

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Loperamide Grindeks, 2 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 2 mg loperamidu chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera 95 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Twarde kapsułki żelatynowe nr 3 (około 16 mm na 6 mm) z różowym korpusem i ciemnozielonym wieczkiem, zawartość - biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie ostrej biegunki u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Dawka początkowa to 2 kapsułki (4 mg), a następnie 1 kapsułka (2 mg) po każdym kolejnym luźnym stolcu. Całkowita dawka dobową nie powinna być większa niż 6 kapsułek (12 mg).

Młodzież w wieku powyżej 12 lat

Dawka początkowa to 2 kapsułki (4 mg), a następnie 1 kapsułka (2 mg) po każdym kolejnym luźnym stolcu. Całkowita dawka dobową nie powinna przekraczać 4 kapsułek (8 mg).

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 4.8). Dla dzieci w wieku 2-12 lat bardziej odpowiednie mogą być inne produkty lecznicze zawierające loperamid, o innej postaci farmaceutycznej (np. roztwór doustny) i mniejszej mocy. Stosowanie u dzieci w wieku 2-12 lat nie jest dozwolone bez zalecenia lekarza. Dzieci w wieku poniżej 2 lat, patrz punkt 4.3.

Maksymalny czas trwania leczenia wynosi 48 godzin.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Chociaż nie są dostępne dane farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u takich pacjentów należy stosować loperamidu chlorowodorek z ostrożnością ze względu na zmniejszony metabolizm pierwszego przejścia (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Kapsułki Loperamide Grindeks należy połykać w całości, popijając płynem. Kapsułek nie należy żuć ze względu na gorzki smak. Kapsułki można przyjmować o dowolnej porze w ciągu dnia z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Loperamidu chlorowodoru nie wolno stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.
- Loperamidu chlorowodorek nie może być stosowany jako terapia podstawowa:
 - u pacjentów z ostrą czerwönką, której towarzyszy wysoka gorączka i krew w stolcu;
 - u pacjentów z ostrym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego;
 - u pacjentów z rzekomobłoniastym zapaleniem jelita grubego związanym ze stosowaniem antybiotyków o szerokim zakresie działania;
 - u pacjentów z bakteryjnym zapaleniem jelit wywołanym przez organizmy inwazyjne, takie jak *Salmonella*, *Shigella* i *Campylobacter*.

Loperamidu chlorowodorek nie może być stosowany w stanach, w których zahamowanie perystaltyki może być szkodliwe (np. niedrożność jelit, podniedrożność jelit, rozszerzenie okrężnicy, toksyczne rozszerzenie okrężnicy itp.). Loperamidu chlorowodorek należy niezwłocznie odstawić w przypadku wystąpienia zaparcia, rozdęcia brzucha lub rozwoju niedrożności jelit.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentom należy zalecić natychmiastową konsultację z lekarzem w przypadku uformowanego i nadzwyczajnie twardego stolca lub w przypadku, gdy pacjent przestanie mieć wypróżnienia podczas leczenia tym produktem leczniczym.

Leczenie nie zastępuje leczenia przeciwbakteryjnego w biegunce zakaźnej.

Pacjentom należy zalecić przerwanie leczenia i konsultację z lekarzem w ostrej biegunce, jeśli w ciągu 48 godzin nie nastąpi poprawa kliniczna.

Leczenie biegunki loperamidu chlorowodorciem jest wyłącznie objawowe. W każdym przypadku, gdy możliwe jest ustalenie etiologii leżącej u podstaw choroby, w razie konieczności należy zastosować specyficzne leczenie. Priorytetem w ostrej biegunce jest zapobieganie lub odwrócenie niedoboru płynów i elektrolitów. W przypadku odwodnienia najważniejszym działaniem jest zastosowanie odpowiedniej terapii zastępczej płynami i elektrolitami. Jest to szczególnie ważne u małych dzieci oraz u pacjentów osłabionych i pacjentów w podeszłym wieku z ostrą biegunką. W przypadku odwodnienia pacjent może mieć zawroty głowy i zacząć wymiotować. Suchość w jamie ustnej również może być oznaką odwodnienia.

U pacjentów z AIDS leczonych tym produktem leczniczym z powodu biegunki należy przerwać terapię przy najwcześniejszych objawach wzdęcia brzucha. Istnieją doniesienia o toksycznym rozdęciu

okreżnicy u pacjentów z AIDS z zakaźnym zapaleniem okreżnicy wywołanym zarówno przez patogeny wirusowe, jak i bakteryjne, leczonych loperamidu chlorowodorkiem.

Chociaż nie są dostępne dane farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, loperamidu chlorowodorek należy stosować u takich pacjentów z ostrożnością ze względu na zmniejszony metabolizm pierwszego przejścia. Ten produkt leczniczy należy stosować ze zwiększoną ostrożnością przez pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ względne przedawkowanie może prowadzić do toksyczności dla OUN.

W związku z przedawkowaniem zgłaszano zdarzenia kardiologiczne, w tym wydłużenie odstępu QT i zespołu QRS oraz *torsades de pointes*. Niektóre przypadki zakończyły się śmiercią (patrz punkt 4.9). Przedawkowanie może prowadzić do ujawnienia istniejącego zespołu Brugadów. Pacjenci nie powinni stosować dawki większej niż zalecana i (lub) zalecanego czasu trwania leczenia.

Substancje pomocnicze

Pacjentów należy poinformować, że każda kapsułka produktu leczniczego Loperamide Grindeks zawiera 95 mg laktozy. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane niekliniczne wykazały, że loperamid jest substratem glikoproteiny P. Jednoczesne podawanie loperamidu (16 mg w dawce pojedynczej) z chinidyną lub rytonawirem (inhibitory glikoproteiny P) wykazało 2 do 3-krotne zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu. Kliniczne znaczenie tej interakcji farmakokinetycznej z inhibitorami glikoproteiny P, gdy loperamid jest podawany w zalecanych dawkach (2 do 16 mg na dobę), nie jest znane.

Jednoczesne podawanie loperamidu (4 mg w dawce pojedynczej) i itrakonazolu, inhibitora CYP3A4 i glikoproteiny P, powodowało 3 do 4-krotne zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu. W tym samym badaniu inhibitor CYP2C8, gemfibrozyl, zwiększał stężenie loperamidu około 2-krotnie. Skojarzenie itrakonazolu i gemfibrozylu powodowało 4-krotne zwiększenie maksymalnego stężenia loperamidu w osoczu i 13-krotne zwiększenie całkowitej ekspozycji w osoczu. Tym wzrostom nie towarzyszyły objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, co sprawdzono poprzez testy psychomotoryczne (takie jak subiektywna ocena senności i test zastępowania cyfr symbolami).

Jednoczesne podanie loperamidu (16 mg w dawce pojedynczej) i ketokonazolu, inhibitora CYP3A4 i glikoproteiny P, spowodowało 5-krotne zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu. Wzrost ten nie był związany ze zwiększonym działaniem farmakodynamicznym mierzonym za pomocą pupilometrii.

Należy się spodziewać, że produkty lecznicze o podobnych właściwościach farmakologicznych mogą wzmacniać działanie loperamidu chlorowodorku, a leki przyspieszające przejście przez przewód pokarmowy mogą osłabiać jego działanie.

Loperamid może wchodzić w interakcje z sakwinawirem, ziołem dziurawca zwyczajnego i kozłkiem lekarskim.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania loperamidu chlorowodorku u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania loperamidu chlorowodorku w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze.

Karmienie piersią

Małe ilości loperamidu mogą przenikać do mleka matki. Dlatego nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego w okresie karmienia piersią.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią powinny skonsultować z lekarzem stosowanie tego produktu leczniczego.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu loperamidu chlorowodorku na płodność u ludzi.

Wyniki badań na zwierzętach nie wskazują na jakikolwiek wpływ loperamidu chlorowodorku na płodność, przy zastosowaniu dawek terapeutycznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Loperamide Grindeks ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia biegunki loperamidu chlorowodorkiem może wystąpić zmęczenie, zawroty głowy lub senność, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub wykonywania potencjalnie niebezpiecznych prac.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat

Bezpieczeństwo stosowania loperamidu chlorowodorku oceniano łącznie u 3076 dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat, którzy uczestniczyli w 31 kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących leczenia biegunki.

Spośród nich 2755 pacjentów było leczonych z powodu ostrej biegunki w 26 badaniach, a 321 pacjentów z przewlekłą biegunką było leczonych w 5 badaniach.

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 1\%$ częstości występowania) działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych z zastosowaniem loperamidu chlorowodorku w leczeniu ostrej biegunki były: zaparcia (2,7%), wzdęcia (1,7%), ból głowy (1,2%) i nudności (1,1%). Najczęściej zgłaszanymi (częstość występowania $\geq 1\%$) działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłą biegunką były: wzdęcia (2,8%), zaparcia (2,2%), nudności (1,2%) i zawroty głowy (1,2%).

W kategoriach częstości zastosowano następującą konwencję: 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 $< 1/1000$); i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania loperamidu chlorowodoru w badaniach klinicznych z udziałem dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat lub doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Wskazanie	
	Ostra biegunka (N=2755)	Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu
Zaburzenia układu immunologicznego		
Reakcja nadwrażliwości*		Rzadko
Reakcja anafilaktyczna (w tym wstrząs anafilaktyczny)*		Rzadko
Reakcja anafilaktoidalna *		Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	Często	
Zawroty głowy	Niezbyt często	
Senność*		Niezbyt często
Utrata przytomności*		Rzadko
Ośłupienie*		Rzadko
Obniżony poziom świadomości*		Rzadko
Hipertonie*		Rzadko
Trudności z koordynacją*		Rzadko
Zaburzenia oka		
Mioza*		Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit		
Ostre zapalenie trzustki		Częstość nieznana
Zaparcia, nudności, wzdęcia	Często	
Ból brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, suchość w jamie ustnej	Niezbyt często	
Ból w górnej części brzucha, wymioty	Niezbyt często	
Rozdęcie brzucha	Rzadko	
Niedrożność jelit* (w tym porażenna niedrożność jelita)		Rzadko
Ostre rozdęcie okrężnicy* (w tym toksyczne rozdęcie okrężnicy)		Rzadko
Zespół piekących ust*		Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka	Niezbyt często	
Wysypka pęcherzowa* (w tym zespół Stevena-Johnsona toksyczna rozplywna		Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Wskazanie	
	Ostra biegunka (N=2755)	Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu
martwica naskórka i rumień wielopostaciowy)		
Obrzęk naczynioruchowy*		Rzadko
Pokrzywka*		Rzadko
Świąd*		Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Zatrzymanie moczu*		Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Zmęczenie*		Rzadko

* Objawy zgłaszane w warunkach po wprowadzeniu do obrotu. Ze względu na to, że zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu nie różnicowały wskazań przewlekłych i ostrych ani populacji dorosłych i dzieci, częstość oszacowano na podstawie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem loperamidu chlorowodorku.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania loperamidu chlorowodorku oceniano u 607 dzieci w wieku od 10 dni do 13 lat, które uczestniczyły łącznie w 13 kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących leczenia ostrej biegunki. Na ogół działania niepożądane w tej populacji były porównywalne z działaniami obserwowanymi w badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem dorosłych i młodzieży 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 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 względnego przedawkowania z powodu zaburzeń czynności wątroby) może wystąpić depresja OUN (osłupienie, zaburzenia koordynacji, senność, mioza, hipertonia mięśniowa i depresja oddechowa), suchość w jamie ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, nudności, wymioty, zaparcia, zatrzymanie moczu i niedrożność jelit.

Dzieci mogą być bardziej wrażliwe na działanie na OUN w porównaniu do dorosłych.

U osób, które przedawkowały loperamid (zgłaszano dawki od 40 mg do 792 mg), obserwowano zdarzenia kardiologiczne, takie jak wydłużenie odstępu QT i zespołu QRS i (lub) inne poważne komorowe zaburzenia rytmu (w tym *torsades de pointes*), zatrzymanie akcji serca i omdlenie (patrz

punkt 4.4). Zgłaszano również przypadki zgonów. Przedawkowanie może ujawnić istniejący zespół Brugadów.

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy rozpocząć monitorowanie EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT.

W przypadku wystąpienia objawów przedawkowania ze strony OUN, jako antidotum można podać nalokson. Ponieważ czas działania loperamidu jest dłuższy niż czas działania naloksonu (1 do 3 godzin), może być wskazane powtórne leczenie naloksonem. Dlatego należy ściśle monitorować pacjenta przez co najmniej 48 godzin w celu wykrycia ewentualnej depresji OUN.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki hamujące perystaltykę jelit; kod ATC: A07DA03

Mechanizm działania

Loperamid wiąże się z receptorem opioidowym w ścianie jelita, zmniejszając perystaltykę propulsywną, zwiększając czas pasażu jelitowego poprzez hamowanie uwalniania acetylocholino i prostaglandyn. Loperamid zwiększa wchłanianie wody i elektrolitów, zwłaszcza w jelicie krętym. Loperamid zwiększa również napięcie zwieracza odbytu, co pomaga ograniczyć nietrzymanie stolca i uczucie parcia.

Ze względu na duże powinowactwo do ściany jelita i duży metabolizm pierwszego przejścia, loperamid prawie nie wchodzi do krążenia ogólnoustrojowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Większość spożytego loperamidu jest wchłaniana z jelita, ale w wyniku jego znacznego metabolizmu pierwszego przejścia, biodostępność ogólnoustrojowa wynosi tylko około 0,3%.

Dystrybucja

Badania dotyczące dystrybucji u szczurów wykazują silne powinowactwo do ściany jelita z preferencją 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 glikoproteiny P.

Metabolizm

Loperamid jest prawie całkowicie wychwytywany przez wątrobę, gdzie jest głównie metabolizowany, sprzęgany i wydalany z żółcią. Oksydacyjna N-demetylacja jest głównym szlakiem metabolicznym loperamidu i odbywa się głównie za pośrednictwem CYP3A4 i CYP2C8. Ze względu na ten bardzo duży efekt pierwszego przejścia, stężenia leku w postaci niezmienionej w osoczu pozostają bardzo małe.

Eliminacja

Okres półtrwania loperamidu u człowieka wynosi około 11 godzin z zakresem od 9 do 14 godzin. Wydalanie loperamidu w postaci niezmienionej i metabolitów następuje głównie z kałem.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Oczekuje się, że farmakokinetyka loperamidu i interakcje innych leków z loperamidem będą porównywalne do tych u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania przedkliniczne obserwowano jedynie przy narażeniu znacznie większym niż maksymalne narażenie ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie kliniczne. W badaniach w zakresie toksyczności ostrej i przewlekłej przeprowadzonych z loperamidem nie obserwowano istotnej toksyczności.

Wyniki badań nieklinicznych loperamidu w warunkach *in vitro* i *in vivo* wskazują na brak istotnego działania elektrofizjologicznego na serce w zakresie stężeń istotnych terapeutycznie oraz przy znacznych wielokrotnościach tego zakresu (do 47-krotności). Jednak w skrajnie dużych stężeniach związanych z celowym przedawkowaniem (patrz punkt 4.4), loperamid wykazuje działania elektrofizjologiczne na serce polegające na hamowaniu przepływu jonów potasowych (hERG) i sodowych oraz arytmii.

W badaniach *in vivo* i *in vitro* nad loperamidem chlorowodorkiem i tlenkiem loperamidu chlorowodoru, prolekiem loperamidu chlorowodoru, nie stwierdzono oznak działania mutagennego. Badania rakotwórczości z zastosowaniem loperamidu chlorowodoru nie wykazały oznak potencjału nowotworowego.

Loperamid nie miał wpływu na płodność samców szczurów, gdy podawano go doustnie przed kryciem w dawkach do około 40 mg/kg. W badaniach dotyczących toksyczności reprodukcyjnej nie obserwowano istotnego wpływu na płodność, rozwój zarodka i laktację po podaniu dawek nietoksycznych dla matki. Nie zaobserwowano oznak teratogenności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian (E572)

Oślonki kapsulek: Żelatyna (E441)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Błękit brylantowy FCF (E133)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkości opakowań: 6, 8, 10, 12, 18 lub 20 kapsułek w blistrach z folii PVC/Aluminium, umieszczonych w tekturowym pudełku. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Łotwa

tel.: + 371 67083205

faks: + 371 67083505

e-mail: grindeks@grindeks.lv

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