CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imodium Instant, 2 mg, tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 2 mg loperamidu chlorowodorku.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 0,750 mg aspartamu oraz kompozycję smakowo-zapachową miętową ze śladowymi ilościami siarczynów, alkoholu benzylowego i maltodekstryną (zawierającą glukozę) w ilości mniejszej niż 0,24 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Imodium Instant jest wskazany w:
- objawowym leczeniu ostrej i przewlekłej biegunki,
- objawowym leczeniu ostrych epizodów biegunki związanej z zespołem jelita drażliwego u osób dorosłych (od 18 roku życia) po uprzednim zdiagnozowaniu tej choroby przez lekarza.

U pacjentów z wytworzoną przetoką jelita krętego produkt Imodium Instant może być stosowany w celu zmniejszenia liczby i objętości stolców oraz zwiększenia ich konsystencji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

<u>Objawowe leczenie ostrej i przewlekłej biegunki</u>
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.).

Leczenie objawowe ostrych epizodów biegunki związanej z zespołem jelita drażliwego (patrz też punkt 4.4)
Dorośli od 18 roku życia
Początkowa dawka - 2 tabletki (4 mg) na dobę, a następnie 1 tabletka (2 mg) po każdym kolejnym luźnym stolcu lub według dawkowania uprzednio zaleconego przez lekarza.
Dawka maksymalna w biegunce związanej z zespołem jelita drażliwego - 6 tabletek (12 mg) 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 Imodium Instant należy stosować ostrożnie z powodu zmniejszenia metabolizmu związanego z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania
Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej Imodium Instant należy położyć na języku, poczekać aż się rozpuści i połknąć ze śliną. Nie jest potrzebny płyn do popicia.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Produktu Imodium Instant 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 Imodium Instant 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 Imodium Instant należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia zaparcia, wzdęcia brzucha lub niedrożności jelit.

Leczenie biegunki produktem Imodium Instant 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, szczególnie u dzieci, 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 leczniczego w ostrej biegunce nie obserwuje się poprawy stanu klinicznego pacjenta, podawanie produktu Imodium Instant należy przerwać i pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

Jeśli pacjent przyjmuje Imodium Instant w leczeniu objawowym ostrych epizodów biegunki towarzyszącej zespołowi jelita drażliwego, następujące ostrzeżenia oraz środki ostrożności powinny być wzięte pod uwagę:
- pacjent powinien przyjmować Imodium Instant w tym wskazaniu tylko wtedy, gdy zespół jelita wrażliwego został wcześniej u niego zdiagnozowany przez lekarza,
- jeśli pacjent ma 40 lat lub więcej i minęło trochę czasu od ostatniego epizodu objawów zespołu jelita drażliwego, lub jeśli tym razem objawy różnią się od tych występujących poprzednio, pacjent przed zastosowaniem Imodium Instant powinien skontaktować się z lekarzem,
- pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem Imodium Instant, jeżeli występują u niego ciężkie zaparcia lub nastąpił spadek masy ciała,
- pacjent powinien skonsultować się ponownie z lekarzem, jeżeli objawy związane z zespołem jelita drażliwego nasilą się lub jeśli wystąpią nowe objawy, lub gdy nawracające napady biegunki będą trwać dłużej niż dwa tygodnie.

U pacjentów z AIDS, leczonych produktem Imodium Instant 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 leczonych loperamidu chlorowodorkiem pacjentów z AIDS i jednoczesnym zakaźnym zapaleniem okrężnicy wywołanym zarówno przez wirusy, jak i bakterie.

Pomimo braku danych dotyczących farmakokinetyki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tej grupie pacjentów produkt Imodium Instant 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.

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

U osób uzależnionych od opioidów odnotowano przypadki nadużywania i stosowania loperamidu niezgodnie ze wskazaniami, jako środka zastępującego substancje o działaniu opioidalnym, patrz punkt 4.9.
W związku z przedawkowaniem zgłaszano przypadki wystąpienia zdarzeń kardiologicznych, w tym wydłużenia odstępu QT i czasu trwania zespołu QRS oraz 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.
W przypadku przedawkowania zgłaszano również przypadki ujawnienia się zespołu Brugadów (patrz punkt 4.9).

Produkt leczniczy Imodium Instant zawiera 0,75 mg aspartamu w każdej tabletce.
Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

Ponadto zawarte w kompozycji smakowo-zapachowej miętowej śladowe ilości siarczynów mogą spowodować reakcje alergiczne, najczęściej są to objawy astmy u pacjentów chorujących na astmę. Wystąpić mogą także objawy alergicznego nieżytu nosa, pokrzywka i anafilaksja.

Produkt leczniczy zawiera glukozę będącą składnikiem maltodekstryny znajdującej się w kompozycji

smakowo-zapachowej miętowej.
Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera 0,00066 mg alkoholu benzylowego w każdej tabletce.
Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.
Pacjenci z chorobami wątroby lub nerek powinni skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku, gdyż duża ilość alkoholu benzylowego może gromadzić się w ich organizmie i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".

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 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 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 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 w przewodzie pokarmowym.

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 loperamidu chlorowodorek wykazywał działanie teratogenne lub embriotoksyczne, należy dokładnie rozważyć przewidywane korzyści terapeutyczne względem potencjalnego ryzyka związanego z podaniem produktu Imodium Instant kobietom w ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze. Nie zaleca się stosowania produktu Imodium Instant przez kobiety ciężarne.

Karmienie piersią

Małe ilości loperamidu mogą pojawić się w mleku kobiecym. Dlatego też nie zaleca się podawania produktu Imodium Instant w okresie karmienia piersią.

Płodność
Brak danych na temat wpływu produktu Imodium Instant na płodność.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią powinny zatem skonsultować się z lekarzem w celu ustalenia odpowiedniego leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza
Bezpieczeństwo loperamidu HCl oceniono u 3076 pacjentów w wieku 12 lat i starszych, którzy uczestniczyli w 31 badaniach klinicznych z grupą kontrolną i zastosowaniem loperamidu HCl 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 (2,8%), zatwardzenie (2,2%), nudności (1,2%) i zawroty głowy (1,2%).

Niepożądane reakcje na lek zgłaszane u ≥1% pacjentów leczonych loperamidem HCl 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)
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

	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

Senność[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, toksyczne martwicze oddzielanie się 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 leku			
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 roku życia (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 roku życia. Ogólnie działania niepożądane występujące u tej grupy osób były podobne do działań niepożądanych opisywanych w przypadku dorosłych i młodzieży powyżej 12 roku życia.

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 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 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 chlorowodorek loperamidu, w tym takich, które celowo przyjmowały za wysokie dawki loperamidu niż zalecane (zgłoszono dawki od 40 mg do 792 mg na dzień), obserwowano zdarzenia kardiologiczne, takie jak: wydłużenie odstępu QT i czasu trwania zespołu QRS, zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*, inne ciężkie arytmie komorowe, zatrzymanie akcji serca i omdlenie (patrz punkt 4.4). Notowano także przypadki zgonów. Nadużywanie, niewłaściwe stosowanie i (lub) przedawkowanie spowodowane przyjęciem za wysokich dawek loperamidu może ujawnić zespół Brugadów.

Po zaprzestaniu stosowania u osób nadużywających, zażywających w niewłaściwy sposób lub celowo zażywających zbyt duże dawki loperamidu obserwowano przypadki zespołu odstawienia.

Leczenie
W przypadkach przedawkowania produktu Imodium Instant, należy przeprowadzić badanie kontrolne EKG w celu sprawdzenia prawidłowości wydłużonego odstępu QT na elektrokardiogramie.

W przypadku wystąpienia objawów przedawkowania związanych z ośrodkowym układem nerwowym jako antidotum można podać nalokson. Ponieważ czas działania produktu Imodium Instant 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 ewentualnych objawów zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki hamujące perystaltykę jelit, kod ATC: A07DA03.

Loperamid wiąże się z receptorami opioidowymi w ścianie 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.

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym w grupie 56 pacjentów z ostrą biegunką podawano loperamid. Działanie przeciwbiegunkowe loperamidu zaobserwowano w ciągu jednej godziny po podaniu pojedynczej dawki 4 mg (2 tabletki).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Imodium Instant jest biorównoważny z Imodium w kapsułkach.
Loperamid łatwo wchłania się z jelita, lecz jest prawie całkowicie wychwytywany przez wątrobę, gdzie jest metabolizowany, sprzęgany i wydalany z żółcią.
Okres półtrwania loperamidu u człowieka wynosi od 9 do 14 godzin, średnio około 11 godzin. Badania dystrybucji u szczurów wykazują duże powinowactwo loperamidu do ściany jelita, głównie ze względu na wiązanie się z receptorami warstwy mięśni podłużnych. Loperamid wiąże się z białkami osocza w 95%, głównie z albuminami. 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 lub zwiększenia masy ciała i spożycia pokarmu, podczas stosowania dawek dobowych odpowiednio: do 5 mg/kg/dobę (8 razy większych niż maksymalna dawka stosowana u człowieka - ang. *The Maximum Human Use Level* (MHUL, 16 mg/50 kg/ dobę)) i 40 mg/kg/dobę (20 razy większych niż maksymalna dawka stosowana u człowieka), na podstawie porównania dawek do powierzchni ciała (mg/m²). W badaniach tych maksymalne dawki, po których nie obserwowano żadnych działań niepożądanych (ang. *The No Observed Adverse Effect Levels, NOAEL*), wynosiły 0,3 mg/kg/dobę (ok. 0,5 razy większa niż maksymalna dawka stosowana u człowieka) i 2,5 mg/kg/dobę (ok. 1,3 razy większa niż maksymalna dawka stosowana u człowieka) odpowiednio u psów i szczurów. Wyniki badań przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* wykazały, że loperamid nie ma działania genotoksycznego. Nie zaobserwowano działania rakotwórczego loperamidu. W badaniach wpływu na reprodukcję przeprowadzonych na szczurach bardzo duże dawki loperamidu (40 mg/kg/dobę - 20 razy większe niż maksymalna dawka stosowana u człowieka) zaburzały płodność i zmniejszały przeżycie płodu w związku z działaniem toksycznym na organizm matki. Mniejsze dawki NOAEL (≥10 mg/kg - ok. 5 razy większe niż maksymalna dawka stosowana u człowieka) nie miały wpływu na zdrowie matki i płodu oraz nie zaburzały rozwoju około- i pourodzeniowego.

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

Żelatyna
Mannitol
Aspartam
Kompozycja smakowo-zapachowa miętowa 051296 TP0551 MINT (zawiera siarczyny, glukozę, alkohol benzylowy oraz glikol propylenowy (E1520), salicylan benzylu)
Sodu wodorowęglan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/OPA/Al/OPA/PVC w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 6 lub 12 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

McNeil Healthcare (Ireland) Limited
Office 5, 6 & 7, Block 5
High Street, Tallaght
Dublin 24, D24 YK8N
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9091

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 marca 2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 października 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Kwiecień 2024