ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20010965
Разрешение № BG/MA/MP-47992
09-10-2019

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ваконтил 2 mg капсули
Vacontil 2 mg capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 2 mg лоперамид хидрохлорид (*loperamide hydrochloride* Е.Р.).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.
Тъмнозелени/ сиви желатинови капсули размер „4“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Ваконтил се предписва за симптоматичен контрол на остра и хронична диария. При пациенти с илеостомия Ваконтил може да се прилага за намаляване броя на изхожданията и количеството на изпражненията и за втвърдяване на консистенцията им.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и деца над 6-годишна възраст

Остра диария*:* началната доза е 2 капсули (4 mg) при възрастни и 1 капсула (2 mg) при деца; лечението продължава с приемането на 1 капсула (2 mg) след всяко разводнено изпражнение.

Хронична диария*:* началната доза е 2 капсули (4 mg) дневно при възрастни и 1 капсула (2 mg) дневно при деца; тази начална доза може да бъде променена с цел постигане на 1-2 оформени изпражнения на ден, което обикновено се постига с поддържаща доза 1-6 капсули (2-12 mg) дневно.

Максималната доза при остра и хронична диария е 8 капсули (16 mg) дневно при възрастни; при деца дозата трябва да бъде съобразена с телесното тегло (3 капсули/ 20 kg), но не трябва да превишава дозата от 8 капсули на ден.

Ако няма подобрение в рамките на два дни (48 часа) след започване на лечението, приложението на лоперамид трябва да бъде преустановено и трябва да се обмисли допълнително проследяване с цел установяване причината за диарията. Лечението също

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

трябва да бъде обмислено повторно, ако симптомите се променят, или ако повтарящите се епизоди на хронична диария продължат по-дълго от две седмици.

Пациенти в старческа възраст
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане
Въпреки че няма фармакокинетични данни при пациенти с чернодробно увреждане, лоперамид хидрохлорид трябва да се използва с внимание при такива пациенти, поради редуцирания метаболизъм на първо преминаване (вижте точка 4.4).

Начин на приложение
Перорално приложение.
Капсулите трябва да бъдат приемани с течност.

4.3. Противопоказания

Ваконтил е противопоказан при:
- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Деца под 6-годишна възраст.

Ваконтил не трябва да се използва като първоначална терапия при:
- пациенти с остра дизентерия, с кръв в изпражненията и висока температура;
- пациенти с остър улцерозен колит;
- пациенти с бактериален ентероколит, причинен от микроорганизми, включително салмонела, шигела и кампилобактер;
- пациенти с псевдомембранозен колит, асоциран с употреба на широкоспектърни антибиотици.

Лоперамид хидрохлорид не трябва да се използва, когато е необходимо да се избегне потискане на перисталтиката, поради сериозен риск от значими последици, включващи чревна непроходимост, мегаколон и токсичен мегаколон. Приемът на лоперамид трябва да бъде преустановен незабавно, в случай, че се развие констипация, подуване на корема или чревна непроходимост.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението на диария с лоперамид хидрохлорид е само симптоматично. Винаги, когато е възможно да се установи основната етиология, трябва да се предписва специфична и подходяща (по показания) за нея терапия.

При пациентите с диария, особено при деца, може да настъпи водно-електролитен дефицит. В такива случаи прилагането на подходяща водно-електролитна заместителна терапия е най-важната мярка. Лоперамид хидрохлорид не трябва да бъде даван на деца на възраст 2-6 години без лекарско предписание и наблюдение.

При остра диария, ако не се наблюдава клинично подобрение в рамките на 48 часа, прилагането на лоперамид хидрохлорид трябва да бъде прекратено и на пациентите се препоръчва консултация с лекуващия лекар.

При пациенти със СПИН, лекувани от диария с лоперамид хидрохлорид, терапията трябва да се преустанови при най-ранни симптоми на подуване на корема. Съобщават се изолирани случаи на запек с повишен риск от токсичен мегаколон при пациенти, болни от СПИН с инфекциозен колит, причинен от вирусни или бактериални патогени, лекувани с лоперамид хидрохлорид.

Въпреки че няма фармакокинетични данни за пациенти с чернодробно увреждане, лоперамид хидрохлорид трябва да се използва с внимание при такива пациенти, поради редуцирания метаболизъм на първо преминаване. Това лекарство трябва да се прилага внимателно при пациентите с чернодробно увреждане, тъй като то може да предизвика относително предозиране, водещо до токсичност на ЦНС.

Злоупотреба и неправилна употреба, като опиат-заместител са описани при хора с наркотично пристрастяване (вижте точка 4.9).

Има съобщения за сърдечно-съдови събития, включващи удължаване на QT-интервала и QRS-комплекса, *torsades de pointes*, във връзка с предозиране. Някои от случаите са имали летален изход (вижте точка 4.9). Пациентите не трябва да надвишават препоръчителната доза и/или препоръчителната продължителност на лечение.

Предозирането може да демаскира съществуващ синдром на Brugada.

Ваконтил съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Неклинични данни покачват, че лоперамид хидрохлорид представлява P-гликопротеинов субстрат. Едновременното приложение на лоперамид (единична доза от 16 mg) с квинидин или ритонавир, които са P-гликопротеинови инхибитори води до 2-3 кратно повишаване на плазмените нива на лоперамид. Клиничното значение на тези фарамокинетични взаимодействия с P-гликопротеиновите инхибитори, когато лоперамид е приложен в препоръчителните дози (2 mg до 16 mg - максимална дневна доза), не е известно.

Едновременното приложение на лоперамид (4 mg единична доза) и итраконазол, инхибитор на CYP3A4 и P-гликопротеина, води до 3 до 4-кратно увеличение на плазмените концентрации на лоперамид. В същото клинично изпитване гемфиброзил, CYP2C8 инхибитор, повишава лоперамид приблизително 2-кратно. Комбинацията на итраконазол и гемфиброзил вози до 4-кратно увеличение на максималните плазмени нива на лоперамид и до 13-кратно увеличение на общата плазмена експозиция. Тези увеличения не са свързани с ефекти от страна на централната нервна система (ЦНС), измерени чрез психомоторни тестове (т.е. субективна сънливост и Digit Symbol Substitution Test).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Едновременното приложение на лоперамид (16 mg единична доза) и кетоконазол, инхибитор на CYP3A4 и P-гликопротеина, води до 5-кратно увеличение на плазмените концентрации на лоперамид. Това увеличение не е свързано с повишени фармакодинамични ефекти, измерени чрез пупилометрия.

Едновременното лечение с перорален дезмопресин води до 3-кратно увеличение на плазмените концентрации на дезмопресин, дължащи се вероятно на забавения стомашно-чревен мотилитет.

Очаква се, че лекарства с подобни фармакологични свойства може да потенциират ефекта на лоперамид, и че лекарства, които ускоряват стомашно-чревното преминаване, може да намалят ефекта му.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Не се препоръчва приложението на това лекарство по време на бременност. Поради това, бременните или кърмещи жени трябва да се консултират със своя лекар относно подходящото лечение.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

По време на лечението с лопепамид хидрохлорид може да се наблюдават умора, виене на свят или сънливост, наред с другите диарийни симптоми. Поради това е препоръчително повишено внимание при шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В този раздел за представени нежеланите реакции. Нежеланите реакции са нежелани събития, за които се смята, че са свързани с използването на лоперамидов хидрохлорид на база на цялостната оценка на наличната информация за нежеланите събития. В отделни случаи причинно-следствена връзка с лоперамидов хидрохлорид не може да бъде надеждно установена. Освен това, клиничните проучвания се провеждат при различни условия, честотата на наблюдаваните нежелани реакции в клиничните проучвания на едно лекарство не могат да бъдат пряко сравнени с честотата при клинични проучвания на друго лекарство и може да не отразяват честотите, наблюдавани в клиничната практика.

Данни от клинични проучвания

Възрастни и деца на 12 и повече години:

Остра диария
Безопасността на лоперамид хидрохлорид е оценена при 2755 възрастни и деца на 12 и повече години, участвали в 26 контролирани и неконтролирани клинични изпитвания на лоперамид хидрохлорид, прилаган за лечение на остра диария.

Нежеланите реакции, съобщени от ≥1% от пациентите, лекувани с лоперамид хидрохлорид са съобщени в таблица 1.

Таблица 1: Нежелани реакции, съобщени при ≥1% от пациентите, лекувани с лоперамид хидрохлорид, в 26 клинични изпитвания при остра диария.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органна класификация Нежелана лекарствена реакция	**Лоперамид хидрохлорид % (N=2755)**
Нарушение на нервната система Главоболие	 1,2
Стомашно-чревни нарушения Запек Метеоризъм Гадене	 2,7 1,7 1,1

Нежеланите реакции, съобщени от <1% от пациентите, лекувани с лоперамид хидрохлорид са съобщени в таблица 2.

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени при <1% от пациентите, лекувани с лоперамид хидрохлорид, в 26 клинични изпитвания при остра диария.

Системо-органна класификация Нежелана лекарствена реакция
Нарушение на нервната система Замаяност
Стомашно-чревни нарушения Сухота в устата Болка в корема Повръщане Коремен дискомфорт Болка в горната част на корема Подуване на корема
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Обрив

Хронична диария
Безопасността на лоперамид хидрохлорид е оценена при 321 възрастни, участвали в 5 контролирани и неконтролирани клинични изпитвания на лоперамид хидрохлорид, прилаган за лечение на хронична диария. Периодът на лечение е варирал между 1 седмица и 52 месеца.

Таблица 3: Нежелани реакции, съобщени при ≥1% от пациентите, лекувани с лоперамид хидрохлорид, в 5 клинични изпитвания при хронична диария.

Системо-органна класификация Нежелана лекарствена реакция	**Лоперамид хидрохлорид % (N=2755)**
Нарушение на нервната система Замаяност	 1,2
Стомашно-чревни нарушения Запек Метеоризъм	 2,8 2,2

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Гадене	1,2

Таблица 4: Нежелани реакции, съобщени при <1% от пациентите, лекувани с лоперамид хидрохлорид, в 5 клинични изпитвания при хронична диария.

Системо-органна класификация Нежелана лекарствена реакция
Нарушение на нервната система Главоболие
Стомашно-чревни нарушения Болка в корема Сухота в устата Коремен дискомфорт Диспепсия

Педиатрична популация (под 12 години)

Остра диария
Безопасността на лоперамид хидрохлорид е оценена при 607 пациенти на възраст от 10 дни до 13 години, които са участвали в 13 контролирани и неконтролирани клинични изпитвания на лоперамид хидрохлорид, прилаган за лечение на остра диария. Нежеланите реакции, съобщени от ≥1% от пациентите, лекувани с лоперамид хидрохлорид са показани в таблица 5.

Таблица 5: Нежелани реакции, съобщени при ≥1% от пациенти на възраст <12 години, лекувани с лоперамид хидрохлорид, в 13 клинични изпитвания при остра диария.

Системо-органна класификация Нежелана лекарствена реакция	**Лоперамид хидрохлорид** **%** **(N=607)**
Стомашно-чревни нарушения	
Повръщане	1,2

Таблица 6: Нежелани реакции, съобщени при <1% от пациентите, лекувани с лоперамид хидрохлорид, в 13 клинични изпитвания при пациенти ≥ 12 години (N=607).

Системо-органна класификация Нежелана лекарствена реакция
Нарушение на нервната система Безсъние Замаяност Главоболие
Стомашно-чревни нарушения Гадене Болка в корема Запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Обрив

Нежелани лекарствени реакции при постмаркетингови проучвания за лоперамид хидрохлорид

Нежеланите реакции, идентифицирани по време на постмаркетинговия опит с лоперамид хидрохлорид са включени в таблица 7. Честотата в Таблица 7 е представена според следната конвенция: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000) и много редки (< 1/10 000).

Таблица 7: Нежелани реакции, наблюдавани повреме на постмаркетинговия опит с лоперамид хидрохлорид по честота на съобщаване при възрастни и педиатрични пациенти.

Нарушения на имунната система ***Много редки***	Реакция на свръхчувствителност, анафилактична реакция (включително анафилактичен шок) и анафилактоидна реакция
Нарушения на нервната система ***Много редки***	Нарушение на координацията, потиснато ниво на съзнание, хипертония, загуба на съзнание, сънливост, ступор
Нарушения на очите ***Много редки***	Миоза
Стомашно-чревни нарушения ***Много редки***	Илеус (включително паралитичен илеус), мегаколон[a] (включително токсичен мегаколон), глосодиния[b]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан ***Много редки***	Ангиоедем, булозен обрив (включително Синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза и еритема мултиформе), уртикария, сърбеж
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища ***Много редки***	Задържане на урина
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение ***Много редки***	Умора

[a] Вижте точка 4.4

[b] Съобщавани само при таблетки, диспергиращи се в устата

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 националната система за съобщаване:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми
В случай на предозиране (включително и относително предозиране в резултат на чернодробна дисфункция) е възможно да настъпи потискане на функцията на ЦНС (ступор, нарушена координация, сомнолентност, миоза, мускулна хипертония, респираторна депресия), задръжка на урина и илеус. Децата са по-чувствителни към ефектите върху ЦНС от възрастните.

При хора, които са предозирали лоперамид са наблюдавани сърдечно-съдови събития, като удължаване на QT-интервала и QRS-комплекса, *torsades de pointes*, други сериозни вентрикуларни аритмии, спиране на сърдечната дейност и синкоп (вж. точка 4.4). Съобщени са и случаи с летален изход.

Предозирането може да демаскира съществуващ синдром на Brugada.

Лечение
При поява на признаци на предозиране, като антидот може да се приложи налоксон. Тъй като продължителността на действие на лоперамид е по-голяма от тази на налоксон (1-3 часа), може да се приложи повторно лечение с налоксон. Ето защо пациентът следва да бъде под строг контрол най-малко 48 часа за установяване на евентуална депресия на ЦНС.

Тъй като лечението при предозиране непрекъснато се развива е препоръчително да се потърси контакт с Център за контрол/ лечение при отравяне (ако има такъв), за да се даде възможно най-нова препоръка за лечение на предозирането.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипропулсиви; АТС код: A07DA 03
Лоперамид се свързва с опиоидните рецептори в чревната стена. В резултат на това той инхибира отделянето на ацетилхолин и простагландини, като по този начин намалява пропулсивната перисталтика и повишава времето за преминаване през червата. Лоперамид повишава тонуса на аналния сфинктер като така намалява неспособността за задържане и напрежението.

5.2. Фармакокинетични свойства

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Абсорбция
По-голямата част от погълнатия лоперамид се абсорбира от червата, като в резултат на метаболизма при първо преминаване, системната бионаличност е само около 0,3%. Различните фармацевтични форми на лоперамид хидрохлорид (твърди и меки капсули, обвити или необвити таблетки, дъвчащи или диспергиращи се в устата таблетки, перорален разтвор) са биоеквивалентни по отношение на скоростта и степента на абсорбция на лоперамид.

Разпределение
Проучвания при плъхове за разпределението на лоперамид показват висок афинитет към чревната стена с предпочитание към свързване с рецептори на надлъжния мускулен слой. Свързването на лоперамид с плазмените протеини е 95%, предимно с албумин. Предклинични данни показват, че лоперамид е субстрат на Р-гликопротеин.

Метаболизъм
Лоперамид почти напълно се извлича от черния дроб, където главно се метаболизира, конюгира и отделя чрез жлъчката. Оксидативното N-деметилиране е главният метаболитен път за лоперамид и се осъществява основно чрез CYP3A4 и CYP2C8. Поради много високия ефект на първо преминаване, плазмените концентрации на непроменения лекарство остават изключително ниски.

Елиминиране
Времето на полуживот на лоперамид при хора е около 11 часа, в диапазон 9-14 часа. Отделянето на непроменения лоперамид и неговите метаболити се осъществява предимно чрез изпражненията.

Специални популации
Педиатрична популация
Няма проведени фармакокинетични проучвания при педиатрична популация. Очаква се фармакокинетичното поведение на лоперамид и лекарствените взаимодействия с лоперамид да бъдат подобни на тези при възрастни.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсикологичните изследвания на лоперамид с продължителност 12 месеца при кучета и 18 месеца при плъхове не са показали друг токсичен ефект, освен известно понижаване на телесното тегло или повишение на теглото и консумация на храна при дневни дози, по-високи от 5 mg/kg/ден (8 пъти максималното ниво на употреба при хора – МНУХ, 16 mg/ 50 kg дневно) и 40 mg/kg/ден (20 пъти МНУХ), съответно, въз основа на телесната повърхност сравнявана площ/доза (mg/m²). Нивата на нетоксичен ефект (ННТЕ) при тези изследвания са били 0,3 mg/kg/ден (приблизително 0,5 пъти МНУХ) и 2,5 mg/kg/ден (приблизително 1,3 пъти МНУХ), съответно при кучета и плъхове.

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.

Карциногенност и мутагенност
Не е установен карциногенен потенциал. Резултатите от *in vivo* и *in vitro* изследвания показват, че лоперамид не е генотоксичен.

Репродуктивна токсичност
При репродуктивни изследвания, при които плъхове са третирани по време на бременност и/или кърмене, много високи дози лоперамид (40 mg/kg дневно – 20 пъти МНУХ) водят до токсичност на майките, увреден фертилитет и намалена преживяемост на плодовете/ малките плъхчета. По-ниски дози ННТЕ (≥10 mg/kg – 5 пъти МНУХ) не са показали ефект върху здравето на майките и плодовете и не са повлияли пери- и постналното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза
Царевично нишесте
Талк
Магнезиев стеарат
Сънсет жълто (Е 110)
Патент синьо No 1 (Е 131)
Еритрозин (Е 127)
Желатин
Индигокармин (Е 132)
Титанов диоксид (Е 171).

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

5 години

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
Да се съхранява при температура под 25°C, на сухо, защитено от светлина място. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Комбинирани блистери от поливинилхлорид и алуминий.
Налични са картонени кутии с 10 капсули и листовка за пациента.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неприложимо.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20010415

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02 май 2001 г.
Дата на последно подновяване: 03 септември 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2019