

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Stoperan Plus, , 2 mg + 125 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ŁOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 2 mg loperamidu chlorowodorku i symetykon w ilości odpowiadającej 125 mg dimetykonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Biała do prawie białej tabletki o kształcie kapsułki (o rozmiarach około 16,6 x 6,8 mm), z wytłoczonym napisem „LO-SI” po jednej stronie oraz „2” i „125” wytłoczonymi po drugiej stronie po obu stronach rowka dzielącego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tabletki produktu Stoperan Plus są wskazane w leczeniu ostrej biegunki u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat oraz dolegliwości w obrębie brzucha, towarzyszących ostrej biegunce, związanych z nadmiernym gromadzeniem gazów, takich jak wzdęcia, skurcze i oddawanie nadmiernej ilości gazów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

Dorośli w wieku powyżej 18 lat:

Początkowa dawka - 2 tabletki, a następnie 1 tabletki po każdym luźnym stolcu. Nie należy stosować więcej, niż 4 tabletki na dobę. Produktu nie należy stosować dłużej niż przez dwa dni.

Młodzież w wieku od 12 do 18 lat:

Początkowa dawka - 1 tabletki, a następnie 1 tabletki po każdym luźnym stolcu. Nie należy stosować więcej, niż 4 tabletki na dobę. Produktu nie należy stosować dłużej niż przez dwa dni.

Stosowanie u dzieci:

Nie stosować produktu Stoperan Plus u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku:

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u osób w wieku podeszłym.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u osób z zaburzeniami czynności nerek.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

Pomimo braku danych dotyczących farmakokinetyki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w tej grupie pacjentów produkt Stoperan Plus należy stosować ostrożnie ze względu na spowolnienie metabolizmu pierwszego przejścia przez wątrobę (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania:

Tabletki należy przyjmować, popijając płynem.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Stoperan Plus nie należy stosować:

- u dzieci w wieku poniżej 12 lat.
- u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością (uczuleniem) na loperamidu chlorowodorek, symetykon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- 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 rzekomobłoniastym zapaleniem jelit, związanym z podawaniem antybiotyków o szerokim zakresie działania;
- u pacjentów z bakteryjnym zapaleniem jelita cienkiego i okrężnicy spowodowanym chorobotwórczymi bakteriami z rodzaju *Salmonella*, *Shigella* i *Campylobacter*.

Produktu Stoperan Plus nie wolno stosować w przypadkach, w których należy unikać zwolnienia perystaltyki jelit, z powodu możliwego ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań, w tym niedrożności jelit, rozszerzenia okrężnicy i toksycznego rozszerzenia okrężnicy. Leczenie produktem Stoperan Plus należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia zaparcia, wzdęcia brzucha lub niedrożności jelit.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie biegunki produktem zawierającym loperamid i symetykon jest leczeniem wyłącznie objawowym. W każdym przypadku, w którym możliwe jest ustalenie etiologii, gdy jest to uzasadnione (lub wskazane), należy zastosować leczenie przyczynowe. U pacjentów z (ciężką) biegunką może wystąpić odwodnienie i nadmierna utrata elektrolitów. W tych przypadkach postępowaniem z wyboru jest uzupełnianie odpowiednich płynów i elektrolitów.

Jeżeli w ciągu 48 godzin po podaniu produktu nie obserwuje się poprawy stanu klinicznego pacjenta, podawanie produktu Stoperan Plus należy przerwać i pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

U pacjentów z AIDS, leczonych produktem Stoperan Plus z powodu biegunki, należy przerwać podawanie produktu w razie pojawienia się najwcześniejszych objawów wzdęcia brzucha. Istnieją pojedyncze doniesienia o przypadkach wystąpienia toksycznego rozszerzenia okrężnicy u pacjentów z AIDS i jednoczesnym zakaźnym zapaleniem okrężnicy wywołanym zarówno przez wirusy, jak i bakterie, leczonych loperamidem chlorowodorkiem.

Pomimo braku danych dotyczących farmakokinetyki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tej grupie pacjentów produkt Stoperan Plus należy stosować z ostrożnością, z powodu zmniejszenia metabolizmu związanego z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby produkt należy stosować z ostrożnością, ponieważ w wyniku przedawkowania względnego mogą wystąpić u nich objawy toksyczności ze strony ośrodkowego układu nerwowego. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby produkt Stoperan Plus należy stosować pod nadzorem medycznym.

W związku z przedawkowaniem zgłaszano przypadki wystąpienia zdarzeń kardiologicznych, w tym wydłużenia odstępu QT i zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*. W niektórych przypadkach

nastąpił zgon (patrz punkt 4.9). Nie należy przekraczać zalecanej dawki i (lub) zalecanego czasu trwania leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane niekliniczne wskazują, że loperamid jest substratem P-glikoproteiny. Jednoczesne podawanie loperamidu (16 mg w pojedynczej dawce) 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 maksymalnie mg na dobę), nie jest znane. Jednoczesne podanie loperamidu (dawka pojedyncza 4 mg) oraz itrakonazolu, inhibitora cytochromu CYP3A4 i glikoproteiny P powodowało trzy- lub czterokrotne zwiększenie 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 szczytowego stężenia loperamidu i trzynastokrotne zwiększenie całkowitej ekspozycji osocza. Wzrostom podanych wartości nie towarzyszyły objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), co sprawdzono z zastosowaniem testów psychomotorycznych (tj. subiektywna ocena senności oraz test zastępowania cyfr symbolami).

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

Leczenie skojarzone z desmopresyną podawaną doustnie powodowało trzykrotne zwiększenie stężenia desmopresyny w osoczu, prawdopodobnie w związku z mniejszą ruchliwością w przewodzie pokarmowym.

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

Ponieważ symetykon nie wchłania się z przewodu pokarmowego, nie przewiduje się żadnych istotnych interakcji symetykonu z innymi produktami leczniczymi.

Populacja pediatryczna

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania w przypadku ciąży u ludzi nie zostało ustalone, chociaż badania na zwierzętach nie wskazują, że loperamid lub symetykon wykazuje działanie teratogenne lub embriotoksyczne. Stoperan Plus nie powinien być stosowany w czasie ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze, chyba że jest to uzasadnione klinicznie.

Karmienie piersią

Małe ilości loperamidu mogą pojawiać się w mleku kobiecym. Dlatego Stoperan Plus nie jest zalecany podczas karmienia piersią.

Płodność

Wpływ na płodność u ludzi nie został oceniony.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Stoperan Plus nie wpływa lub wpływa w znikomym stopniu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

W przebiegu objawów biegunkowych leczonych loperamidem chlorowodorkiem mogą wystąpić: zmęczenie, zawroty głowy i senność (patrz punkt 4.8). Dlatego zaleca się zachować ostrożność podczas prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania loperamidu – symetykonu oceniono u 2040 pacjentów, którzy uczestniczyli w pięciu badaniach klinicznych. Wszystkie badania przeprowadzono z zastosowaniem loperamidu – symetykonu w tabletkach do żucia u pacjentów z ostrą biegunką i dolegliwościami związanymi z nagromadzeniem gazu. W czterech badaniach porównywano loperamid – symetykon z loperamidem, symetykonem i placebo, a w jednym badaniu porównywano dwie formy loperamidu – symetykonu z placebo.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1\%$ przypadków) w badaniach klinicznych były zaburzenia smaku (2,6 %) oraz nudności (1,6%).

Bezpieczeństwo loperamidu HCl oceniono u 2755 pacjentów w wieku ≥ 12 lat, uczestniczących w 26 kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych loperamidu HCl stosowanego w leczeniu ostrej biegunki. Najczęstsze działania niepożądane ($> 1\%$) zgłoszone w tych badaniach klinicznych to zaparcia (2,7%), wzdęcia (1,7%), ból głowy (1,2%) i nudności (1,1%).

Bezpieczeństwo loperamidu HCl oceniono również u 321 pacjentów, uczestniczących w 5 kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych loperamidu HCl stosowanego w leczeniu przewlekłej biegunki. Najczęstsze działania niepożądane ($> 1\%$) zgłoszone w tych badaniach klinicznych to wzdęcia (2,8%), zaparcia (2,2%), zawroty głowy (1,2%) i nudności (1,2%).

Populacja pediatryczna

Bezpieczeństwo loperamidu HCl oceniono u 607 pacjentów w wieku od 10 dni do 13 lat, którzy uczestniczyli w 13 kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych loperamidu HCl stosowanych w leczeniu ostrej biegunki. Jedynym ADR zgłoszonym dla $\geq 1\%$ pacjentów leczonych loperamidem HCl były wymioty.

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane, które zostały zgłoszone przy użyciu loperamid-simetikonu zarówno w badaniu klinicznym, jak i po wprowadzeniu do obrotu. Przedstawiono również dodatkowe działania niepożądane zgłaszane przy użyciu loperamidu HCl (jednego ze składników loperamidu-simeteconu).

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych oparte na danych z badań klinicznych dotyczących loperamidu-simetikonu i loperamidu HCL zostały przedstawiona zgodnie z następującym schematem:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działania		
	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości ^a , Reakcja anafilaktyczna (w tym: Wstrząs anafilaktyczny) ^a , Reakcja anafilaktoidalna
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ^b Zaburzenia smaku	Senność ^a Zawroty głowy ^c	Utrata świadomości ^a Obniżony poziom świadomości ^a Ośpienie ^a Hipertonia ^a Niewłaściwa koordynacja ^a

Zaburzenia oka			Zwężenie źrenicy ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Ból brzucha, Dolegliwości w obrębie brzucha ^b , Ból w nadbrzuszu ^b , Wymioty, Zaparcie, Powiększenie obwodu brzucha ^c , Niestrawność ^c , Wzdęcia	Niedrożność okrężnicy ^a (w tym niedrożność jelita porażenna), Rozszerzenie okrężnicy ^a (w tym toksyczne rozszerzenie okrężnicy ^d)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Wysypka pęcherzowa (w tym zespół Stevensa-Johnsona ^a , toksyczna nekroliza naskórka ^a oraz rumień wielopostaciowy ^a), Obrzęk naczyń ruchomych ^a , Pokrzywka ^a , Świąd ^a
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu ^a
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Oslabienie	Zmęczenie ^a

a Niniejszy termin uwzględniono na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu loperamidu HCl. Kategorię częstości występowania przypisano na podstawie badań klinicznych z zastosowaniem loperamidu HCl (N=3683).

b Niniejszy termin uwzględniono na podstawie niepożądanych reakcji na lek zgłaszanych w badaniach klinicznych z zastosowaniem loperamidu HCl. Kategorię częstości występowania 5 przypisano na podstawie badań klinicznych z zastosowaniem loperamidu HCl w leczeniu ostrej biegunki (N=2755).

c Niniejszy termin uwzględniono na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu loperamidu HCl-symetykonu. Zawroty głowy i powiększenie obwodu brzucha obserwowano również w badaniach klinicznych z zastosowaniem loperamidu HCl.

d Patrz punkt 4.4 - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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, zaburzenia koordynacji ruchów, senność, zwężenie źrenic, nadmierne napięcie mięśniowe i depresja oddechowa), suchość w jamie ustnej, dolegliwości w obrębie brzucha, nudności i wymioty, zaparcie, zatrzymanie moczu i niedrożność porażenna jelit. Dzieci mogą być bardziej niż dorośli wrażliwe na toksyczne działanie leku na ośrodkowy układ nerwowy.

U osób, które przedawkowały chlorowodurek loperamidu, obserwowano zdarzenia kardiologiczne, takie jak: wydłużenie odstępu QT, zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*, inne ciężkie arytmie komorowe, zatrzymanie akcji serca i omdlenie (patrz punkt 4.4). Notowano także przypadki zgonów.

Leczenie

W przypadku wystąpienia objawów przedawkowania jako antidotum można podać nalokson. Ze względu na to, że czas działania loperamidu jest dłuższy niż naloksonu (od 1 do 3 godzin) może być wskazane powtórne podanie naloksonu. Dlatego pacjent powinien pozostać pod ścisłą kontrolą lekarza przez okres co najmniej 48 godzin w celu wykrycia ewentualnych objawów zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki hamujące perystaltykę jelit, kod ATC: A07DA53.

Loperamid wiąże się z receptorami opioidowymi w ścianie jelit. Zmniejsza perystaltykę propulsywną, wydłuża okres pasażu przez jelita i zwiększa wchłanianie wody i elektrolitów. Loperamid nie ma wpływu na fizjologiczną florę jelitową. Loperamid zwiększa napięcie mięśnia zwieracza odbytu. Produkt Stoperan Plus nie ma działania ośrodkowego.

Symetykon jest substancją powierzchniowo czynną o właściwościach przeciwpieniących, która łagodzi objawy związane z biegunką, szczególnie takie jak wzdęcia z oddawaniem wiatrów, pobolewania i skurcze brzucha.

Symetykon jest ciekłym dimetikonem aktywowanym drobnoziarnistym dwutlenkiem krzemu, aby poprawić właściwości przeciwpieniące krzemu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Większość przyjętego loperamidu jest wchłaniana z jelita, jednakże w następstwie znacznego metabolizmu pierwszego przejścia przez wątrobę, ogólnoustrojowa dostępność biologiczna wynosi tylko około 0,3%. Symetykon nie jest wchłaniany

Dystrybucja: Badania dystrybucji u szczurów wykazują duże powinowactwo loperamidu do ściany jelita, głównie ze względu na wiązanie się z receptorami warstwy mięśni podłużnych. Wiązanie loperamidu z białkami osocza, głównie z albuminami, wynosi 95%. Dane niekliniczne wskazują, że loperamid jest substratem P-glikoproteiny

Metabolizm: Loperamid jest prawie całkowicie wychwytywany przez wątrobę, gdzie jest metabolizowany, sprzęgany i wydalany z żółcią. Eliminacja zachodzi głównie na drodze oksydacyjnej N-demetylacji, która jest najważniejszym szlakiem metabolicznym loperamidu i zachodzi z udziałem cytochromów CYP3A4 i CYP2C8. W następstwie bardzo silnego efektu, tzw. pierwszego przejścia przez wątrobę, stężenia leku w postaci niezmienionej w osoczu krwi są bardzo małe.

Wydalanie: Okres półtrwania loperamidu u człowieka wynosi od 9 do 14 godzin, średnio około 11 godzin. Loperamid w postaci niezmienionej i jego metabolity wydalone są głównie z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania dotyczące ostrej i przewlekłej toksyczności loperamidu nie wykazały szczególnego toksycznego wpływu. W badaniach rozmnażania przeprowadzonych na szczurach bardzo duże dawki loperamidu (40 mg/kg/dobę – 20 razy większe niż maksymalna dawka stosowana u człowieka, w oparciu o powierzchnię ciała) 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.

Symetykon należy do grupy liniowych polidimetylosiloksanów. Substancja, która była w powszechnym użyciu ogólnym i medycznym od wielu lat, jest uważana za nieaktywną biologicznie i nie wykazuje właściwości toksycznych. Nie przeprowadzono szczegółowych badań na temat działania toksycznego symetykonu na zwierzętach.

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 (hERG) i sodowych oraz powodowaniu arytmii.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Hypromeloza
Powidon K 30
Wapnia fosforan
Mannitol
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry typu „push –through” składające się z przezroczystej błony PVC/ACLAR, uszczelnienia termoplastycznego i folii aluminiowej.
lub

Blistry typu „push –through” składające się z przezroczystej błony PVC/PVdC, uszczelnienia termoplastycznego i folii aluminiowej.

Wielkość opakowań: pudełka tekturowe z nadrukiem, zawierające 6, 8, 10, 12, 15, 16, 18, 20 i 30 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

US Pharmacia Sp. z o.o., ul. Ziębicka 40, 50-507 Wrocław

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21502

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 01.10.2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

28.07.2018