

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Loperamid Dr.Max 2 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje loperamidi hydrochloridum 2 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tobolka obsahuje 130,0 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tvrdé želatinové tobolky o velikosti „3“ se zeleným víčkem a šedým tělem. Tobolka obsahuje bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

K symptomatické léčbě akutního a chronického průjmu.

U pacientů s ileostomií lze tento přípravek použít k redukcí počtu stolic, objemu stolice a zlepšení konzistence stolice.

Loperamid Dr.Max je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 6 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí, dospívající (od 12 let) a děti od 6 let

Akutní průjem: počáteční dávka činí dvě tobolky (4 mg) pro dospělé a dospívající a jedna tobolka pro děti, následuje jedna tobolka (2 mg) po každé další řídké stolici.

Chronický průjem: počáteční dávka činí dvě tobolky (4 mg) denně pro dospělé a dospívající a jedna tobolka 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 mg - 12 mg) denně.

Pacienti s ileostomií: počáteční dávka činí dvě tobolky (4 mg) denně pro dospělé a dospívající a jedna tobolka 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 mg - 12 mg) denně.

Maximální dávka pro akutní a chronický průjem a u pacientů s ileostomií je 8 tobolek (16 mg) denně pro dospělé, u dětí a dospívajících je zapotřebí určovat dávku ve vztahu k tělesné hmotnosti (3 tobolky/20 kg), avšak nelze překročit dávku 8 tobolek denně.

Tělesná hmotnost dítěte v kilogramech (kg)	Nejvyšší počet tobolek přípravku Loperamid Dr.Max 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

Přípravek Loperamid Dr.Max není určen pro děti do 6 let.

Starší pacienti

Úprava dávkování u starších pacientů není zapotřebí.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Úprava dávkování u pacientů s renálním poškozením není zapotřebí.

Pacienti s poruchou funkce jater

Třebaže farmakokinetické údaje u pacientů s hepatálním poškozením nejsou k dispozici, je u těchto pacientů zapotřebí užívat přípravek Loperamid Dr.Max s opatrností vzhledem ke sníženému metabolismu prvního průchodu játry (viz bod 4.4).

Způsob podávání

Tobolky je zapotřebí zapíjet vodou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Loperamid Dr.Max je kontraindikován u pacientů do 2 let.

Loperamid Dr.Max se nesmí užívat jako primární léčba:

- u pacientů s akutní dyzenterii (charakterizované přítomností krve ve stolici a vysokou horečkou)
- u pacientů s akutní ulcerózní kolitidou
- u pacientů s bakteriální enterokolitidou způsobenou invazivními organizmy, k nimž patří např. Salmonella, Shigella a Campylobacter
- u pacientů s pseudomembranózní kolitidou v souvislosti s léčbou širokospektrými antibiotiky

Loperamid Dr.Max se nesmí užívat obecně tam, kde by útlum peristaltiky mohl vést k možnému riziku závažných následků, k nimž patří ileus, megakolon a toxický megakolon.

Léčbu přípravkem Loperamid Dr.Max je nutno okamžitě ukončit, když se objeví obstrukce, abdominální distenze nebo ileus.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba průjmu přípravkem Loperamid Dr.Max je pouze symptomatická. Kdykoli lze diagnostikovat etiologii, měla by být v případě potřeby zahájena specifická léčba.

U pacientů trpících akutním průjmem, zejména u dětí a slabých a starších pacientů, může dojít k úbytku tekutin a elektrolytů. V těchto případech je nejvýznamnějším opatřením patřičná náhrada tekutin a elektrolytů.

Nenastane-li u akutního průjmu klinické zlepšení do 48 hodin, má být podávání přípravku Loperamid Dr.Max ukončeno a pacientovi doporučeno vyhledat lékaře.

U pacientů s AIDS, u nichž je průjem léčen přípravkem Loperamid Dr.Max, má být léčba ukončena při prvních příznacích abdominální distenze. U pacientů s AIDS a infekční kolitidou způsobenou virovými i bakteriálními patogeny, kteří byli léčeni loperamid-hydrochloridem, se vyskytla izolovaná hlášení zácpy se zvýšeným rizikem toxického megakolonu.

Třebaže farmakokinetické údaje u pacientů s jaterním poškozením nejsou k dispozici, je u těchto pacientů zapotřebí užívat tento přípravek s opatrností vzhledem ke sníženému metabolismu prvního průchodu játry, což může znamenat relativní předávkování vedoucí 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 Brugadaova syndromu. Pacienti by neměli překročit doporučenou dávku a/nebo doporučenou dobu trvání léčby.

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Neklinická data prokázala, že loperamid je substrátem P-glykoproteinu.

Současné užívání loperamidu (jednotlivé dávky 16 mg) s chinidinem nebo ritonavirem, patřícím k inhibitorům P-glykoproteinu, způsobuje 2 až 3násobné zvýšení plazmatických hladin loperamidu. Klinický význam těchto farmakokinetických interakcí s inhibitory P-glykoproteinu při doporučeném dávkování loperamidu není znám.

Současné užívání loperamidu (jednotlivé dávky 4 mg) a itraconazolu, inhibitoru CYP3A4 a P-glykoproteinu, způsobuje 3 až 4násobné zvýšení plazmatických koncentrací loperamidu. Inhibitor CYP2C8 gemfibrozil zvyšuje ve stejné studii loperamid přibližně dvojnásobně. Kombinace itraconazolu a gemfibrozilu způsobuje 4násobné zvýšení vrcholových plazmatických hladin loperamidu a 13násobné zvýšení celkové plazmatické expozice. Tato zvýšení nesouvisela s účinkem na centrální nervový systém (CNS) měřeno psychomotorickými testy (např. subjektivní ospalosti a testem *Digit Symbol Substitution Test*).

Současné užívání loperamidu (jednotlivé dávky 16 mg) a ketokonazolu, inhibitoru CYP3A4 a P-glykoproteinu, způsobuje 5násobné zvýšení plazmatických koncentrací loperamidu. Toto zvýšení nesouviselo se zvýšeným farmakodynamickým účinkem měřeným pupillometrií.

Současná léčba perorálním desmopresinem způsobila 3násobné zvýšení plazmatických hladin desmopresinu, pravděpodobně vzhledem ke snížené gastrointestinální motilitě. Lze očekávat, že léky se stejnými farmakologickými vlastnostmi mohou zvyšovat účinek loperamidu, a že léky, které zrychlují gastrointestinální pasáž, mohou účinek snižovat.

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.

Užívání tohoto léku v těhotenství se nedoporučuje. Těhotným ženám je zapotřebí doporučit konzultaci s lékařem týkající se vhodné léčby.

Kojení

Malá množství loperamidu se mohou objevit v lidském mateřském mléce. Užívání loperamidu v období kojení se nedoporučuje.

Těhotným nebo 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 dostavit únava, závratě nebo ospalost. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů se proto doporučuje zvýšená opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Dospělí a dospívající od 12 let

Bezpečnost loperamid-hydrochloridu byla hodnocena u 3 076 dospělých a dospívajících ve věku nad 12 let, kteří se účastnili 31 kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studií s loperamid-hydrochloridem při léčbě průjmu. Z těchto se 26 studií týkalo akutního průjmu (N = 2755) a 5 studií se týkalo chronického průjmu (N = 321).

Nejčastěji hlášené (tj. s incidencí $\geq 1\%$) nežádoucí účinky v klinických studiích s loperamid-hydrochloridem u akutního průjmu: zácpa (2,7 %), plynatost (1,7 %) bolesti hlavy (1,2 %) a nauzea (1,1 %). V klinických studiích u chronického průjmu byly nejčastěji hlášené (tj. s incidencí $\geq 1\%$) nežádoucí účinky: plynatost (2,8 %), zácpa (2,2 %), nauzea (1,2 %) a závratě (1,2 %).

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky hlášené při užívání loperamid-hydrochloridu v klinických studiích (u akutního i chronického průjmu) a tabulka 2 ze sledování po uvedení léčivého přípravku na trh.

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 starších 12 let

Třída orgánových systémů	Indikace	
	akutní průjem (N = 2 755)	chronický průjem (N = 321)
Poruchy nervového systému		
bolest hlavy	časté	méně časté
závratě	méně časté	časté
Gastrointestinální poruchy		
zácpa, nauzea, flatulence	časté	časté
abdominální bolest, abdominální dyskomfort, sucho v ústech	méně časté	méně časté

bolest v nadbříšku, zvracení	méně časté	
dyspepsie		méně časté
abdominální dystenze	vzácné	
akutní pankreatitida	není známo	není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
vyrážka	méně časté	

Tabulka 2: Údaje týkající se nežádoucích účinků loperamid-hydrochloridu po jeho uvedení na trh

Postmarketingové nežádoucí účinky hlášené u loperamidu se neliší podle indikace (akutní nebo chronický průjem) nebo podle populace, ve které se vyskytly (dospělí nebo děti). Nežádoucí účinky uvedené v tabulce představují kombinaci indikací a příslušných populací.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	reakce z přecitlivělosti, anafylaktická reakce (včetně anafylaktického šoku) a anafylaktoidní reakce
Poruchy nervového systému	somnolence, ztráta vědomí, stupor, snížená úroveň vědomí, hypertonie a poruchy koordinace
Poruchy oka	míóza
Gastrointestinální poruchy	ileus (včetně paralytického ilea), megakolon (včetně toxického megakolonu) a glosodynne
Poruchy kůže a podkožní tkáně	bulózní erupce (včetně Stevens-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a multiformního erytému), angioedém, kopřivka a pruritus
Poruchy ledvin a močových cest	retence moči
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava

Pediatrická populace

Bezpečnost loperamid-hydrochloridu byla hodnocena u 607 pacientů ve věku 10 dní až 13 let, kteří se zúčastnili ve 13 kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studiích s loperamid-hydrochloridem při léčbě akutního průjmu. Nežádoucí účinky loperamid-hydrochloridu byly u této populace všeobecně podobné těm, které se vyskytovaly v klinických studiích s loperamid-hydrochloridem u dospělých a dospívajících starších 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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

V případě předávkování (včetně relativního předávkování způsobeného jaterní dysfunkcí) se mohou objevit útlum CNS (stupor, poruchy koordinace, ospalost, míóza, svalová hypertonie a dechový útlum) retence moči a ileus. Děti mohou být citlivější k účinkům na CNS 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.

Léčba

Pokud se objeví příznaky předávkování, může být podán naloxon jako antidotum. Vzhledem ke skutečnosti, že délka působení loperamidu přesahuje účinek naloxonu (což může činit 1-3 hodiny), může nastat potřeba opakovaného podání naloxonu. Pacient má být proto nejméně 48 hodin pečlivě monitorován, aby mohl být včas rozpoznán případný útlum CNS.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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 stolicí.

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 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 (240násobek 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 (60násobek 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.

Předklinické *in vitro* a *in vivo* hodnocení loperamidu neukazuje žádný signifikantní elektrofyziologický účinek na srdce v rámci terapeutického rozhraní koncentrace ani v případě signifikantního zvýšení tohoto rozhraní (až 47násobek). Avšak při extrémně vysoké koncentraci spojené s předávkováním (viz bod 4.4) má loperamid elektrofyziologický účinek na srdce spočívající v inhibici draslíkových (hERG) a sodíkových kanálů a arytmií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

monohydrát laktózy
kukuřičný škrob
mastek
magnesium-stearát

Víčko tobolky

žlutý oxid železitý (E172)
brilantní modř (E133)
oxid titaničitý (E171)
želatina
natrium-lauryl-sulfát

Tělo tobolky

žlutý oxid železitý (E172)
černý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
želatina
natrium-lauryl-sulfát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC/PVDC čirý blistr. Balení po 8, 10, 12, 18 nebo 20 tobolkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dr. Max Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

49/922/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 2. 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 25. 2. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 5. 2022