

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LOPERON 2 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 2 mg loperamid-hydrochloridu.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tvrdá tobolka obsahuje 127 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Popis přípravku: tvrdé želatinové tobolky, vrchní část je tmavě zelená, spodní část je šedá, obsahující bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčivý přípravek Loperon je určen k symptomatické léčbě akutního a chronického průjmu u dospělých, dospívajících a dětí od 6 let. U pacientů s ileostomií jej lze použít k redukci počtu stolic, objemu stolice a úpravě její hustoty.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí, děti od 6 let a dospívající od 12 let:

Akutní průjem:

Zahajovací dávka pro dospělé a dospívající jsou 2 tobolky (4 mg), pro děti 1 tobolka (2 mg). Následně se užívá 1 tobolka (2 mg) po každé neformované stolici.

Chronický průjem:

Zahajovací dávka pro dospělé a dospívající jsou 2 tobolky (4 mg) denně, pro děti 1 tobolka (2 mg) denně. Tato počáteční dávka by měla být upravována až do dosažení 1 – 2 pevných stolic denně. To bývá obvykle docíleno udržovací dávkou 1 – 6 tobolek (2 mg – 12 mg) denně.

Pacienti s ileostomií:

Počáteční dávka činí dvě tobolky (4 mg) denně pro dospělé a dospívající a jedna tobolka (2 mg) denně pro děti; tato počáteční dávka by měla být upravována až do dosažení 1-2 tuhých stolic denně, čehož je obvykle docíleno udržovací dávkou 1-6 tobolek (2 – 12 mg) denně.

Maximální denní dávka pro dospělé při akutním i chronickém průjmu a u pacientů s ileostomií je 8 tobolek (16 mg). U dětí a dospívajících se tato dávka určuje v závislosti na tělesné hmotnosti (3 tobolky = 6 mg na 20 kg), nikdy však nesmí překročit 8 tobolek (16 mg) denně.

Tělesná hmotnost dítěte v kilogramech (kg)	Nejvyšší počet tobolek léčivého přípravku Loperon za den
od 20 kg	nikdy více než 3 tobolky
od 27 kg	nikdy více než 4 tobolky
od 34 kg	nikdy více než 5 tobolek
od 40 kg	nikdy více než 6 tobolek
od 47 kg	nikdy více než 7 tobolek
od 54 kg	nikdy více než 8 tobolek

Pediatrická populace

Loperon není určen pro děti do 6 let, pro děti mladší než 2 roky je kontraindikován (viz bod 4.3).

Starší pacienti:

U pacientů vyššího věku není třeba upravovat dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

U pacientů s poruchou renálních funkcí není třeba upravovat dávkování.

Pacienti s poruchou funkce jater:

Ačkoli nejsou k dispozici údaje o farmakokinetice loperamidu u pacientů s poruchami jaterních funkcí, je třeba u těchto pacientů přípravek LOPERON používat s opatrností vzhledem ke sníženému metabolismu prvního průchodu játry (viz bod 4.4).

Způsob podání

Tobolky se užívají nezávisle na jídle s přiměřeným množstvím tekutiny.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Loperamid je kontraindikován u dětí mladších než 2 roky.
- Loperamid se nesmí použít jako primární terapie u následujících indikací:
 - Akutní dyzenterie, charakterizovaná krvavými průjmy a vysokou horečkou
 - Akutní ulcerózní kolitida
 - Bakteriální enterokolitida vyvolaná invazivními mikroby včetně salmonel, shigel a campylobacteru

- Pseudomembranózní kolitida vzniklá v souvislosti s léčbou antibiotiky se širokým spektrem.

Loperamid se nesmí používat v situacích, kdy je třeba zamezit inhibici peristaltiky, vzhledem k možnému riziku závažných postižení (ileus, megakolon, toxické megakolon).

Loperamid je třeba okamžitě vysadit, jakmile by se objevila zácpa, abdominální distenze nebo ileus.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba průjmu loperamidem je pouze symptomatická. Vždy, když je možné určit základní etiologii, je třeba podle možnosti zahájit specifickou terapii.

U pacientů s průjmy, zejména u dětí, se může vyvinout deplece vody a elektrolytů. V takových případech představuje nejdůležitější terapeutické opatření náhrada vody a elektrolytů.

Pacienta je třeba upozornit, že nedostaví-li se při akutním průjmu zlepšení do 48 hodin, je třeba užívání přípravku LOPERON přerušit a pacient má vyhledat svého lékaře.

U pacientů s AIDS je třeba terapii průjmu přípravkem LOPERON ukončit při prvních známkách abdominální distenze. Existují ojedinělé zprávy o vzniku obstipace se zvýšeným rizikem toxického megakolonu při léčbě loperamidem u pacientů s AIDS a infekční kolitidou virového a bakteriálního původu.

Ačkoli nejsou k dispozici údaje o farmakokinetice loperamidu u pacientů s poruchami jaterních funkcí, je třeba u těchto pacientů přípravek LOPERON používat s opatrností vzhledem ke sníženému metabolismu prvního průchodu játry. U pacientů s poruchami jater je třeba při užívání tohoto přípravku opatrnost, protože se může vyvinout relativní předávkování s toxickým ovlivněním centrálního nervstva.

LOPERON bez porady s lékařem je určen pouze ke krátkodobé léčbě.

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). Pacienti by neměli překročit doporučenou dávku a/nebo doporučenou délku léčby. Předávkování může odhalit přítomnost Brugadova syndromu.

Přípravek LOPERON obsahuje monohydrát laktosy a sodík.

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Neklinická zjištění ukázala, že loperamid je substrát pro P-glykoprotein. Podávání loperamidu (v jednotlivé dávce 16 mg) současně s chinidinem anebo ritonavirem, které jsou inhibitory P-glykoproteinu (refluxní pumpy, vracející resorbovanou látku střevním epitelem zpátky do střevního lumen), vedlo ke dvojnásobnému až trojnásobnému zvýšení plazmatických

koncentrací loperamidu. Není znám klinický význam těchto farmakologických interakcí s inhibitory P-glykoproteinu při podávání loperamidu v doporučených dávkách.

Současné podání loperamidu (jednotlivé dávky 4 mg) a itrakonazolu, inhibitoru CYP3A4 a P-glykoproteinu, vyvolalo trojnásobné až čtyřnásobné zvýšení koncentrace loperamidu v plazmě. V téže studii inhibitor CYP2C8 gemfibrozil zvýšil koncentraci loperamidu přibližně dvojnásobně. Kombinace itrakonazolu a gemfibrozilu zvýšila vrcholové koncentrace loperamidu v plazmě a třináctinásobně zvýšila celkovou expozici působení loperamidu obsaženému v plazmě. Toto zvýšení nebylo spojeno s ovlivněním CNS, jak bylo zjištěno psychomotorickými testy (např. subjective drowsiness a Digit Symbol Substitution test)

Podání loperamidu (16 mg jednorázově) současně s inhibitorem CYP3A4 i P-glykoproteinu ketokonazolem pětinásobně zvýšilo koncentraci loperamidu v plazmě. Toto zvýšení neprovázely zesílené farmakodynamické účinky, jak bylo zjištěno pupilometrií.

Současné léčení perorálním desmopresinem vedlo k trojnásobnému zvýšení koncentrace desmopresinu v plazmě, pravděpodobně pro zpomalení gastrointestinální motility.

Dá se očekávat, že látky s podobnými farmakodynamickými účinky mohou potencovat účinek loperamidu a že léčiva zrychlující pasáž trávicím ústrojím mohou jeho účinek snížit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ačkoli nejsou žádné náznaky, že by loperamid vykazoval teratogenní nebo embryotoxické vlastnosti, před podáváním loperamidu v průběhu těhotenství mají být zváženy očekávané léčebné přínosy proti možným nebezpečím, zejména v prvním trimestru.

Tento přípravek se nedoporučuje podávat v těhotenství. Těhotné nebo kojící ženy je tedy nutno poučit, aby se svým lékařem probraly vhodný způsob léčby.

Kojení

Malá množství loperamidu se mohou objevit v lidském mateřském mléce. Užívání tohoto léku v období kojení se nedoporučuje. Kojícím ženám je zapotřebí doporučit konzultaci s lékařem týkající se vhodné léčby.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při léčbě příznaků průjmu loperamidem, se může objevit únava, ospalost a závratě. Proto je třeba opatrnosti při řízení motorových vozidel a při obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Dospělí a dospívající ≥ 12 let

Bezpečnost loperamidu byla sledována u 3076 dospělých a dospívajících ve věku ≥ 12 let, účastnících se 31 kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studií s loperamidem použitým k léčbě průjmu. Celkem 26 těchto studií bylo provedeno u pacientů s akutním průjmem ($n = 2755$) a 5 studií u pacientů s chronickým průjmem ($n = 321$).

Nejčastěji (incidence ≥ 1 %) uváděné nežádoucí účinky (NÚ) v klinických studiích s loperamidem při léčbě akutního průjmu byly: obstipace (2,7 %), flatulence (1,7 %), bolesti hlavy (1,2 %) a nauzea (1,1 %). Při léčbě chronického průjmu byly v klinických studiích

nejčastěji hlášené (tj. ≥ 1 % incidence) tyto NÚ: flatulence (2,8 %), obstipace (2,2 %), nauzea (1,2 %) a závratě (1,2 %).

Tabulka 1 uvádí NÚ hlášené při užívání loperamidu jak v klinických studiích (u akutního i chronického průjmu), tak v postmarketingovém sledování.

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 Nežádoucí účinky, které se vyskytly v klinických studiích u dospělých a dospívajících ve věku ≥ 12 let

Třídy orgánových systémů	Indikace	
	Akutní průjem (N=2755)	Chronický průjem (N=321)
Poruchy nervového systému		
Bolest hlavy	Časté	Méně časté
Závrať	Méně časté	Časté
Gastrointestinální poruchy		
Obstipace, nauzea, flatulence	Časté	Časté
Bolest v břiše, abdominální diskomfort, sucho v ústech	Méně časté	Méně časté
Bolest v nadbřišku, zvracení	Méně časté	
Dyspepsie		Méně časté
Abdominální distenze	Vzácné	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Vyrážka	Méně časté	

Údaje o nežádoucích účincích hydrochloridu loperamidu získané po uvedení na trh

Proces stanovení nežádoucích účinků hydrochloridu loperamidu po uvedení na trh nerozlišoval mezi indikacemi chronického a akutního průjmu ani nerozlišoval mezi dětmi a dospělými, a proto dále uvedené nežádoucí účinky představují sloučené indikace a populace subjektů. Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení hydrochloridu loperamidu na trh jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a za využití pojmů databáze Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Preferred Term (PT):

Poruchy imunitního systému: hypersenzitivní reakce, anafylaktická reakce (včetně anafylaktického šoku) a anafylaktoidní reakce.

Poruchy nervového systému: ospalost, ztráta vědomí, stupor, snížená úroveň vědomí, hypertonie a abnormality v koordinaci pohybu.

Poruchy oka: mióza.

Gastrointestinální poruchy: ileus (včetně paralytického ileu), megakolon (včetně toxického megakolon), akutní pankreatitida (frekvence: není známo) a glossodynie*.

* pozorováno jen u tablet dispergovatelných v ústech

Poruchy kůže a podkožní tkáň: bulózní erupce (včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a erythema multiforme), angioedém, kopřivka a svědění.

Poruchy ledvin a močových cest: retence moči.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: únava.

Pediatrická populace

Bezpečnost loperamidu byla vyhodnocena u 607 pacientů ve věku 10 dní až 13 let, kteří se účastnili 13 kontrolovaných a nekontrolovaných studií s podáváním hydrochloridu loperamidu k léčbě akutního průjmu. Celkový profil NÚ u těchto pacientů byl podobný jako v klinických studiích s podáváním tohoto přípravku dospělým a dospívajícím ve věku 12 let a starším než 12 let.

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9 Předávkování

Příznaky

Po předávkování (včetně relativního předávkování způsobeného poruchou jaterních funkcí) se může vyvinout útlum CNS (stupor, poruchy koordinace, somnolence, mióza, svalová hypertonie, respirační deprese), retence moči a ileus. Děti bývají vůči účinkům na CNS citlivější než dospělí.

U jedinců, kteří požili nadměrné dávky loperamidu, byly pozorovány srdeční příhody, jako je prodloužení QT intervalu a QRS komplexu, torsade de pointes, jiné závažné komorové arytmie, srdeční zástava a synkopa (viz bod 4.4). Rovněž byly hlášeny případy úmrtí.

Předávkování může odhalit přítomnost Brugadova syndromu.

Po vysazení byly pozorovány případy abstinčního syndromu u jedinců, kteří zneužívali nebo nesprávně používali loperamid a nebo se úmyslně předávkovali příliš velkými dávkami loperamidu.

Terapie

Objeví-li se příznaky předávkování, může se jako antidotum podat naloxon. Protože účinek loperamidu trvá déle než účinek naloxonu, (1 až 3 hodiny), může být nutné podat naloxon opakovaně. Proto je třeba pacienta pečlivě monitorovat po dobu 48 hodin, aby se odhalily případné příznaky deprese CNS.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiarhoika, antipropulsiva

ATC kód: A07 DA03.

Mechanismus účinku

Loperamid se váže na opioidní receptory ve stěně střevní. Následně inhibuje uvolňování acetylcholinu a prostaglandinů, čímž zklidňuje propulzní peristaltiku a prodlužuje dobu střevní pasáže. Loperamid zvyšuje tonus análního sfinkteru, a snižuje tak inkontinenci a nutkání na stolici.

V randomizované dvojité zaslepené klinické studii s 56 pacienty s akutním průjmem, kteří užívali loperamid, byl pozorován nástup antidiarhoického účinku do jedné hodiny po podání jednorázové dávky 4 mg.

Vzhledem k vysoké afinitě loperamidu ke stěně střevní a vysokému stupni biotransformace při prvním průchodu játry (first-pass metabolism) loperamid téměř neprostupuje do systémové cirkulace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Loperamid se snadno vstřebává ze střeva, ale je téměř úplně vychytáván játry, kde je metabolizován, konjugován a vylučován žlučí.

Distribuce

Studie distribuce u laboratorních potkanů vykazují vysokou afinitu loperamidu ke střevní stěně s přednostní vazbou na receptory longitudinální svalové vrstvy.

Eliminace

Eliminace probíhá převážně oxidativní N-demetylací, která je hlavní cestou odbourávání loperamidu. Biologický poločas loperamidu představuje u člověka přibližně 11 hodin s rozmezím 9-14 hodin. Vylučování nezměněného loperamidu a metabolitů se děje převážně stolicí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie loperamidu u psů v denních dávkách až do 5 mg/kg/den (30násobek nejvyšší denní dávky pro člověka „Maximum Human Use Level“ (MHUL)) a 40 mg/kg/den (240-násobek MHUL) po 12 měsíců a u laboratorních potkanů po 18 měsíců neprokázaly jiný toxický účinek než snížení přírůstků hmotnosti a snížení přijímání potravy. „No Toxic Effect Levels“ (NTEL) činily v těchto studiích 1,25 mg/kg/den (8násobek MHUL) u psů a 10 mg/kg/den (60-násobek MHUL) u laboratorních potkanů.

Výsledky prováděných studií *in vivo* a *in vitro* prokázaly, že loperamid není genotoxický.

Nebyl prokázán kancerogenní potenciál. Ve studiích zaměřených na reprodukci u laboratorních potkanů byla ve velmi vysokých dávkách loperamidu (40 mg/kg/den - 240násobek MHUL) shledána narušená fertilita a fetální přežití v souvislosti s maternální toxicitou. Nižší dávky nevykázaly žádný účinek na maternální nebo fetální zdraví a neovlivnily peri- a postnatální vývoj.

Preklinické účinky byly pozorovány pouze v dávkách, které znamenaly značné navýšení nejvyšších dávek u člověka a jejich význam pro klinické použití je malý.

Z neklinického in vitro a in vivo hodnocení loperamidu nevyplyvají v rámci jeho terapeuticky relevantního rozsahu koncentrací ani v souvislosti s podstatnými násobky tohoto rozsahu (až 47násobně) žádné významné srdeční elektrofyziologické účinky. Avšak při extrémně vysokých koncentracích v souvislosti s předávkováním (viz bod 4.4) má loperamid srdeční elektrofyziologické účinky, které spočívají v inhibici proudění draslíku (hERG- human Ether-a-go-go Related Gene) a sodíku a rozvoji arytmií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky: monohdrát laktosy, kukuřičný škrob, mastek, magnesium-stearát

Tělo tobolky: černý oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), želatina, sodná sůl patentní modře V (E 131).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Obal: PP/Al nebo PVC/PVdC/Al bílý neprůhledný blistr, krabička

Balení: 6, 8, 10 a 20 tvrdých tobolek
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

HEXAL AG, Industriestrasse 25,
D-83607 Holzkirchen, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

49/177/02-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 7. 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 26. 7. 2017

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

10. 8. 2023