

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Loperamide Grindeks 2 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 2 mg loperamid-hydrochloridu.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tvrdá tobolka obsahuje 95 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tvrdé želatinové tobolky velikosti 3 (přibližně 16 mm x 6 mm) s růžovým tělem a tmavě zeleným víčkem, obsah – bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

K symptomatické léčbě akutního průjmu u dospělých a dospívajících starších 12 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Počáteční dávkou jsou 2 tobolky (4 mg) následované 1 tobolkou (2 mg) po každé další řídké stolici. Celková denní dávka nemá překročit 6 tobolek (12 mg).

Dospívající starší 12 let

Počáteční dávkou jsou 2 tobolky (4 mg) následované 1 tobolkou (2 mg) po každé další řídké stolici. Celková denní dávka nemá překročit 4 tobolky (8 mg).

Děti ve věku do 12 let

O použití u dětí mladších 12 let jsou k dispozici omezené údaje (viz bod 4.8).

Pro děti ve věku 2-12 let jsou vhodnější jiné léčivé přípravky s loperamidem v jiné lékové formě (např. perorální roztok) a s nižší silou. Použití u dětí ve věku 2-12 let není možné bez lékařského předpisu. Děti do 2 let viz bod 4.3.

Maximální délka léčby je 48 hodin.

Starší pacienti

U starších pacientů není třeba upravovat dávkování.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování.

Porucha funkce jater

Ačkoli u pacientů s poruchou funkce jater nejsou farmakokinetické údaje k dispozici, je zapotřebí, aby tito pacienti užívali loperamid-hydrochlorid s opatrností vzhledem ke sníženému metabolismu prvního průchodu játry (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání.

Tobolky přípravku Loperamide Grindeks se polykají v celku a zapíjejí se trochou tekutiny. Tobolky se kvůli jejich hořké chuti nemají kousat. Tobolky lze užívat kdykoli během dne s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Loperamid-hydrochlorid se nesmí používat u dětí mladších 2 let.
- Loperamid-hydrochlorid se nesmí používat jako primární léčba:
 - u pacientů s akutní dyzenterii charakterizovanou vysokou horečkou a přítomností krve ve stolici;
 - u pacientů s akutní ulcerózní kolitidou;
 - u pacientů s pseudomembranózní kolitidou související s užíváním širokospektrých antibiotik;
 - u pacientů s bakteriální enterokolitidou vyvolanou invazivními organismy jako *Salmonella*, *Shigella* a *Campylobacter*.

Loperamid-hydrochlorid se nesmí používat v situacích, kdy inhibice peristaltiky může být riziková (např. ileus, subileus, megakolon, toxické megakolon). Loperamid-hydrochlorid je třeba okamžitě vysadit, jakmile se objeví zácpa, abdominální distenze nebo ileus.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienty je třeba upozornit, aby se okamžitě poradili s lékařem v případě formované a neobvykle tvrdé stolice nebo v případě, kdy během léčby tímto přípravkem přestanou cítit pohyby střev.

Léčba nenahrazuje antibakteriální léčbu u infekčních průjmů.

Pacienty je třeba upozornit, aby přerušili léčbu a vyhledali lékaře, pokud v případě akutního průjmu nedojde do 48 hodin ke klinickému zlepšení.

Léčba průjmu loperamid-hydrochloridem je pouze symptomatická. Kdykoli lze určit etiologii, má být v případě potřeby zahájena kauzální léčba. U akutního průjmu je prioritou prevence nebo zvrácení deplece tekutin a elektrolytů. V případě dehydratace je pak nejdůležitějším opatřením podání vhodné substituční terapie zaměřené na doplnění tekutin a elektrolytů. To je zvláště důležité u malých dětí a oslabených a starších pacientů s akutním průjmem. V případě dehydratace může mít pacient závrat' a začít zvracet. Projevem dehydratace může také být sucho v ústech.

U pacientů s AIDS, u nichž je průjem léčen tímto přípravkem, má být léčba ukončena při prvních příznacích abdominální distenze. U pacientů s AIDS a infekční kolitidou způsobenou jak virovými, tak bakteriálními patogeny, kteří byli léčeni loperamid-hydrochloridem, byl hlášen toxický megakolon.

Třebaže u pacientů s poruchou funkce jater nejsou farmakokinetické údaje k dispozici, je zapotřebí, aby tito pacienti užívali loperamid-hydrochlorid s opatrností vzhledem ke sníženému metabolismu prvního průchodu játry. Tento léčivý přípravek musí pacienti s poruchou funkce jater užívat se zvýšenou opatrností, protože relativní předávkování může vést k intoxikaci CNS.

V souvislosti s předávkováním byly hlášeny srdeční příhody včetně prodloužení QT intervalu a QRS komplexu a *torsade de pointes*. Některé případy měly fatální následky (viz bod 4.9). Předávkování

může odhalit přítomnost Brugada syndromu. Pacienti nemají překročit doporučenou dávku a/nebo doporučenou délku léčby.

Pomocné látky

Pacienti mají být poučeni, že jedna tobolka přípravku Loperamide Grindeks obsahuje 95 mg laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Neklinická data ukázala, že loperamid je substrát P-glykoproteinu. Souběžné podávání loperamidu (v jednotlivé dávce 16 mg) s chinidinem nebo ritonavirem, (inhibitory P-glykoproteinu) vedlo ke 2násobnému až 3násobnému zvýšení plazmatických hladin loperamidu. Klinický význam této farmakokinetické interakce s inhibitory P-glykoproteinu při doporučeném dávkování loperamidu (2 až 16 mg denně) není znám.

Souběžné použití loperamidu (jednotlivá dávka 4 mg) a itraconazolu, inhibitoru CYP3A4 a P-glykoproteinu, způsobilo 3 až 4násobné zvýšení plazmatických hladin loperamidu. Ve stejné studii zvýšil inhibitor CYP2C8 gemfibrozil plazmatické hladiny loperamidu přibližně 2násobně. Kombinace itraconazolu a gemfibrozilu způsobila 4násobné zvýšení maximálních plazmatických hladin loperamidu a 13násobné zvýšení celkové plazmatické expozice. Tato zvýšení nesouvisela s účinkem na centrální nervový systém (CNS), měřeno psychomotorickými testy (např. testem subjektivní ospalosti a testem Digit Symbol Substitution Test).

Souběžné užívání loperamidu (jednotlivá dávka 16 mg) a ketokonazolu, inhibitoru CYP3A4 a P-glykoproteinu, způsobilo 5násobné zvýšení plazmatických hladin loperamidu. Toto zvýšení nesouviselo se zvýšeným farmakodynamickým účinkem měřeným pupilometrií.

Souběžná léčba perorálním desmopresinem způsobila 3násobné zvýšení plazmatických hladin desmopresinu, pravděpodobně díky snížené gastrointestinální motilitě.

Lze očekávat, že léky s podobnými farmakologickými vlastnostmi mohou zvyšovat účinek loperamid-hydrochloridu, a že léky, které zrychlují gastrointestinální pasáž, mohou jeho účinek snižovat.

Loperamid může interagovat se sachinavirem, třezalkou tečkovanou a kozlíkem lékařským.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje týkající se použití loperamid-hydrochloridu u těhotných žen jsou omezené. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Preventivně je vhodnější vyhnout se používání loperamid-hydrochloridu během těhotenství, zejména v prvním trimestru.

Kojení

Malá množství loperamidu se mohou vyloučit do lidského mateřského mléka. Proto se užívání tohoto léku v období kojení nedoporučuje.

Ženy, které jsou těhotné nebo kojí, se mají o užívání tohoto přípravku poradit se svým lékařem.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích loperamid-hydrochloridu na fertilitu u člověka. Výsledky studií na zvířatech nenaznačují žádný účinek loperamid-hydrochloridu na fertilitu při podávání v terapeutických dávkách.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Loperamide Grindeks má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při léčbě průjmu loperamid-hydrochloridem se mohou objevit únava, závrať nebo ospalost, proto se při řízení vozidel nebo provádění potenciálně nebezpečných prací doporučuje zvýšená opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Dospělí a dospívající ≥ 12 let

Bezpečnost loperamid-hydrochloridu byla hodnocena u celkem 3076 dospělých a dospívajících ve věku od 12 let, kteří se účastnili 31 kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studií léčby průjmu. Z toho bylo 2755 pacientů ve 26 studiích léčeno s akutním průjmem a 321 pacientů v 5 studiích s chronickým průjmem.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (incidence ≥ 1 %) v klinických studiích s loperamid-hydrochloridem u akutního průjmu byly: zácpa (2,7 %), plynatost (1,7 %) bolest hlavy (1,2 %) a nauzea (1,1 %). V klinických studiích u chronického průjmu byly nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (incidence ≥ 1 %): plynatost (2,8 %), zácpa (2,2 %), nauzea (1,2 %) a závrať (1,2 %).

Četnosti výskytu jsou řazeny dle této konvenční klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Frekvence nežádoucích účinků hlášených při užívání loperamid-hydrochloridu v klinických studiích u dospělých a dospívajících od 12 let nebo po uvedení na trh

Třída orgánových systémů	Indikace	
	Akutní průjem (n=2755)	Hlášení po uvedení na trh
Poruchy imunitního systému		
Hypersenzitivní reakce*		Vzácné
Anafylaktická reakce (včetně anafylaktického šoku)*		Vzácné
Anafylaktoidní reakce*		Vzácné
Poruchy nervového systému		
Bolest hlavy	Časté	
Závrať	Méně časté	
Somnolence*		Méně časté
Ztráta vědomí*		Vzácné
Stupor*		Vzácné
Snížená úroveň vědomí*		Vzácné
Hypertonie*		Vzácné
Poruchy koordinace*		Vzácné
Poruchy oka		
Mióza*		Vzácné
Gastrointestinální poruchy		
Akutní pankreatitida		Není známo
Zácpa, nauzea, flatulence	Časté	
Abdominální bolest, abdominální diskomfort, sucho v ústech	Méně časté	

Třída orgánových systémů	Indikace	
	Akutní průjem (n=2755)	Hlášení po uvedení na trh
Bolest v epigastriu, zvracení	Méně časté	
Abdominální distenze	Vzácné	
Ileus* (včetně paralytického ilea)		Vzácné
Megakolon* (včetně toxického megakolon)		Vzácné
Glosodynie*		Vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Vyrážka	Méně časté	
Bulózní erupce* (včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a erythema multiforme)		Vzácné
Angioedém*		Vzácné
Kopřivka*		Vzácné
Pruritus*		Vzácné
Poruchy ledvin a močových cest		
Retence moči*		Vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Únava*		Vzácné

* Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny po uvedení na trh. Protože postmarketingová hlášení nerozlišovala mezi akutní a chronickou indikací nebo dospělými nebo dětmi, je frekvence výskytu odhadována podle všech klinických studií s loperamid-hydrochloridem.

Pediatrická populace

Bezpečnost loperamid-hydrochloridu byla hodnocena u 607 dětí ve věku 10 dní až 13 let, které se zúčastnily 13 kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studií léčby akutního průjmu. Obecně byly nežádoucí účinky u této populace srovnatelné s těmi, které byly pozorovány v klinických studiích u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a více.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

V případě předávkování (včetně relativního předávkování způsobeného jaterní dysfunkcí) se může objevit deprese CNS (stupor, poruchy koordinace, somnolence, mióza, svalová hypertonie a respirační deprese), sucho v ústech, abdominální diskomfort, nauzea, zvracení, zácpa, retence moči a ileus.

Děti mohou být k účinkům na CNS citlivější než dospělí.

U jedinců, kteří požíli nadměrné dávky loperamidu (byly hlášeny dávky 40 mg až 792 mg) byly pozorovány srdeční příhody, jako je prodloužení QT intervalu a QRS komplexu a/nebo jiné závažné

komorové arytmie (včetně *torsades de pointes*), srdeční zástava a synkopa (viz bod 4.4). Rovněž byly hlášeny případy úmrtí. Předávkování může odhalit přítomnost Brugada syndromu.

Léčba

V případě předávkování má být zahájeno monitorování prodloužení QT intervalu pomocí EKG.

Pokud se objeví CNS příznaky předávkování, může se jako antidotum podat naloxon. Protože doba trvání účinku loperamidu je delší než u naloxonu (1 až 3 hodiny), může být nutné podat naloxon opakovaně. Proto je potřeba pacienta pečlivě monitorovat po dobu nejméně 48 hodin, aby se odhalily případné příznaky deprese CNS.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antipropulziva; ATC kód: A07DA03

Mechanismus účinku

Loperamid se váže na opioidní receptory ve střevní stěně, přičemž inhibicí uvolňování acetylcholinu a prostaglandinů snižuje propulzní peristaltiku a prodlužuje dobu střevní pasáže. Loperamid zvyšuje absorpci vody a elektrolytů, zejména v ileu. Loperamid také zvyšuje tonus análního sfinkteru a snižuje tak fekální inkontinenci a nutkání na stolici.

Vzhledem k vysoké afinitě ke střevní stěně a výraznému metabolismu prvního průchodu játry (first-pass efekt) loperamid téměř neprostupuje do systémové cirkulace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Většina požitého loperamidu se vstřebává ve střevu, ale v důsledku jeho výrazného metabolismu prvního průchodu játry je systémová biologická dostupnost pouze přibližně 0,3 %.

Distribuce

Studie distribuce u potkanů prokazují vysokou afinitu ke střevní stěně s přednostní vazbou na receptory longitudinální svalové vrstvy. Vazba loperamidu na plazmatické bílkoviny, především na albumin, je přibližně 95 %. Neklinické údaje ukázaly, že loperamid je substrátem P-glykoproteinu.

Biotransformace

Loperamid je téměř úplně vychytáván játry, kde je převážně metabolizován, konjugován a vylučován žlučí. Hlavní metabolickou cestou loperamidu je oxidativní N-demethylace a je zprostředkována především CYP3A4 a CYP2C8. Kvůli velmi vysokému efektu prvního průchodu zůstávají plazmatické koncentrace nezměněného léčiva extrémně nízké.

Eliminace

Biologický poločas loperamidu je u člověka přibližně 11 hodin v rozmezí 9 až 14 hodin. Vylučování nezměněného loperamidu a metabolitů se děje převážně stolicí.

Pediatrická populace

U pediatrické populace nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie. Očekává se však, že farmakokinetika a interakce s jinými léky jsou u této skupiny pacientů podobné jako u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití. Studie akutní a chronické toxicity loperamidu neprokázaly žádnou specifickou toxicitu.

Neklinické *in vitro* a *in vivo* hodnocení loperamidu nepoukazuje na žádné významné účinky na elektrofyzilogii srdce v rámci jeho terapeuticky relevantního rozmezí koncentrací ani při významných násobcích tohoto rozmezí (až 47násobku). Avšak při extrémně vysokých koncentracích v souvislosti se záměrným předávkováním (viz bod 4.4) má loperamid účinky na srdeční elektrofyzilogii, které spočívají v inhibici draslíkových (human Ether-a-go-go Related Gene, hERG) a sodíkových kanálů a v rozvoji arytmií.

Ve studiích *in vivo* a *in vitro* loperamid-hydrochloridu a oxidu loperamid-hydrochloridu, proléčiva loperamid-hydrochloridu, nebyly nalezeny žádné známky mutagenních účinků. Studie karcinogenity s loperamid-hydrochloridem neprokázaly žádné známky kancerogenního potenciálu.

Loperamid neměl žádný vliv na fertilitu samců potkanů při perorálním podání před pářením v dávkách přibližně až 40 mg/kg. Ve studiích reprodukční toxicity nebyly po podání dávek netoxických pro matku pozorovány žádné relevantní účinky na fertilitu, embryofetální vývoj a laktaci. Nebyly pozorovány žádné známky teratogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Magnesium-stearát (E572)

Tělo a víčko tobolky:

Želatina (E441)
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)
Brilantní modř FCF (E133)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Velikosti balení: 6, 8, 10, 12, 18 nebo 20 tobolek v PVC/Al blistrech balených v krabici.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lotyšsko
Tel: +371 67083205
Fax: +371 67083505
E-mail: grindeks@grindeks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

49/495/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 8. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 8. 2023