

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Loperamid Pure Medic, 2 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda żelatynowa kapsułka twarda zawiera 2 mg loperamidu chlorowodoru (*Loperamidi hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza (119,1 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Żelatynowa kapsułka twarda, w kolorze szarozielonym, rozmiar „4”, z nadrukiem „C” na wieczku kapsułki i liczbą „24” na korpusie, wypełniona białym lub prawie białym proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Loperamid Pure Medic jest wskazany:

- w objawowym leczeniu ostrej biegunki u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej,
- w objawowym leczeniu ostrych epizodów biegunki związanych z zespołem jelita drażliwego u osób dorosłych, w wieku 18 lat i starszych, po wstępnej diagnozie postawionej przez lekarza.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

Biegunka ostra

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza:

Początkowo 2 kapsułki (4 mg), a następnie 1 kapsułka (2 mg) po każdym luźnym wypróżnieniu. Zazwyczaj stosowana dawka to 3-4 kapsułki (6 mg – 8 mg) na dobę. Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 6 kapsułek (12 mg).

Objawowe leczenie ostrych epizodów biegunki związanych z zespołem jelita drażliwego

Dorośli (osoby w wieku 18 lat i starsi)

Początkowo 2 kapsułki (4 mg), a następnie 1 kapsułka (2 mg) po każdym luźnym stolcu lub zgodnie z zaleceniami lekarza.

Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 6 kapsułek (12 mg).

Dzieci

Produktu leczniczego Loperamid Pure Medic nie stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 4.3), ani nie stosować u pacjentów z zespołem jelita drażliwego poniżej 18 lat.

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

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki należy popić płynem.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Loperamid Pure Medic jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na loperamidu chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u dzieci w wieku poniżej 12 lat;
- u pacjentów ze zdiagnozowanym zespołem jelita drażliwego (ang. *Irritable Bowel Syndrome* – IBS) w wieku poniżej 18 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 jelit i okrężnicy wywołanym przez chorobotwórcze bakterie z rodzaju *Salmonella*, *Shigella* i *Campylobacter*;
- u pacjentów z rzekomobłoniastym zapaleniem jelit związanym z podawaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania.

Produktu leczniczego Loperamid Pure Medic nie należy stosować w przypadkach, w których powinno się unikać zwolnienia perystaltyki jelit z powodu możliwego ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań, w tym niedrożności jelita, rozszerzenia okrężnicy (*megacolon*) i toksycznego rozszerzenia okrężnicy (*megacolon toxicum*). Leczenie produktem leczniczym Loperamid Pure Medic należy natychmiast przerwać w razie wystąpienia zaparcia, rozdęcia brzucha lub niedrożności jelit.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie biegunki lekiem Loperamid Pure Medic 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 utracie płynów i elektrolitów 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 Pure Medic należy przerwać i pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

Biegunka może ustąpić po jednej dawce. Wówczas nie należy dłużej stosować produktu.

U pacjentów z AIDS leczonych lekiem Loperamid Pure Medic z powodu biegunki należy przerwać leczenie w razie pojawienia się najwcześniejszych objawów rozdęcia brzucha. Istnieją pojedyncze doniesienia o przypadkach zaparć ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia toksycznego rozszerzenia okrężnicy podczas stosowania loperamidu chlorowodorku u pacjentów z AIDS z wirusowym lub bakteryjnym zapaleniem jelita grubego wywołanym zarówno przez bakterie jak i wirusy.

Pomimo braku danych dotyczących farmakokinetyki produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tej grupie pacjentów produkt leczniczy Loperamid Pure Medic 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.

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).

Przedawkowanie może prowadzić do ujawnienia istniejącego zespołu Brugadów. Nie należy stosować dawki większej niż zalecana dawki ani dłużej niż zalecany czas trwania leczenia.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego leku, ponieważ zawiera on laktozę.

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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane niekliniczne wskazały na to, że loperamid jest substratem glikoproteiny P. Jednoczesne podawanie loperamidu (16 mg w pojedynczej dawce) z chinidyną lub rytonawirem, które są inhibitorami glikoproteiny P, powodowało 2-3-krotne zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu. Kliniczne znaczenie tych farmakokinetycznych interakcji inhibitorów glikoproteiny P 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 3- do 4-krotny wzrost stężenia loperamidu w osoczu krwi. W tym samym badaniu inhibitor cytochromu CYP2C8, gemfibrozyl, zwiększał stężenie loperamidu około dwukrotnie. Skojarzenie itrakonazolu i

gemfibrozylu powodowało 4-krotny wzrost maksymalnego stężenia loperamidu w osoczu i 13-krotny wzrost całkowitej ekspozycji osocza. Wzrostom podanych wartości nie towarzyszyły objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), co sprawdzono z zastosowaniem testów psychomotorycznych (takich jak subiektywna ocena senności oraz test zastępowania cyfr symbolami).

Jednoczesne podanie loperamidu (pojedyncza dawka 16 mg) oraz ketakonazolu, inhibitora cytochromu CYP3A4 i glikoproteiny P, powodowało 5-krotny wzrost stężenia loperamidu w osoczu krwi. Wzrostowi nie towarzyszyło nasilone działanie farmakodynamiczne, co sprawdzono, stosując pupilometrię.

Jednoczesne stosowanie desmopresyny doustnie powodowało 3-krotne zwiększenie stężenia desmopresyny w osoczu, prawdopodobnie w związku z mniejszą ruchliwością w przewodzie pokarmowym.

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

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 loperamidu kobietom w ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze.

Karmienie piersią

Niewielkie 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.

Płodność

Na podstawie danych nieklinicznych (patrz punkt 5.3) można spodziewać się braku wpływu loperamidu, stosowanego w dawkach terapeutycznych, na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W zespole objawów w przebiegu biegunki leczonej produktem Loperamid Pure Medic mogą pojawić się utrata przytomności, ograniczona świadomość, zmęczenie, zawroty głowy lub senność. Dlatego też wskazane jest zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza

Bezpieczeństwo loperamidu oceniono u 2755 pacjentów w wieku 12 lat i starszych, którzy uczestniczyli w 26 kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem loperamidu w leczeniu ostrej biegunki.

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

wzdęcia (1,7%), bóle głowy (1,2%) oraz nudności (1,1%).

Niepożądane reakcje na lek zgłaszane u pacjentów leczonych loperamidem w badaniach klinicznych (leczenie ostrej biegunki) oraz po wprowadzeniu leku do obrotu przedstawiono w tabeli 1.

Częstość występowania niepożądanych działań loperamidem 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 ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Tabela 1: Działania niepożądane

Grupa układów i narządów	Częstość występowania niepożądanych działań leku			
	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			Mioza ^a	
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, 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), rozdęcie brzucha	Ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Wykwit pęcherzowy ^a [w tym pęcherzowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona), toksyczna rozplywna	

			martwica naskórka (zespół Lyella) 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 loperamidu chlorowodoru do obrotu. Podczas procesu ustalania działań niepożądanych występujących po wprowadzeniu loperamidu chlorowodoru do obrotu nie rozróżniano pacjentów z biegunką przewlekłą i ostrą oraz dorosłych i dzieci, dlatego częstość oszacowano na podstawie wszystkich badań klinicznych z użyciem loperamidu chlorowodoru (biegunka ostra i przewlekła), w tym badań na dzieciach w wieku ≤ 12 lat (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 (w tym przedawkowania względnego z powodu zaburzeń czynności wątroby) może wystąpić zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego (osłupienie, zaburzenia koordynacji ruchowej, senność, zwężenie źrenic, nadmierne napięcie mięśniowe i depresja oddechowa), zaparcia, zatrzymanie moczu i niedrożność jelit. Dzieci i pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mogą być bardziej wrażliwi na toksyczne działanie leku 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 przedawkowania należy przeprowadzić badanie EKG w celu sprawdzenia prawidłowości wydłużonego odstępu QT.

Jeśli wystąpią objawy przedawkowania związane z ośrodkowym układem nerwowym, jako antidotum można podać nalokson. Ponieważ czas działania produktu Loperamid Pure Medic 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 ewentualnych objawów zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki hamujące perystaltykę jelit, kod ATC: A07DA03.

Loperamid wiąże się z receptorami opioidowymi w ścianie jelita, zmniejszając perystaltykę, wydłużając czas pasażu treści pokarmowej w jelitach, zwiększając resorpcję wody i elektrolitów. Loperamid zwiększa spoczynkowe napięcie zwieracza odbytu, jednocześnie zmniejszając natychmiastową potrzebę wypróżnienia (parcie na stolec).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym w grupie 56 pacjentów z ostrą biegunką podawano loperamid. Działanie przeciwbiegunkowe loperamidu zaobserwowano w ciągu jednej godziny po podaniu pojedynczej dawki 4 mg (2 tabletki). Porównanie kliniczne z innymi lekami przeciwbiegunkowymi potwierdziły ten 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 wykazują duże powinowactwo loperamidu do ściany jelita z preferencyjnym wiązaniem się z receptorami warstwy mięśni podłużnych. 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, głównie 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 wydalone są głównie z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania w zakresie toksyczności ostrej i przewlekłej loperamidu nie wykazały szczególnego działania toksycznego. Wyniki przeprowadzonych 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/dobę - 20 razy większe niż maksymalna dawka stosowana u człowieka (MHUL)), w oparciu o porównanie dawki do powierzchni ciała (mg/m^2), zaburzały płodność i zmniejszały przeżycie płodu w związku z działaniem toksycznym na organizm matki. Mniejsze dawki ($\geq 10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dobę}$ - 5 razy MHUL) 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 (hERG) i sodowych oraz powodowaniu arytmii.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Laktoza bezwodna (DCL 21)
Polisorbat 80
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Oślonka kapsułki:

Wieczko:

Żelatyna
Woda oczyszczona
Sodu laurylosiarczan
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Indygokarmin (E 132)
Tytanu dwutlenek (E 171)

Korpus:

Żelatyna
Woda oczyszczona
Sodu laurylosiarczan
Erytrozyna (E 127)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)

Tusz:

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Potasu wodorotlenek
Woda oczyszczona

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 produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 20 kapsułek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pure Medic Sp. z o.o.
ul. Zbąszyńska 3
91-342 Łódź

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO