

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лопедиум 2 mg твърди капсули
Lopedium 2 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една твърда желатинова капсула съдържа 2 mg лоперамидов хидрохлорид (*loperamide hydrochloride*).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди желатинови капсули

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични индикации

Лопедиум се прилага за симптоматично лечение на разстройство (диария), ако не е възможно етиологично лечение.

Продължителното приложение изисква лекарско наблюдение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни и деца на възраст 6-17 години

Капсулите трябва да се поглъщат с течност.

Остра диария

Началната доза е 4 mg за възрастни и 2 mg за деца; последвани от 2 mg след всяко последващо изхождане с рядка консистенция.

Хронична диария

Началната доза е 4 mg за възрастни и 2 mg за деца дневно; началната доза се коригира до достигане на 1-2 твърди изхождания дневно, което обикновено се постига с поддържаща доза от 2 mg до 12 mg дневно.

Максималната доза за остра и хронична диария е 16 mg дневно за възрастни; при деца дозата трябва да се съобрази с телесната маса (6 mg лоперамид /20 kg), но не бива да надвишава максимума от 16 mg дневно.

Деца под 2 години

Лоперамидов хидрохлорид не трябва да се използва при деца под 2 годишна възраст.

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при лица в старческа възраст.

Нарушена бъбречна функция

Не се налага корекция на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20010830</u>
Разрешение №
BG/MA/MP - <u>65825</u> / 04-07-2024
Одобрение №



Нарушена чернодробна функция

Въпреки че липсват фармакокинетични данни за пациенти с нарушена чернодробна функция, лоперамидов хидрохлорид трябва да се използва с повишено внимание при такива пациенти поради понижен метаболизъм при първо преминаване (вижте точка 4.4).

4.3 Противопоказания

- Лоперамидов хидрохлорид е противопоказан при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към лоперамидов хидрохлорид или към някое от помощните вещества.
- Лоперамидов хидрохлорид е противопоказан при деца под 2-годишна възраст.
- Лоперамидов хидрохлорид не трябва да се използва като средство за основно лечение при:
 - o пациенти с остра дизентерия, която се характеризира с кръв в изпражненията и с висока температура;
 - o пациенти с остър улцерозен колит;
 - o пациенти с бактериален ентероколит, предизвикан от инвазивни микроорганизми, в това число *Salmonella*, *Shigella* и *Campylobacter*;
 - o пациенти с псевдомембранозен колит, свързан с употребата на широкоспектърни антибиотици.

Лоперамидов хидрохлорид не бива да се използва в случаите, когато трябва да се избягва забавяне на перисталтиката поради възможния риск от сериозни последствия, като илеус, мегаколон и токсичен мегаколон.

Приемът на лоперамидов хидрохлорид трябва да се преустанови веднага щом възникне запек, тежест в корема или има развитие на илеус.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението на диария с лоперамидов хидрохлорид е само симптоматично. Във всички случаи, когато може да се определи етиологията на диарията, трябва да се прилага подходящата специфична терапия.

Деца и юноши

При пациенти с диария, особено при деца, може да настъпи загуба на течности и електролити. В тези случаи прилагането на подходяща, възстановяваща електролитите и обема на течностите терапия/перорална рехидратираща терапия (ПРТ) е най-важната мярка.

Сухота в устата също може да е признак на дехидратация. В случай на дехидратация, детето може да е замаяно и да започне да повръща. Приемането на подходяща перорална рехидратираща терапия (ПРТ) отново е най-подходящата мярка.

Лоперамидов хидрохлорид не трябва да се дава на деца на възраст между 2 и 12 години без лекарско наблюдение и предписание. Трябва да се подхожда с повишено внимание и дозата да се определя внимателно.

При остра диария, ако не настъпи подобрене в продължение на 48 часа, приемът на лоперамидов хидрохлорид трябва да се преустанови и пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят своя лекар.

Употребата на лоперамид трябва да се прекрати когато изпражненията добият твърда консистенция или ако липсва дефекация за повече от 12 часа.

Лоперамид не трябва да се използва за повече от 14 дни без консултация с лекар.

Лечението с лоперамид трябва да се прекрати незабавно при наличие на запек, тежест в коремната област или частична чревна непроходимост.



Ако препоръчителната доза се увеличи, риска от развитие на илеус се повишава.

При хронична диария, след определен период от време е препоръчително да се прецени дали е необходимо намаляване на дозата на лоперамид или дали лечението трябва да се прекрати.

Пациентите със СПИН, приемащи лоперамидов хидрохлорид за диария, трябва да спрат приема при най-ранна поява на симптоми на тежест в коремната област. Съществуват изолирани съобщения за запек с повишен риск за токсичен мегаколон при пациенти със СПИН и инфекциозен колит, причинен както от бактерии, така и от вируси, и лекувани с лоперамидов хидрохлорид.

Въпреки че липсват фармакокинетични данни за пациенти с нарушена чернодробна функция, лоперамидов хидрохлорид трябва да се прилага с повишено внимание на такива пациенти поради понижения метаболизъм при първо преминаване. Пациенти с чернодробна дисфункция трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на токсичност на централната нервна система (ЦНС).

При хора с опиоидна зависимост са описани злоупотреби и неправилна употреба на лоперамид като опиоиден заместител (вж. точка 4.9).

Налични са ограничени данни относно употребата на лоперамидов хидрохлорид при деца под 12 годишна възраст. Наличните данни досега са описани в точка 4.8.

Във връзка с предозиране са съобщавани сърдечни събития, включващи удължаване на QT-интервала и QRS-комплекса, *torsades de pointes*. Някои от случаите са имали летален изход (вж. точка 4.9). Предозирането може да демаскира съществуващ синдром на Brugada.

Това лекарство трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробна дисфункция, тъй като употребата му може да доведе до относително предозиране и интоксикация за централната нервна система.

Лопедиум съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

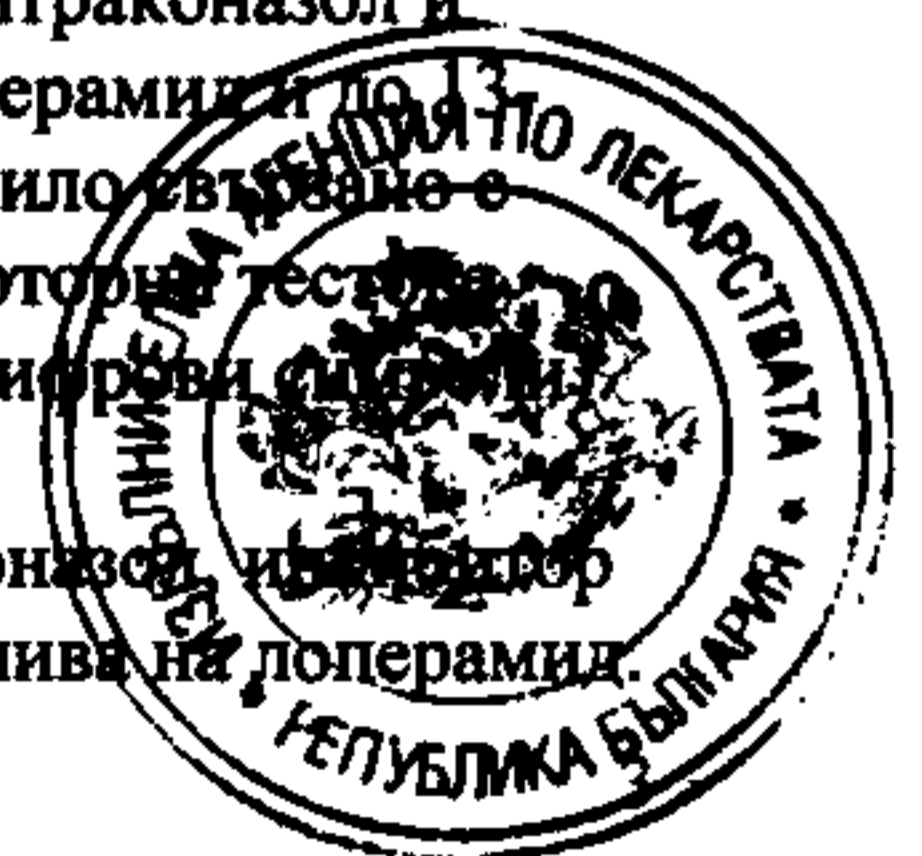
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg), т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Неклинични данни са показали, че лоперамид е субстрат на Р-гликопротеин. Едновременната употреба на лоперамид (16 mg еднократна доза) с хинидин или ритонавир, които са инхибитори на Р-гликопротеин, води до 2-3-кратно повишение на плазмените нива на лоперамид. Клиничното значение на това фармакокинетично взаимодействие с инхибиторите на Р-гликопротеин в случаите, когато лоперамид се приема в препоръчителните дози, е неизвестно.

Едновременният прием на лоперамид (4 mg еднократна доза) и итраконазол, инхибитор на CYP3A4 и Р-гликопротеин, води до 3-4 -кратно повишение на плазмените нива на лоперамид. В същото проучване е установено, че един инхибитор на CYP2C8, гемфиброзил, повишава приблизително двукратно плазмените нива на лоперамид. Комбинацията на итраконазол и гемфиброзил води до 4-кратно повишение на пиковите плазмени нива на лоперамид и до 3-кратно повишение на тоталната плазмена експозиция. Това повишение не е било свързано с ефекти по отношение на централната нервна система, измерени чрез психомоторни тестове (като субективна преценка на нивото на сънливост и теста за заместване на цифрови цифри).

Едновременното приложение на лоперамид (16 mg еднократна доза) и кетоназол, инхибитор на CYP3A4 и Р-гликопротеин, води до петкратно повишение на плазмените нива на лоперамид.



Това повишение не е свързано с повишени фармакокинетични ефекти, измерено чрез пупилометрия.

Едновременното лечение с перорален десмопресин води до трикратно повишение на плазмените концентрации на десмопресин, най-вероятно поради забавения гастроинтестинален мотилитет.

Може да се очаква, че лекарства с подобни фармакологични свойства могат да усилят ефекта на лоперамид, както и че лекарства, които ускоряват гастроинтестиналното преминаване, ще намалят ефекта му.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Проучванията при животни върху фертилитета с нетоксични за майката дози не показват данни за токсикологично значими ефекти (вж. точка 5.3).

Няма налични данни от проучвания с хора.

Бременност

Има ограничени данни за употребата на лоперамид при бременни жени. Проучванията при плъхове показват повишена фетална смъртност при високи дози (вж. точка 5.3). Поради тази причина, преди да има повече данни, лоперамидов хидрохлорид трябва да се прилага само след внимателно обмисляне по време на бременност.

Въпреки че няма индикации, че лоперамид хидрохлорид притежава тератогенни или ембриотоксични свойства, очакваните терапевтични ползи трябва да бъдат оценени спрямо потенциалните рискове, преди прием на лоперамид хидрохлорид по време на бременност, особено през първия триместър. Сигнал за хипоспадия от шведския регистър на ражданията не може да бъде потвърден от други източници досега.

Кърмене

Не се препоръчва прилагането на това лекарство по време на бременност. Поради това жените, които са бременни или кърмят, трябва да бъдат посъветвани да се консултират със своя лекар за подходящо лечение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При диарийен синдром, лекуван с лоперамидов хидрохлорид, могат да възникнат уморяемост, замаяност или сънливост. Затова се препоръчва повишено внимание при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Възрастни и деца на и над 12 години

Безопасността на лоперамидов хидрохлорид е оценена при 3076 възрастни и деца на и над 12-годишна възраст, които са участвали в 31 контролирани и неконтролирани клинични проучвания на лоперамидов хидрохлорид, приложен за лечение на диария. От тези проучвания 26 са били при остра диария (N = 2755) и 5 – при хронична диария (N = 321).

Най-често съобщаваните (с честота $\geq 1\%$) нежелани лекарствени реакции (НЛР) в клиничните проучвания на лоперамид при остра диария са: запек (2,7%), метеоризъм (1,7%), главоболие (1,2%) и гадене (1,1%). В клиничните проучвания за хронична диария най-често съобщаваните НЛР (с честота $\geq 1\%$) са: метеоризъм (2,8%), запек (2,2%), гадене (1,2%) и замаяност (1,1%).

По-долу са представени нежеланите лекарствени реакции, които са съобщени както в клинични проучвания за лоперамидов хидрохлорид (при остра или при хронична диария, или при двете) така и през постмаркетинговия период .



В категориите за честотата се използва следната класификация: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

Честота на НЛР съобщавани при употреба на лоперамидов хидрохлорид от клинични проучвания при възрастни и деца на и над 12 години.

Нарушения на нервната система

Остра диария (N=2755)

Чести: Главоболие

Нечести: Замаяност

Хронична диария (N=321)

Чести: Замаяност

Нечести: Главоболие

Стомашно-чревни нарушения

Остра диария (N=2755)

Чести: Запек, гадене, метеоризъм

Нечести: Абдоминална болка, абдоминален дискомфорт, сухота в устата, болка в горната част на корема, повръщане

Редки: Тежест и подуване в коремната област

Хронична диария (N=321)

Чести: Запек, гадене, метеоризъм

Нечести: Абдоминална болка, абдоминален дискомфорт, сухота в устата, диспепсия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Остра диария (N=2755)

Нечести: Обрив

Нарушения на имунната система

Редки: Реакция на свръхчувствителност, анафилактична реакция (включително анафилактичен шок), анафилактоидна реакция

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, замаяност

Нечести: сомнолентност^a

Редки: загуба на съзнание^a, ступор^a, понижено ниво на съзнание^a, хипертония^a, нарушение на координацията^a

Нарушения на очите

Редки: миоза^a

Стомашно-чревни нарушения

Чести: констипация, гадене, подуване

Нечести: коремна болка (вкл. спазми), дискомфорт в корема, сухота в устата, болка в горната част на корема, повръщане, диспепсия

Редки: илеус^a (включително паралитичен илеус), мегаколон^a (включително токсичен мегаколон^b), глосодиния^{a, b}, подут корем

С неизвестна честота: остър панкреатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: кожен обрив

Редки: булезен обрив^a (включително синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза и еритема мултиформе), ангиоедем^a, уртикария^a и пруритус^a



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: задържане на урината^a

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки: умора^a

^a Тези термини са включени въз основа на постмаркетинговите съобщения за нежелани реакции на лоперамид хидрохлорид. Тъй като процесът на оценка на нежеланите реакции, съобщени след пускането на пазара, не прави разлика между хронични и остри показания или възрастни и деца, честотата е оценена от всички клинични проучвания с лоперамид хидрохлорид, включително проучвания при деца \leq 12 години (n = 3683).

^b Вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“

^c Съобщава се само за тромбоцити (перорален лиофилизат).

Нежеланите реакции от клиничните изпитвания, които не са показани тук, са наблюдавани в контекста на показания, които не са одобрени.

Педиатрична популация

Безопасността на лоперамидов хидрохлорид е определена при 607 пациента на възраст от 10 дни до 13 години, които са участвали в 13 контролирани и неконтролирани клинични проучвания на лоперамидов хидрохлорид, приложен при остра диария. Най-общо профилът на нежеланите лекарствени реакции при тази популация е подобен на този, наблюдаван в клиничните проучвания за лоперамидов хидрохлорид при възрастни и деца над 12-годишна възраст.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

В случай на предозиране могат да възникнат стомашно-чревни симптоми като гадене и повръщане, коремна болка и коремни спазми, както и сухота в устата.

В случай на предозиране (включително относително предозиране поради нарушена чернодробна функция) могат да възникнат: потискане на централната нервна система (ступор, нарушения в координацията, (хореоатетоза, атаксия), крампи, апатия, сомнолентност, миоза, мускулна хипертония и потискане на дишането), както и констипация, ретенция на урината и илеус. Децата, при които кръвно-мозъчната бариера все още не функционира правилно, са по-чувствителни към ефектите върху централната нервна система, отколкото възрастните.

При лица, погълнали свръхдози лоперамид са наблюдавани сърдечни събития (съобщени при дози от 40 mg до 792 mg на ден), като удължаване на QT-интервала и QRS-комплекса, *torsades de pointes*, други сериозни камерни аритмии, спиране на сърдечната дейност и синкоп (вж. точка 4.4). Има съобщения и за случаи с летален изход. Предозирането може да демаскира съществуващ синдром на Brugada. След края на предозирането са наблюдавани симптоми на отнемане, сходни с тези на опиоидите.

Лечение

В случай на предозиране, ЕКГ трябва да се проследява, свързано с удължаването на QT-интервала.

Ако възникнат симптоми на предозиране, като антидот може да се даде налоксон за симптоми от страна на ЦНС. Ако липсва ефект в рамките на 10 минути, трябва да се потърси друга причина. Тъй като продължителността на ефекта на лоперамид е по-голяма от тази на налоксон



(1 до 3 часа), може да се наложи повторно прилагане на налоксон. Следователно пациентът трябва да бъде наблюдаван в продължение на най-малко на 48 часа, за да се установи възможно потискане на централната нервна система. Трябва да се вземат предвид и други причини, ако ефектът е недостатъчен.

В случай на респираторна депресия трябва да извърши изкуствена вентилация. Други симптоми трябва да се лекуват с подходящ метод.

За отстраняване на активното вещество, което може да остане в стомаха, може да се извърши стомашна промивка, ако е необходимо.

Тъй като лечението за предозиране се развива непрекъснато, препоръчително е да се свържете с Национален информационен център за интоксикация за най-новите препоръки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антидиарични, чревни противовъзпалителни/антиинфекциозни лекарства, лекарства, потискащи перисталтиката
АТС: A07DA03

Лоперамид е синтетичен пиперидинов дериват, който има структурата на халоперидол и дифеноксилат. Той засилва интестиналния тонус, предпазва от пропульсивна перисталтика и редуцира честотата на евакуация в случай на диария.
Лоперамид е агонист на периферните опиоидни рецептори.

5.2 Фармакокинетични свойства

Лоперамид претърпява значителен метаболизъм на първо преминаване през черния дроб, така че бионаличността при пероралното му приложение е много ниска. Максималните плазмени концентрации се достигат след около 3-5 часа.
При възрастни лоперамид преминава през кръвно-мозъчната бариера само в малки количества. Една трета от лоперамид се екскретира в непроменена форма, а другите две трети се отделят като метаболити чрез фекалите.
По-малко от 2 % от активната съставка се елиминират в непроменена форма през бъбреците. Елиминационният полуживот в плазмата е 7-15 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Проучвания на остра токсичност не са показали никакви токсични ефекти.

Хронична токсичност

Проучвания на Лопедиум не са показали никакви токсични ефекти.

Мутагенен и туморогенен потенциал

Няма достатъчно проучвания на мутагенните ефекти на лоперамид. Тестовите досега са били отрицателни.

Няма проведени продължителни проучвания на туморогенния потенциал при животни.

Репродуктивна токсичност (тератогенност)

Експериментални проучвания при животни не показват токсикологично значими ефекти за фертилитета, ембриолеталитета и периода на кърмене при приложение на Лопедиум в нетоксични дози на майката.



Лоперамид преминава в майчиното мляко. Няма данни по отношение на приложението му при бременни жени и през периода на кърмене.

Неклиничната *in vitro* и *in vivo* оценка на лоперамид не показва значими електрофизиологични ефекти върху сърцето в терапевтично приложимия обхват на концентрации и при значителни, кратни на този обхват, стойности (до 47-кратни). Обаче при свръхвисоки концентрации, свързани с предозиране (вж. точка 4.4), лоперамид има електрофизиологично действие върху сърцето, състоящо се в инхибиране на калиевите (hERG) и натриевите потоци и аритмии.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Желатин

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат (Ph.Eur.)

Царевично нишесте

Талк

Оцветители: черен железен оксид (E 172), жълт железен оксид (E 172), патент синьо (E 131), титанов диоксид (E 171)

Съвет към диабетиците:

1 твърда желатинова капсула съдържа 0,01 въглехидратни единици

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

Да не се прилага след изтичане на датата, означена върху опаковката.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в картонената кутия, за да го предпазите от влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка от PP/Alu или PVC/PVDC/Alu фолио, съдържаща 8 или 10 твърди желатинови капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hexal AG

Industriestrasse 25

D-83607 Holzkirchen

Германия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20010830

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26.07.2001
Дата на последно подновяване: 16.02.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2023

