

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Loperamide STADA 2 mg tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje loperamidi hydrochloridum 2 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 3 mg aspartamu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech.

Loperamide STADA 2 mg jsou bílé až téměř bílé, kulaté, ploché nepotahované tablety dispergovatelné v ústech se zkosenými hranami, hladké z obou stran, o průměru 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Symptomatická léčba akutního průjmu.
- Symptomatická léčba chronického průjmu.
- Redukce počtu stolic, objemu stolice a úprava její hustoty u pacientů s ileostomií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Akutní průjem:

Počáteční dávka pro léčbu jsou 4 mg loperamid-hydrochloridu následované dávkou 2 mg loperamid-hydrochloridu po každé další řídké stolici.

Délka léčby přípravkem Loperamide STADA je omezena na 2 dny.

Chronický průjem a pacienti s ileostomií:

Počáteční dávka jsou 4 mg loperamid-hydrochloridu. Následné dávky mají být upraveny tak, aby bylo dosaženo 1 - 2 tuhých stolic denně, čehož se obvykle dosahuje dávkou 2 mg - 12 mg denně.

Nesmí se překročit denní dávka 16 mg loperamid-hydrochloridu.

Pediatrická populace

Děti ve věku od 6 let a dospívající

Akutní průjem:

Na začátku léčby a po každé další řídké stolici 2 mg loperamid-hydrochloridu.

Délka léčby přípravkem Loperamide STADA je omezena na 2 dny.

Chronický průjem a pacienti s ileostomií:

Počáteční dávka jsou 2 mg loperamid-hydrochloridu. Následné dávky mají být upraveny tak, aby bylo dosaženo 1 - 2 tuhých stolic denně, čehož se obvykle dosahuje dávkou 2 mg - 12 mg denně.

Maximální denní dávka pro dospívající a děti od 6 let je definována tělesnou hmotností (6 mg loperamid-hydrochloridu/20 kg tělesné hmotnosti). Nesmí se překročit denní dávka 16 mg loperamid-hydrochloridu.

Tělesná hmotnost dítěte	Maximální denní dávka loperamid-hydrochloridu
14 až < 20 kg	nejvýše 4 mg
20 až < 27 kg	nejvýše 6 mg
27 až < 34 kg	nejvýše 8 mg
34 až < 40 kg	nejvýše 10 mg
40 až < 47 kg	nejvýše 12 mg
47 až < 54 kg	nejvýše 14 mg
≥ 54 kg	nejvýše 16 mg

Děti ve věku do 6 let

Loperamide STADA tablety dispergovatelné v ústech se nemají používat u dětí mladších 6 let. Pro tuto populaci jsou dostupné jiné léčivé přípravky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není zapotřebí žádná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není zapotřebí žádná úprava dávkování.

Porucha funkce jater

Třebaže nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje u pacientů s poruchou funkce jater, má se Loperamide STADA u těchto pacientů užívat s opatrností vzhledem ke sníženému metabolismu prvního průchodu játry (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání.

Tableta dispergovatelná v ústech se vloží na jazyk. Tableta se okamžitě rozpadne na jazyku a spolkně se se slinami. Není potřeba zapíjet tekutinou.

Jestliže průjem přetrvává po dvou dnech léčby přípravkem Loperamide STADA, doporučuje se, aby pacient vyhledal lékaře. V případě potřeby má být zváženo další vyšetření.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Děti ve věku do 6 let.
- Stavy, u kterých je nutno se vyhnout útlumu peristaltiky vzhledem k možným rizikům následků, k nimž patří ileus, megakolon a toxický megakolon. Léčbu loperamid-hydrochloridem je potřeba okamžitě ukončit, jestliže se objeví obstrukce, abdominální distenze nebo ileus.
- Akutní dyzenterie, spojená s vysokou horečkou a/nebo krví ve stolici.

- Průjem objevující se během léčby antibiotiky nebo po léčbě antibiotiky (pseudomembranózní (s antibiotiky asociovaná) kolitida).
- Bakteriální střevní zánět způsobený invazivními patogeny na střevní stěně (např. Salmonella, Shigella a Campylobacter).
- Akutní exacerbace ulcerózní kolitidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba průjmu loperamid-hydrochloridem je pouze symptomatická. Kdykoliv lze diagnostikovat vyvolávající etiologii, má být, pokud to lze, zahájena kauzální léčba.

V případě horečky nebo přítomnosti krve ve stolici se má použití loperamid-hydrochloridu odložit do doby, kdy je určen vyvolávající patogen.

Průjem může vést k výrazným ztrátám tekutin a elektrolytů. Z tohoto důvodu je nejdůležitější léčbou průjmu náhrada tekutin a elektrolytů. To je obzvláště důležité u dětí a starších osob.

Není-li u akutního průjmu pozorováno zlepšení během 48 hodin, má se podávání loperamid-hydrochloridu ukončit a pacientovi má být doporučeno, aby vyhledal lékaře.

U pacientů s AIDS, u nichž je průjem léčen loperamid-hydrochloridem, 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 poruchou funkce jater nejsou k dispozici, je u těchto pacientů zapotřebí užívat loperamid-hydrochlorid s opatrností vzhledem ke sníženému metabolismu prvního průchodu játry. Pacienti s poruchou funkce jater musejí užívat loperamid s opatrností a mají být pečlivě sledováni pro známky toxicity v CNS.

V souvislosti s předávkováním byly hlášeny srdeční příhody včetně prodloužení QT intervalu, prodloužení QRS komplexu a torsade de pointes. Některé případy měly fatální následky (viz bod 4.9). Předávkování může odhalit přítomnost Brugadova syndromu. Pacienti by neměli překročit doporučenou dávku a/nebo doporučenou dobu trvání léčby.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 3 mg aspartamu v jedné tabletě dispergovatelné v ústech. Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit. Aspartam se po perorálním podání hydrolyzuje v gastrointestinálním traktu. Jedním z hlavních produktů hydrolyzy je fenylalanin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Neklinická data prokázala, že loperamid je substrátem P-glykoproteinu. Současné podávání loperamidu (jednotlivá dávka 16 mg) s chinidinem nebo ritonavirem, jež oba patří k inhibitorům P-glykoproteinu, mělo za následek 2 až 3 násobné zvýšení plazmatických hladin loperamidu. Klinický význam těchto farmakokinetických interakcí s inhibitory P-glykoproteinu při podávání loperamidu v doporučených dávkách není znám.

Současné podávání loperamidu (jednotlivá dávka 4 mg) a itrakonazolu, inhibitoru CYP3A4 a P-glykoproteinu, mělo za následek 3 až 4 násobné zvýšení plazmatických hladin loperamidu. Ve stejné studii inhibitor CYP2C8 gemfibrozil zvýšil hladinu loperamidu přibližně dvojnásobně. Kombinace itrakonazolu a gemfibrozilu způsobuje 4 násobné zvýšení vrcholových plazmatických hladin loperamidu a 13 násobné zvýšení celkové plazmatické expozice. Tato zvýšení nesouvisela s účinkem na centrální nervový systém (CNS), měřeno psychomotorickými testy (např. subjektivní ospalostí a testem Digit Symbol Substitution Test).

Současné podávání loperamidu (jednotlivá dávka 16 mg) a ketokonazolu, inhibitoru CYP 3A4 a P-glykoproteinu, mělo za následek 5násobné zvýšení plazmatických hladin loperamidu. Toto zvýšení nesouviselo (nebylo spojeno) se zvýšenými farmakodynamickými účinky měřenými pupilometrií.

Současná léčba perorálním desmopresinem měla za následek 3 násobné zvýšení plazmatických hladin desmopresinu, pravděpodobně vzhledem ke snížené gastrointestinální motilitě.

Lze očekávat, že léčivé přípravky se stejnými farmakologickými vlastnostmi mohou zvyšovat účinek loperamidu a že léčivé přípravky, které zrychlují gastrointestinální pasáž, mohou účinek snižovat.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané ze souboru přibližně 800 těhotných žen dosud nenaznačují žádný jasný důkaz teratogenního potenciálu loperamid-hydrochloridu. Slabý signál pro hypospadii ze Švédského registru narozených dětí nemohl být potvrzen z jiných zdrojů.

Studie na zvířatech neprokazují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání loperamid-hydrochloridu během těhotenství se nedoporučuje. Těhotným ženám má být doporučeno, aby se o vhodné léčbě poradily se svým lékařem.

Kojení

Loperamid-hydrochlorid se v malém množství vylučuje do lidského mateřského mléka. Proto se užívání loperamid-hydrochloridu během kojení nedoporučuje. Kojícím ženám má být proto doporučeno, aby se o vhodné léčbě poradily se svým lékařem.

Fertilita

Studie na zvířatech v dávkách netoxických pro matku neprokázaly žádné toxikologicky relevantní účinky (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při léčbě příznaků průjmu loperamid-hydrochloridem se mohou objevit únava, závrať nebo ospalost. Proto se při řízení vozidel nebo obsluze strojů doporučuje opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence nežádoucích účinků v tomto bodě je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Děti ve věku ≥ 12 let a dospělí

Bezpečnost loperamid-hydrochloridu byla hodnocena u 3076 dětí ve věku ≥ 12 let a dospělých, kteří se účastnili 31 kontrolovaných a nekontrolovaných studií s loperamid-hydrochloridem při léčbě průjmu. Z tohoto počtu 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 ve 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 (tj. s incidencí $\geq 1\%$) nežádoucí účinky: plynatost (2,8 %), zácpa (2,2 %), nauzea (1,2 %) a závrať (1,2 %).

Tabulka níže uvádí nežádoucí účinky z klinických studií nebo ze zkušeností po uvedení léčivého přípravku na trh.

Nežádoucí účinky rozdělené podle třídy orgánových systémů	Indikace		
	Akutní průjem (n = 2,755)	Chronický průjem (n = 312)	Akutní a chronický průjem zkušenosti po uvedení přípravku na trh
Poruchy imunitního systému			
reakce z přecitlivělosti ^a , anafylaktické reakce (včetně anafylaktického šoku) ^a , anafylaktoidní reakce ^a			vzácné
Poruchy nervového systému			
bolest hlavy	časté	méně časté	časté
závrať	méně časté	časté	časté
ospalost ^a			méně časté
ztráta vědomí ^a , stupor ^a , snížená úroveň vědomí ^a , hypertonie ^a , poruchy kordinace ^a			vzácné
Poruchy oka			
Mióza ^a			vzácné
Gastrointestinální poruchy			
zácpa, nauzea, plynatost	časté	časté	časté
abdominální bolest a dyskomfort, sucho v ústech	méně časté	méně časté	méně časté
bolest v nadbříšku, zvracení	méně časté		méně časté
dyspepsie		méně časté	méně časté
ileus ^a (včetně paralytického ileu), megakolon ^a (včetně toxického megakolon ^b), glossodynie ^a			vzácné
abdominální distenze	vzácné		vzácné
akutní pankreatitida			není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň			
vyrážka	méně časté		méně časté
bulózní erupce ^a (včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a erythema multiforme),			vzácné

Nežádoucí účinky rozdělené podle třídy orgánových systémů	Indikace		
	Akutní průjem (n = 2,755)	Chronický průjem (n = 312)	Akutní a chronický průjem zkušenosti po uvedení přípravku na trh
angioedém ^a , kopřivka ^a , pruritus ^a			
Poruchy ledvin a močových cest			
retence moči ^a			vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
únava ^a			vzácné

^a Uvedení tohoto termínu je založeno na zkušenost po uvedení loperamid-hydrochloridu na trh. Protože proces hodnocení nežádoucích účinků po uvedení na trh nerozlišoval mezi akutním a chronickým průjemem nebo mezi dospělými a dětmi, je četnost výskytu odhadnuta z klinických studií s loperamid-hydrochloridem (akutní a chronický průjem) včetně studií u dětí ve věku ≤ 12 let (n = 3683).

^b Viz bod 4.4

Pediatrická populace

Bezpečnost loperamid-hydrochloridu byla hodnocena u 607 pacientů ve věku 10 dní až 13 let, kteří se zúčastnili 13 kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studií s loperamid-hydrochloridem při léčbě akutního průjmu. Obecně byl profil nežádoucích účinků u této populace pacientů podobný tomu, který byl pozorován v klinických studiích s loperamid-hydrochloridem u dětí ve věku od 12 let a u dospělých.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Indikace: Akutní průjem (n = 607)
Poruchy nervového systému	ospalost	méně časté
	bolest hlavy	méně časté
	závrať	méně časté
Gastrointestinální poruchy	zvracení	časté
	nauzea	méně časté
	bolest břicha	méně časté
	zácpa	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka	méně časté

Poznámka

Některé nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a po uvedení loperamid-hydrochloridu na trh jsou často příznaky základního průjemového onemocnění (bolest břicha, dyskomfort, nauzea, zvracení, únava, nevolnost, závrať, zácpa a plynatost). Často je obtížné odlišit tyto příznaky od nežádoucího účinku přípravku.

Bezprostředně po užití loperamid-hydrochloridu ve formě tablety dispergovatelné v ústech se mohou objevit přechodné pocity pálení nebo brnění na jazyku.

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, mióza, svalová hypertonie a útlum dechu), zácpa, ileus a retence moči. Děti mohou být k účinkům na CNS citlivější než dospělí v důsledku neúplně funkční hemato-encefalické bariéry.

U jedinců, kteří požili nadměrné dávky loperamid-hydrochloridu, 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 Brugada syndromu.

Léčba

V případech předávkování se má zahájit monitorování EKG pro možnost prodloužení QT intervalu. Jestliže se objeví po předávkování CNS příznaky, může být podán naloxon jako antidotum. Jelikož doba působení loperamidu je delší než doba působení naloxonu (1 až 3 hodiny), může být indikována opakovaná léčba naloxonem. Pacient má být proto nejméně 48 hodin pečlivě monitorován, aby mohl být rozpoznán případný (opakovaně nastupující) útlum CNS.

U dětí je dávka naloxonu 0,01 mg/kg a maximální celková dávka 10 mg. Jestliže není dosaženo výsledku, nejedná se o morfinomimetický účinek.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiarotika, střevní protizánětlivá a protiinfekční léčiva, antipropulsiva
ATC kód: A07DA03

Loperamid se s vysokou afinitou váže na opioidní μ -receptory střevní stěny. Na těchto receptorech loperamid působí jako agonista, který může být vytěsněn antagonistou naloxonem. Loperamid inhibuje uvolňování acetylcholinu a některých prostaglandinů ve střevní stěně, čímž prodlužuje dobu střevní pasáže a zvyšuje kapacitu střevní stěny pro absorpci tekutiny. Mohou existovat i další mechanismy účinku, které nezávisí na aktivaci opioidního receptoru. Loperamid virtuálně neprochází hematoencefalickou bariérou. Spouštěcí práh pro centrální účinky vysoce převyšuje dávku používanou pro maximální účinek proti průjmu. Loperamid zvyšuje tonus análního sfinkteru, čímž pomáhá snížit inkontinenci a nutkání na stolici po anorektálním chirurgickém zákroku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Loperamid se primárně vstřebává ve střevní stěně, ale následkem významného metabolismu při prvním průchodu játry je systémová biologická dostupnost pouze přibližně 0,3 %,

Distribuce

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

Biotransformace

U člověka se loperamid dobře vstřebává ze střeva ale je předmětem téměř úplného vychytávání a metabolismu v játrech, kde je konjugován a vylučován do žluči. Hlavní metabolickou cestou loperamidu je oxidativní N-demetylace, která je zprostředkována především pomocí CYP3A4 a CYP2C8. Vzhledem k tomuto velmi vysokému účinku prvního průchodu játry zůstávají plazmatické hladiny nezměněné léčivé látky extrémně nízké.

Eliminace

Plazmatický (biologický) poločas loperamidu u člověka je 9 - 14 hodin, s průměrem přibližně 11 hodin. Vylučování nezměněného loperamidu a metabolitů se děje převážně stolicí.

Pediatrická populace

U pediatrické populace nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie. Nicméně se očekává, že farmakokinetika a interakce s jinými léčivými přípravky v této populaci pacientů jsou podobné jako u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie akutního i chronického podávání loperamidu neprokázaly žádnou specifickou toxicitu. Výsledky studií provedených *in vivo* a *in vitro* naznačují, že loperamid není genotoxický. Nebyl prokázán žádný karcinogenní potenciál.

V reprodukčních studiích u březích a kojících potkanů ve velmi vysokých dávkách (40 mg/kg/den - 20násobek nejvyšší denní dávky pro člověka (Maximum Human Use Level - MHUL), založených na porovnání dávky s povrchem těla (mg/m²) vedl loperamid k toxicitě u matky, porušené fertilitě a sníženému přežívání plodů. Nižší dávky neměly žádné účinky na zdraví matek nebo plodů a neovlivňovaly perinatální ani postnatální vývoj.

Neklinické *in vitro* a *in vivo* hodnocení loperamid-hydrochloridu neproказuje žádné signifikantní srdeční elektrofyziologické účinky v terapeuticky relevantním rozsahu koncentrací a v signifikantních násobcích tohoto rozmezí (až do 47násobku). Nicméně při extrémně vysokých koncentracích spojených s předávkováním (viz bod 4.4) měl loperamid srdeční elektrofyziologické účinky spočívající v inhibici toku draslíku (hERG) a sodíku a rozvoji arytmií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

mannitol
aspartam (E 951)
krospovidon (typ B)
kyselina citronová
koloidní bezvodý oxid křemičitý
aroma máty peprné (aromatické látky, modifikovaný kukuřičný škrob)
mastek
magnesium-stearát

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/Al blistr (neperforovaný blistr) nebo perforovaný jednodávkový blistr Al/Al.
Původní balení obsahuje 6, 10, 12, 20, 30, 60, nebo 200 tablet dispergovatelných v ústech nebo 6x1, 10x1, 12x1, 20x1, 30x1, 60x1 nebo 200x1 tabletu dispergovatelnou v ústech v perforovaném jednodávkovém blistru.

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

49/097/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 2. 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 1. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 9. 2025