

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лопедиум 2 mg твърди капсули
Lopedium 2 mg hard capsules

ИДЕНТИФИКАЦИОНЕН НОМЕР НА ПРОДУКТА	20010830
ИДЕНТИФИКАЦИОНЕН НОМЕР НА ЛЕКАРСТВОТО	BB/МА/МБ-4887
ИДЕНТИФИКАЦИОНЕН НОМЕР НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ	29-11-2019

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

Капсули

Капсулите трябва да се поглъщат с течност.

Остра диария

Началната доза е 2 капсули (4 mg) за възрастни и 1 капсула (2 mg) за деца, последвано от една капсула (2 mg) след всяко последващо изхождане с рядка консистенция.

Хронична диария

Началната доза е 2 капсули (4 mg) за възрастни и 1 капсула (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 1-6 капсули (2 mg – 12 mg) дневно.

Максималната доза за остра и хронична диария е 8 капсули (16 mg) дневно за възрастни.

При деца дозата трябва да се съобрази с телесната маса (3 капсули /20 kg), но не бива да надвишава максимума от 8 капсули дневно.

Твърдите капсули не са подходящи за употреба от деца на възраст от 2 до 5 години.

Деца под 2 години

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

Лица в 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.

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).

Ако в продължение на 48 часа след започване на лечение при остра диария не настъпи клинично подобрене, приемът на Лопедиум трябва да се преустанови.

Лопедиум не трябва да се приема повече от 4 седмици без лекарско предписание.

При диария трябва да се вземат мерки за възстановяване на течностите и електролитите като най-важен лечебен способ, особено при деца.

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.

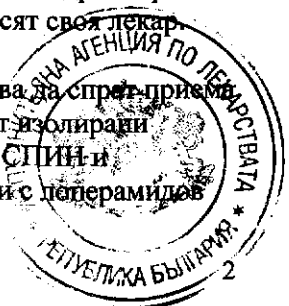
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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.

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 е най-важната мярка. Лоперамидов хидрохлорид не трябва да се дава на деца на възраст между 2 и 6 години без лекарско предписание и наблюдение.

При остра диария, особено придружена с повишена температура и кървави изпражнения или появила се след прием на антибиотици (псевдомембранозен, антибиотик-асоцииран колит), 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.

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. 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.

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. Пациентите не трябва да надвишават препоръчителната доза и/или препоръчителната продължителност на лечение.

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 13-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 символи).

Едновременното приложение на лоперамид (16 mg еднократна доза) и кетоконазол, 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.

Приемането на хинидин, верапамил или кетоконазол едновременно с Лопедиум предизвиква потискане на дишането (респираторна депресия).

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

Приемът на това лекарство през време на бременността не се препоръчва. Жени, които са бременни или кърмят, трябва да се консултират със своя лекар за подходящото лечение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При диарийен синдром, лекуван с лоперамидов хидрохлорид, могат да възникнат умореност, 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). По-долу са представени резултатите от тези проучвания.

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 съобщавани НЛР (с честота $\geq 1\%$) са: метеоризъм (2,8%), запек (2,2%), гадене (1,2%) и замаяност (1,2%).

По-долу са представени нежеланите лекарствени реакции, които са съобщени както при клинични проучвания за лоперамидов хидрохлорид (при остра или при хронична диария, или и 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 ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10000$).

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

Данни за НЛР при употреба на лоперамидов хидрохлорид от постмаркетинговия опит
В процеса на определяне на НЛР от постмаркетинговия опит за лоперамидов хидрохлорид не е правена разлика между хронична и остра диария, както и между възрастни и деца; затова НЛР изброени по-долу представят данните комбинирани за двете показания и за двете групи пациенти. НЛР установени по време на постмаркетинговия период са подредени по-долу по Системо-органи класове:

Нарушения на имунната система

Реакция на свръхчувствителност, анафилактична реакция (включително анафилактичен шок), анафлактоидна реакция



Нарушения на нервната система

Сомнолентност, загуба на съзнание, ступор, понижено ниво на съзнание, хипертония, нарушение на координацията

Нарушения на очите

Миоза

Стомашно-чревни нарушения

Илеус (включително паралитичен илеус), мегаколон (включително токсичен мегаколон), глосодиния

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Булезен обрив (включително синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза и еритема мултиформе), ангиоедем, уртикария, пруритус

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Задържане на урината

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Умора

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

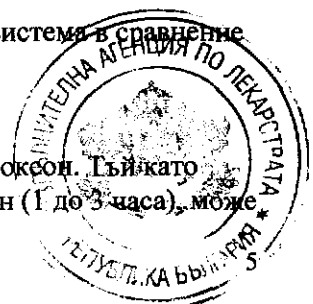
В случай на предозиране (включително относително предозиране поради нарушена чернодробна функция) могат да възникнат: потискане на централната нервна система (ступор, нарушения в координацията, сомнолентност, миоза, мускулна хипертония и потискане на дишането), ретенция на урината и илеус.

При лица, погълнали свръхдоза лоперамид са наблюдавани сърдечни събития, 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.

Деца са по-чувствителни към ефектите от страна на централната нервна система в сравнение с възрастните.

Лечение

Ако възникнат симптоми на предозиране, като антидот може да се даде налоксон. 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 отблизо в продължение на най-малко на 48 часа, за да се установи възможно потискане на централната нервна система.

Ако е наложително, за отстраняване остатъците от активната съставка от стомаха се провежда стомашна промивка.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС: A07DA03

Фармакотерапевтична група: синтетични опиоиди/пиперидинови деривати, антидиарийни

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 фекалиите.

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.

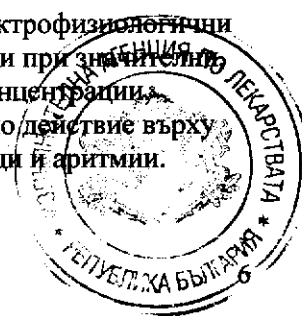
Няма проведени продължителни проучвания на туморогенния потенциал при животни.

Репродуктивна токсичност (тератогенност)

Експериментални проучвания при животни не показват токсикологично значими ефекти върху 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 значително 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 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 разрешение за употреба 26.07.2001

Дата на първо подновяване 13.11.2006

Дата на второ подновяване 16.02.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2019

