
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lopacut, 2 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Biała, okrągła i wypukła tabletką z logo "6". Średnica 8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe objawowe leczenie ostrej biegunki.

Lopacut jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzieży w wieku powyżej 12 lat

Początkowo 2 tabletki, następnie 1 tabletką po każdym luźnym stolcu, jednak nie wcześniej niż 2-3 godziny po przyjęciu dawki początkowej. Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 6 tabletek (12 mg) u dorosłych i 4 tabletki (8 mg) u młodzieży. Jeśli poprawa nie nastąpi po 2 dniach, należy przerwać stosowanie leku Lopacut.

Osoby w podeszłym wieku

Brak konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Brak konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Loperamid powinien być stosowany w tej grupie pacjentów z zachowaniem szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Dzieci w wieku poniżej 12 lat.
- Loperamid nie może być stosowany jako terapia zasadnicza u pacjentów z:
 - ostrą czerwonką, charakteryzującą się krwią w stolcu i wysoką gorączką.
 - ostrym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub rzekomobłoniastym zapaleniem jelita grubego związanym z podawaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania.
 - bakteryjnym zapaleniem jelita cienkiego i okrężnicy spowodowanym chorobotwórczymi bakteriami z rodzaju Salmonella, Shigella i Campylobacter.
- Gdy należy unikać hamowania perystaltyki jelit, ponieważ istnieje ryzyko znaczących klinicznie następstw włącznie z wystąpieniem niedrożności jelita, rozszerzenia okrężnicy, w tym toksycznego.
- Przewlekła biegunka.
- Stosowanie loperamidu należy przerwać natychmiast w przypadku wystąpienia zaparcia, wzdęcia brzucha lub niedrożności jelit.

4.4 Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku przewlekłego zapalenia jelit loperamid może maskować objawy ostrego nasilenia choroby.

Najważniejsze przy ostrej biegunce jest zapobieganie lub wyrównanie niedoboru płynów i elektrolitów. Jest to szczególnie ważne u dzieci oraz pacjentów osłabionych i w podeszłym wieku, u których występuje ostra biegunka. W takim przypadku ważne jest przyjmowanie odpowiedniej ilości płynów i elektrolitów.

Leczenie biegunki loperamidem ma jedynie charakter objawowy. Jeśli wykryte zostaną szczególne przyczyny biegunki, należy podjąć odpowiedni sposób leczenia.

Jeżeli po podaniu leku w ostrej biegunce, w ciągu 48 godzin nie obserwuje się poprawy stanu klinicznego pacjenta, podawanie loperamidu należy przerwać i pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

Ponieważ przewlekła biegunka może wskazywać na potencjalnie poważniejsze choroby, loperamid nie powinien być stosowany długotrwale, dopóki przyczyna biegunki nie zostanie stwierdzona.

Pomimo braku dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby, w tej grupie pacjentów loperamid należy stosować ze szczególną ostrożnością z powodu zmniejszonego metabolizmu pierwszego przejścia. Lek ten należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby, ponieważ może to skutkować względnym przedawkowaniem prowadzącym do działania toksycznego na ośrodkowy układ nerwowy.

U pacjentów z AIDS stosujących loperamid z powodu biegunki, należy przerwać podawanie leku jeśli tylko wystąpią pierwsze objawy rozdęcia brzucha. Odnotowano pojedyncze doniesienia o toksycznym rozszerzeniu okrężnicy u pacjentów z AIDS z zakaźnym zapaleniem okrężnicy o podłożu wirusowym lub bakteryjnym leczonych chlorowodorkiem loperamidu.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania dużych dawek loperamidu i produktów leczniczych hamujących P-glikoproteiny (np. chinidyna, rytonawir, cyklosporyna, werapamil, niektóre antybiotyki makrolidowe, np. erytromycyna i klarytromycyna) (patrz punkt 4.5).

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 *torsades de pointes*. W niektórych przypadkach nastąpił zgon (patrz punkt 4.9). Przedawkowanie może prowadzić do ujawnienia istniejącego zespołu Brugadów. Nie należy przekraczać zalecanej dawki ani zalecanego czasu trwania leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kolestyramina

Jednoczesne stosowanie cholestyraminy może zmniejszać wchłanianie loperamidu.

Inhibitory glikoproteiny P

Badania niekliniczne wykazały, iż loperamid jest substratem P-glikoproteinowym, który może przenikać barierę krew-mózg. Jednoczesne stosowanie loperamidu (16 mg pojedynczej dawki) z chinidyną lub rytonawirem, które są inhibitorami glikoproteiny P, skutkuje w 2-3-krotnym zwiększeniu stężenia loperamidu w osoczu. Teoretycznie wystąpić może zwiększona dystrybucja do ośrodkowego układu nerwowego. Kliniczna zależność farmakokinetycznej interakcji loperamidu przyjmowanego w rekomendowanych dawkach (2 mg, do 12 mg maksymalnej dawki dobowej) z inhibitorami glikoproteiny P jest nieznana, ale nie można wykluczyć ryzyka obniżenia wrażliwości ośrodkowej na dwutlenek węgla, przez co wpływu na oddychanie. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania dużych dawek loperamidu i produktów leczniczych inhibitujących glikoproteiny P, np. chinidyna, rytonawir, cyklosporyna, werapamil, niektóre antybiotyki makrolidowe, np. erytromycyna i klarytromycyna. Można rozważyć dostosowanie dawkowania.

Itrakonazol

Jednoczesne stosowanie loperamidu (pojedyncza dawka wynosząca 4 mg) i itrakonazolu, inhibitora CYP3A4 i glikoproteiny P, powodowało 3 do 4-ro krotne zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu. W tym samym badaniu inhibitor CYP2C8, gemfibrozyl, powodował dwukrotne zwiększenie stężenia loperamidu. Jednoczesne zastosowanie itrakonazolu i gemfibrozolu powodowało 4-ro krotne zwiększenie maksymalnego stężenia loperamidu w osoczu i 13-to krotne zwiększenie całkowitej jego ekspozycji w osoczu. Wzrostom tym nie towarzyszył wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (CNS), co wykazano podczas badań psychomotorycznych (tj. subiektywna senność i DSST).

Ketokonazol

Jednoczesne zastosowanie loperamidu (pojedyncza dawka wynosząca 16 mg) i ketokonazolu, inhibitora CYP3A4 i glikoproteiny P, powodowało 5-cio krotne zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu. Wzrost ten nie był związany ze zwiększeniem efektu farmakodynamicznego, co zbadano podczas pupilometrii.

Desmopresyna

Jednoczesne zastosowanie doustnej desmopresyny skutkowało trzykrotnym zwiększeniem stężenia desmopresyny w osoczu, prawdopodobnie ze względu na wolniejszą motorykę przewodu pokarmowego.

Leki przeciwcholinergiczne

Leki przeciwcholinergiczne spowalniają opróżnianie żołądka i jelit, co powoduje, że działanie loperamidu może być silniejsze.

Oczekuje się, iż leki o podobnych właściwościach farmakologicznych mogą nasilać działanie loperamidu, natomiast leki przyspieszające motorykę przewodu pokarmowego mogą zmniejszać działanie leku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania leku u kobiet ciężarnych. Badania na szczurach wykazały zwiększoną śmiertelność płodów przy zastosowaniu dużych dawek. Dlatego też, do uzyskania większego doświadczenia, loperamid powinien być stosowany u kobiet ciężarnych tylko po dokładnym rozważeniu. Mimo że nic nie wskazuje na to, aby loperamid wykazywał działanie teratogenne lub embriotoksyczne, należy dokładnie rozważyć przewidywane korzyści terapeutyczne względem potencjalnego ryzyka związanego z podaniem loperamidu kobietom w ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze.

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia objawów biegunki lekiem Lopacut wystąpić może uczucie zmęczenia, zawroty głowy lub senność. Dlatego też zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Dorośli i dzieci ≥ 12 lat

Bezpieczeństwo stosowania chlorowodoru loperamidu oceniano wśród 3076 dorosłych i dzieci powyżej 12 lat, którzy uczestniczyli w 31 kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących stosowania chlorowodoru loperamidu w leczeniu biegunki. Wśród tych badań, 26 dotyczyło ostrej biegunki (N=2755) a 5 badań przewlekłej biegunki (N=321).

Najczęściej zgłaszanymi (tj. częstość występowania $\geq 1\%$) działaniami niepożądanymi w trakcie badań klinicznych dotyczących stosowania chlorowodoru loperamidu w leczeniu ostrej biegunki były: zaparcia (2,7%), wzdęcia z oddawaniem wiatrów (1,7%), bóle głowy (1,2%) i nudności (1,1%). W badaniach klinicznych dotyczących przewlekłej biegunki, najczęściej zgłaszanymi (tj. częstość występowania $\geq 1\%$) działaniami niepożądanymi były: wzdęcia z oddawaniem wiatrów (2,8%), zaparcia (2,2%), nudności (1,2%) i zawroty głowy (1,2%).

Klasyfikacja częstości występowania działań niepożądanych jest następująca:

- 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 ($< 1/10\ 000$),
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Następujące działania niepożądane obserwowano zarówno podczas badań klinicznych dotyczących stosowania loperamidu jak i po wprowadzeniu produktu do obrotu:

Zaburzenia układu immunologicznego:

rzadko: reakcje alergiczne/nadwrażliwości^a i pojedyncze przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne^a (w tym szok anafilaktyczny), reakcje rzekomoanafilaktyczne^a

Zaburzenia psychiczne:

nieznana: senność

Zaburzenia układu nerwowego:

| | |
|-----------------|--|
| często: | zawroty głowy, ból głowy |
| niezbyt często: | senność ^a |
| rzadko: | utrata świadomości ^a , osłupienie ^a , obniżony poziom świadomości ^a , hipertonia ^a , zaburzenia koordynacji ^a |

Zaburzenia oka:

| | |
|---------|----------------------|
| Rzadko: | zwężenie źrenicy oka |
|---------|----------------------|

Zaburzenia żołądka i jelit:

| | |
|-----------------|--|
| często: | zaparcia, nudności, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, skurcze i kolki brzuszne, |
| niezbyt często: | ból brzucha, uczucie dyskomfortu w podbrzuszu, suchość w ustach, ból górnej części brzucha, wymioty, niestrawność |
| rzadko: | niedrożność jelit ^a (w tym porażenna niedrożność jelit), rozdęcie brzucha, rozszerzenie okrężnicy (w tym toksyczne ^b) |
| nieznana: | ostre zapalenie trzustki |

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

| | |
|-----------------|--|
| niezbyt często: | wysypka |
| rzadko: | pokrzywka ^a , świąd ^a , obrzęk naczynioruchowy ^a , wysypka pęcherzowa ^a , w tym zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka |

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

| | |
|---------|--------------------------------|
| rzadko: | zatrzymanie moczu ^a |
|---------|--------------------------------|

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

| | |
|---------|--------------------------------|
| rzadko: | uczucie zmęczenia ^a |
|---------|--------------------------------|

a: termin ten dodano w oparciu o raporty dotyczące chlorowodoru loperamidu zgłaszane po dopuszczeniu go do obrotu. Proces określania działań niepożądanych po dopuszczeniu do obrotu nie był zróżnicowany w przypadku wskazania przewlekłej jak i ostrej biegunki oraz u dorosłych i dzieci, częstość oszacowano na bazie wszystkich łącznie badań klinicznych odczytujących stosowania chlorowodoru loperamidu, w tym badań klinicznych przeprowadzonych wśród dzieci poniżej 12 lat (N=3683).

b: Patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania chlorowodoru loperamidu oceniano wśród 607 pacjentów w wieku od 10 dni do 13 lat, którzy uczestniczyli w 13 kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących stosowania chlorowodoru loperamidu w leczeniu ostrej biegunki. Ogólnie, profil działań niepożądanych w tej populacji był zbliżony do obserwowanego w trakcie badań klinicznych dotyczących stosowania chlorowodoru loperamidu 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.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność:

Zastosowanie 1-2 mg/doba u dzieci w wieku od 1 do 6 miesięcy skutkowało poważnym do bardzo poważnego zatrucia. Zastosowanie 10 mg u dzieci w wieku 4 miesięcy skutkowało wystąpieniem objawów bardzo ostrego zatrucia. Zastosowanie 3 mg w ciągu 16 godzin u dzieci do 4 lat powodowało umiarkowane zatrucie, podczas gdy zastosowanie 1 mg u dzieci do 1,5 roku i maksymalnie 12 mg u dzieci do 2 lat (które poddawano płukaniu żołądka) powodowało łagodne zatrucie. Zastosowanie 26 mg u dorosłych nie pozostawiało żadnych objawów zatrucia po płukaniu żołądka.

Objawy:

Objawy są zwykle opóźnione i mogą wystąpić u dzieci po zastosowaniu wielokrotnej dawki terapeutycznej. W przypadku przedawkowania (włączając względne przedawkowanie z powodu zaburzeń czynności wątroby) wystąpić może zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego (osłupienie, zaburzenia koordynacji, senność, zwężenie źrenic, hipertonia mięśniowa i depresja oddechowa), zatrzymanie moczu i niedrożność jelit. Letarg, zawroty głowy, splatanie, omamy, obniżona koncentracja, śpiączka. Bezdech. Zwiększone lub obniżone napięcie mięśniowe, opistotonus. Bradykardia, dodatkowy skurcz komorowy. Hiperglikemia. Nudności, wymioty, zaparcia, w rzadkich przypadkach porażenna niedrożność jelit. Ośrodkowy układ nerwowy dzieci może być bardziej wrażliwy na działanie produktu niż dorosłych.

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:

Jeśli uzasadnione, należy przeprowadzić płukanie żołądka i podanie węgla leczniczego aktywnego. Obserwację pacjenta należy wydłużyć do 24 godzin, jeśli zastosowana była duża dawka leku. Jeśli wystąpią objawy przedawkowania, jako antidotum zastosować można nalokson. Ponieważ czas działania loperamidu jest dłuższy niż naloksonu (1-3 godzin), wskazane może być powtórne zastosowanie naloksonu. Dlatego też, pacjent powinien być ściśle monitorowany, przez co najmniej 48 godzin ze względu na możliwość wystąpienia objawów depresji ośrodkowego układu nerwowego. Jeśli wystąpi depresja OUN i oddechowa, należy podać 0,4 mg *iv.* (0,01 mg/kg *iv.* u dzieci) naloksonu natychmiast po wystąpieniu objawów i powtórzyć jeśli konieczne. Należy kontrolować czynność oddechową. W przypadku wystąpienia reakcji dystonicznych lub skurczy mięśni, należy podać diazepam. Należy zastosować również leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki hamujące perystaltykę przewodu pokarmowego
Kod ATC – A07DA03

Chlorowodorek loperamidu jest syntetycznym opioidem, który hamuje ruchliwość jelita przez wiązanie się z receptorami opioidowymi w ścianie jelita i może również zmniejszać wydzielanie żołądkowe i jelitowe, co skutkuje zlagodzeniem objawów biegunki. Loperamid zwiększa

również napięcie zwieracza odbytu. Początek działania przeciwbiegunkowego obserwuje się już godzinę po przyjęciu dawki 4 mg loperamidu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Loperamid jest dobrze wchłaniany z jelita.

Metabolizm

Loperamid jest prawie całkowicie usuwany i metabolizowany w wątrobie, gdzie podlega sprzężeniu i wydaleniu z żółcią w kale. Ze względu na jego duże powinowactwo ze ścianą jelita i wysoki metabolizm pierwszego przejścia bardzo niewielka ilość loperamidu przedostaje się do krwioobiegu.

Eliminacja

Okres półtrwania wynosi ok. 11 godzin (9-14 godzin).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania dotyczące ostrej i przewlekłej toksyczności loperamidu wykazały brak szczególnej toksyczności. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących stosowania loperamidu i jego pro-leku, np. tlenku loperamidu, wykazały, iż loperamid nie wykazuje działania genotoksycznego. W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów, zastosowanie dużych dawek loperamidu (40 mg/kg/doba – 240-krotność maksymalnej dawki u ludzi) było związane z toksycznym wpływem na matkę, zaburzeniami płodności i zmniejszoną przeżywalnością płodów. Mniejsze dawki nie wpływały na zdrowie matki ani płodu oraz nie wywierały wpływu na rozwój przed- i poporodowy.

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

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Opadry OY-S-28703:
Polidekstroza
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 4000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

8 i 10 tabletek powlekanych w blistrze (PVC/Aluminium) w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vitalbans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
FINLANDIA
Tel: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

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

18570

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 sierpnia 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2022-04-04