CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Loper, 2 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 2 mg loperamidu chlorowodorku (*Loperamidi hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 100,50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki
Białe, dwustronnie płaskie okrągłe tabletki ze szlifem i linią dzielącą po jednej stronie.

Linia dzieląca nie służy do dzielenia tabletki na dwie równe połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 6 lat
Ostra biegunka: początkowa dawka – 2 tabletki (4 mg) dla dorosłych i 1 tabletka (2 mg) dla dzieci, a następnie 1 tabletka (2 mg) po każdym kolejnym luźnym stolcu.

Przewlekła biegunka: początkowa dawka – 2 tabletki (4 mg) na dobę dla dorosłych i 1 tabletka (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 mg do 12 mg) na dobę.

Dawka maksymalna w ostrej i przewlekłej biegunce – 8 tabletek (16 mg) na dobę dla dorosłych i dzieci. U dzieci dawka produktu musi być dostosowana do masy ciała (3 tabletki/20 kg mc./dobę), ale nie więcej niż 8 tabletek na dobę.

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 Loper należy stosować ostrożnie z powodu zmniejszenia metabolizmu związanego z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu Loper nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Produktu Loper nie należy stosować jako leczenia zasadniczego:
- u pacjentów z ostrą czerwonką, która charakteryzuje się obecnością krwi w kale i wysoką gorączką;
- u pacjentów z ostrym rzutem wrzodziejącego zapalenia jelit;
- 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 zakresie działania.

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z biegunką, zwłaszcza u dzieci, może wystąpić odwodnienie i nadmierna utrata elektrolitów. W tych przypadkach postępowaniem z wyboru jest uzupełnienie odpowiednich płynów i elektrolitów. Produktu Loper nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 6 lat.

Ponieważ długotrwała biegunka może być objawem poważniejszych chorób, nie należy stosować loperamidu długotrwale, dopóki przyczyna biegunki nie zostanie ustalona.
Jeżeli po podaniu leku w ostrej biegunce, w ciągu 48 godzin nie obserwuje się poprawy stanu klinicznego pacjenta, podawanie produktu Loper należy przerwać i pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

Pomimo braku danych dotyczących farmakokinetyki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tej grupie pacjentów produkt Loper należy stosować z ostrożnością z powodu zmniejszenia metabolizmu związanego z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy toksyczności ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

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

Ponieważ większość leku jest metabolizowana w wątrobie, a metabolity lub lek w postaci niezmienionej są wydalane z kałem, nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

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 przekraczać zalecanej dawki ani zalecanego czasu trwania leczenia.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem 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 (od 2 mg do 16 mg na dobę) nie jest znane.

Jednoczesne podanie loperamidu (dawka pojedyncza 4 mg) oraz itrakonazolu, inhibitora cytochromu CYP3A4 i glikoproteiny P powodowało trzy- lub czterokrotny wzrost stężenia loperamidu w osoczu krwi.
W tym samym badaniu inhibitor cytochromu CYP2C8, gemfibrozyl, zwiększał stężenie loperamidu mniej więcej dwukrotnie. Skojarzenie itrakonazolu i gemfibrozylu powodowało czterokrotny wzrost maksymalnego stężenia loperamidu i trzynastokrotny wzrost całkowitej ekspozycji osocza. Wzrostom podanych wartości nie towarzyszyły objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), co sprawdzono stosując testy psychomotoryczne (tj. subiektywną ocenę senności oraz test zastępowania cyfr symbolami).

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

Leczenie skojarzone z desmopresyną podawaną doustnie powodowało trzykrotny wzrost stężenia desmopresyny w osoczu, prawdopodobnie w związku z mniejszą ruchliwością przewodu pokarmowego.

Oczekuje się, że leki o podobnych właściwościach farmakologicznych mogą wzmagać działanie loperamidu oraz że leki przyspieszające przejście przez przewód pokarmowy mogą hamować jego działanie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
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 produktu Loper kobietom w ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze.

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

W zespole objawów w przebiegu biegunki leczonej produktem Loper mogą pojawić się: zmęczenie, zawroty głowy lub senność. Dlatego też wskazane jest zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli i dzieci w wieku 12 lat i starsze
Bezpieczeństwo stosowania loperamidu chlorowodorku oceniono u 3076 pacjentów w wieku 12 lat i starszych, którzy uczestniczyli w 31 badaniach klinicznych z grupą kontrolną i zastosowaniem loperamidu chlorowodorku w leczeniu biegunki. 26 badań dotyczyło leczenia ostrej biegunki (N=2755), a 5 – leczenia przewlekłej biegunki (N=321).
Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (≥1% zdarzeń) w badaniach klinicznych z zastosowaniem loperamidu w leczeniu ostrej biegunki były: zatwardzenie (2,7%), wzdęcia (1,7%), bóle głowy (1,2%) oraz nudności (1,1%). W badaniach dotyczących leczenia przewlekłej biegunki najczęściej zgłaszano (≥1% zdarzeń): wzdęcia (2%), zatwardzenie (2,2 %), nudności (1,2 %) i zawroty głowy (1,2%).

Niepożądane reakcje na lek zgłaszane u ≥1% pacjentów leczonych loperamidu chlorowodorkiem w badaniach klinicznych (leczenie ostrej i przewlekłej biegunki) oraz po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono w tabeli 1.

Częstość występowania niepożądanych działań leku przedstawiono zgodnie z następującym schematem:
Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)

	Wskazanie		
Grupa układów i narządów	Ostra biegunka (N=2755)	Przewlekła biegunka (N=321)	Biegunka przewlekła i ostra – dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu
Zaburzenia układu immunologicznego			
Reakcja nadwrażliwości[a], reakcja anafilaktyczna[a] (w tym wstrząs anafilaktyczny) oraz reakcja anafilaktoidalna[a]			rzadko
Zaburzenia układu nerwowego			
Bóle głowy	często	niezbyt często	często
Zawroty głowy	niezbyt często	często	często
Bezsenność[a]			niezbyt często
Utrata świadomości[a], otępienie[a], obniżony poziom świadomości[a], hipertonia[a], nieprawidłowa koordynacja[a]			rzadko
Zaburzenia oka			
Zwężenie źrenicy[a]			rzadko

Zaburzenia żołądka i jelit			
Zatwardzenie, nudności, wzdęcia	często	często	często
Bóle brzucha, dolegliwości w obrębie brzucha, suchość w jamie ustnej	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często
Ból w nadbrzuszu, wymioty	niezbyt często		niezbyt często
Niestrawność		niezbyt często	niezbyt często
Niedrożność jelita[a] (w tym niedrożność jelita porażenna), rozszerzenie okrężnicy[a] (w tym toksyczne rozszerzenie okrężnicy[b]), glossodynia[a,c] (pieczenie języka)			rzadko
Zwiększenie obwodu brzucha	rzadko		rzadko
Ostre zapalenie trzustki			częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wysypka	niezbyt często		niezbyt często
Obrzęk naczynioruchowy[a], wysypka pęcherzowa[a] (w tym zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozpływna martwica naskórka oraz rumień wielopostaciowy), świąd[a], pokrzywka[a]			rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zatrzymanie moczu[a]			rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie[a]			rzadko

a: Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu. Częstość oszacowana na podstawie badań klinicznych dotyczących leczenia biegunki ostrej oraz przewlekłej, obejmujących dorosłych i dzieci poniżej 12 lat (N=3683).
b: Patrz część 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.
c: Zgłaszane tylko w przypadku tabletek szybko rozpadających się w jamie ustnej.

Dzieci
Bezpieczeństwo stosowania loperamidu zostało zbadane w 13 kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących leczenia ostrej biegunki. Badanie obejmowało 607 pacjentów w wieku od 10 dnia życia do 13 lat. Ogólnie działania niepożądane występujące u tej grupy osób były podobne do działań niepożądanych opisywanych w przypadku 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 opowiedzialnemu.

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, zaburzenie koordynacji ruchowej, senność, zwężenie źrenic, nadmierne napięcie mięśniowe i depresja oddechowa), zatrzymanie moczu i niedrożność jelit. Dzieci mogą być bardziej wrażliwe niż dorośli 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). Notowano także przypadki zgonów. Przedawkowanie może prowadzić do ujawnienia istniejącego zespołu Brugadów. Po ustąpieniu objawów przedawkowania mogą wystąpić objawy spowodowane odstawieniem leku, podobne do zespołu odstawienia opioidów.

Leczenie
W przypadku wystąpienia objawów przedawkowania jako antidotum można podać nalokson. Ponieważ czas działania produktu Loper 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 hamujące perystaltykę przewodu pokarmowego
kod ATC: A07DA03

Loperamid wiąże się z receptorami opioidowymi komórek ściany jelita. W następstwie tego hamuje uwalnianie acetylocholiny i prostaglandyn, zmniejszając tym samym perystaltykę i wydłużając czas pasażu treści pokarmowej w jelitach. Loperamid zwiększa spoczynkowe napięcie zwieracza odbytu, jednocześnie zmniejszając natychmiastową potrzebę wypróżnienia (parcie na stolec). Ze względu na duże powinowactwo do ściany jelita i duży stopień metabolizmu związany z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę, loperamid prawie w ogóle nie przenika do krążenia ogólnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Loperamid łatwo wchłania się z jelit, lecz jest niemal całkowicie wychwytywany i metabolizowany przez wątrobę, gdzie zachodzi jego sprzęganie i wydalanie z żółcią.
Okres półtrwania loperamidu u człowieka wynosi od 9 do 14 godzin, średnio ok. 11 godzin. Badania nad dystrybucją u szczurów wykazały duże powinowactwo loperamidu do komórek ściany jelita z preferencyjnym wiązaniem się z receptorami warstwy mięśni podłużnych.
Eliminacja zachodzi głównie na drodze oksydacyjnej N-demetylacji, która jest najważniejszym szlakiem metabolicznym loperamidu. Loperamid w postaci niezmienionej i jego metabolity wydalane są głównie z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania dotyczące toksyczności loperamidu prowadzone przez okres do 12 miesięcy na psach i przez okres 18 miesięcy na szczurach nie wykazały jakiegokolwiek toksycznego wpływu z wyjątkiem niewielkiego zmniejszenia masy ciała i spożycia pokarmu podczas stosowania dawek dobowych odpowiednio: do 5 mg/kg/dobę (30 razy większych niż maksymalna dawka stosowana u człowieka)

i 40 mg/kg/dobę (240 razy większych niż maksymalna dawka stosowana u człowieka). W badaniach tych dawki produktu niewywołujące działania toksycznego (ang. The Non Toxic Effect Levels, NTEL) wynosiły 1,25 mg/kg/dobę (8 razy większa niż maksymalna dawka stosowana u człowieka) i 10 mg/kg/dobę (60 razy większa niż maksymalna dawka stosowana u człowieka) odpowiednio u psów i szczurów. Wyniki badań przeprowadzonych w warunkach *in vivo* i *in vitro* wykazały, że loperamid nie jest genotoksyczny. Nie zaobserwowano działania rakotwórczego loperamidu.
W badaniach wpływu na reprodukcję przeprowadzonych na szczurach bardzo duże dawki loperamidu (40 mg/kg/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 około- i pourodzeniowego.
W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego w stopniu wystarczającym maksymalne narażenie człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

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

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian

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

Produkt Loper dostępny jest w blistrach PVC/PVDC/Aluminium w opakowaniach po 10 lub 20 tabletek w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21
05-092 Łomianki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21096

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.03.2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.01.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.2025