z jelit, jednak w wyniku znacznego metabolizmu pierwszego przejścia przez wątrobę, jego biodostępność wynosi tylko około 0,3%.

Dystrybucja

Badania nad dystrybucją u szczurów wykazały duże powinowactwo loperamidu do komórek ścian jelita z preferencyjnym wiązaniem się z receptorami podłużnej warstwy mięśniowej. Loperamid wiąże się z białkami osocza w 95%, głównie z albuminami. Dane niekliniczne wskazują, że loperamid jest substratem glikoproteiny P.

Metabolizm

Loperamid jest niemal całkowicie wychwytywany przez wątrobę, gdzie jest głównie metabolizowany, sprzęgany i wydalany z żółcią. Oksydacyjna N-demetylacja, za pośrednictwem CYP3A4 i CYP2C8, jest głównym szlakiem metabolicznym loperamidu. Ze względu na efekt pierwszego przejścia przez wątrobę, stężenie niezmienionego leku w osoczu jest bardzo małe.

Eliminacja

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania w zakresie toksyczności ostrej i przewlekłej loperamidu nie wykazały żadnego szczególnego działania toksycznego.

Wyniki badań *in vivo* i *in vitro* wykazały, że loperamid nie jest genotoksyczny. W badaniach wpływu na reprodukcję przeprowadzonych na szczurach, bardzo duże dawki loperamidu (40 mg/kg mc./dobę -240 razy większe niż maksymalna dawka stosowana u człowieka), zaburzały płodność i zmniejszały przeżycie płodu w związku z działaniem toksycznym na organizm matki. Mniejsze dawki nie miały wpływu na zdrowie matki i płodu oraz nie zaburzały rozwoju okołoi-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 (hERG) i sodowych oraz powodowaniu arytmii.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon K-25
Kwas stearynowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

15 lub 30 tabletek.

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0382

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.05.1993 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.07.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO