

sp.zn. sukls74943/2013

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRVKU

Lopacut 2 mg, potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 2 mg loperamidi hydrochloridum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé, kulaté a vypouklé tablety s logem "6". Průměr je 8 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Cesta podání: perorální podání.

##### Dospělí a dospívající starší 12 let:

Zahajuje se dvěma tabletami, poté se podává 1 tableta po každé řídké stolici, ne však dříve než 2 až 3 hodiny po první dávce. Maximální denní dávka nesmí přesáhnout 6 tablet (12 mg) u dospělých a 4 tablety (8 mg) u dospívajících. Pokud během dvou dnů nedojde ke zlepšení, je nutno léčbu přípravkem Lopacut ukončit.

##### Starší pacienti

U starších pacientů není žádná úprava dávkování nutná.

##### Porucha funkce ledvin

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

##### Porucha funkce jater

Loperamid se musí u pacientů s poruchou funkce jater používat opatrně (viz bod 4.4).

#### 4.3 Kontraindikace

- Známá přecitlivělost na loperamid nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- Věk nižší než 12 let.
- Loperamid se nesmí podávat jako primární léčba pacientům s:

- akutní dyzentérii, vyznačující se krví ve stolici a vysokou horečkou.
  - akutní ulcerózní (nebo lze použít „vředovitou“) kolitidou nebo pseudomembranózní kolitidou související s používáním širokospektrých antibiotik
  - Bakteriální enterokolitidou způsobenou invazivním organismem včetně Salmonelly, Shigelly a Campylobacteru.
- Pokud je nutno se vyhnout inhibici peristaltiky, a to kvůli riziku významných následků, včetně ileu, megakolon nebo toxického megakolon.
  - Chronický průjem
  - Loperamid se musí ihned vysadit, pokud se objeví zácpa, břišní distenze nebo ileus.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při chronických zánětlivých chorobách střev může loperamid maskovat příznaky akutního zhoršení.

Prioritou při akutním průjmu je prevence nebo zvrát deplece tekutin a elektrolytů. To je zvláště důležité u dětí a u pacientů s křehkou konstitucí a starších pacientů s akutním průjmem. V takových případech je nejdůležitějším opatřením patřičná náhrada tekutin a elektrolytů.

Léčba průjmu loperamidem je pouze symptomatická. Pokud lze zjistit základní příčinu průjmu, je nutno zahájit specifickou léčbu.

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

Jelikož perzistentní průjem může být indikátorem jiné potenciálně závažnější nemoci, nesmí se loperamid používat delší dobu, dokud nebude zjištěna základní příčina průjmu.

Třebaže farmakokinetické údaje u pacientů s jaterním poškozením nejsou k dispozici, je u těchto pacientů zapotřebí užívat loperamid s opatrností vzhledem ke sníženému metabolismu prvního průchodu játry. Tento lék musí být užíván s opatrností u pacientů s jaterním poškozením, které může vést k relativnímu předávkování s intoxikací CNS.

Pacienti s AIDS, kterým je loperamid podáván k léčbě průjmu, musí léčbu ukončit při prvních příznacích abdominální distenze. Existují ojedinělá hlášení toxického megakolonu u pacientů s AIDS s infekční kolitidou způsobenou jak virovými, tak bakteriálními patogeny, kteří byli léčeni hydrochloridem loperamidu.

Vysoké dávky loperamidu a léčivých přípravků, které inhibují glykoprotein P (např. chinidin, ritonavir, cyklosporin, verapamil a některá makrolidová antibiotika, např. erythromycin a klarithromycin) je nutno kombinovat opatrně (viz bod 4.5).

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

##### Cholestyramin

Současné podávání cholestyraminu může snížit vstřebávání loperamidu.

##### Inhibitory glykoproteinu P

Neklinické studie prokázaly, že loperamid je substrátem glykoproteinu P, který lze například nalézt v hematoencefalické bariéře. Současné používání loperamidu (16 mg jediná dávka) s chinidinem nebo ritonavirem, které jsou oba inhibitory glykoproteinu P, vedlo ke 2- až 3násobnému vzestupu plasmatických hladin loperamidu. Teoreticky může stejně tak dojít ke zvýšené distribuci do CNS. Klinická relevance této farmakokinetické interakce s inhibitory glykoproteinu P, pokud se loperamid podává v doporučených dávkách (2 mg, až 12 mg maximální denní dávka), není známa, nicméně riziko snížení citlivosti CNS na oxid uhličitý a tedy účinek na dýchání nelze vyloučit. Vysoké dávky loperamidu a léčivých přípravků, které inhibují glykoprotein P, např. chinidinu, ritonaviru,

cyklosporinu, verapamilu a jistých makrolidových antibiotik, např. erythromycinu a klarithromycinu, je nutno kombinovat s opatrností. Lze zvážit úpravu dávkování.

#### Itrakonazol

Současné podávání loperamidu (4 mg jediná dávka) a itraconazolu, inhibitoru CYP3A4 a P-glykoproteinu, vedlo ke 3- až 4násobnému zvýšení plasmatických koncentrací loperamidu. Ve stejné studii inhibitor CYP2C8, gemfibrozil, zvýšil hladinu loperamidu přibližně dvojnásobně. Kombinace itraconazolu a gemfibrozilu vedla ke 4násobnému vzestupu maximálních plasmatických hladin loperamidu a ke 13násobnému vzestupu celkové plasmatické expozice. Tyto vzestupy nebyly spojeny s účinky na centrální nervový systém (CNS), měřeno psychomotorickými testy (tj. subjektivní ospalost a "Digit Symbol Substitution Test").

#### Ketokonazol

Současné podávání loperamidu (16 mg jediná dávka) a ketokonazolu, inhibitoru CYP3A4 a P-glykoproteinu, vedlo k 5násobnému zvýšení plasmatických koncentrací loperamidu. Tento vzestup nebyl spojen se zesílenými farmakodynamickými účinky měřenými pupilometrií.

#### Desmopressin

Současná léčba perorálním desmopressinem vedla ke 3násobnému zvýšení plasmatických koncentrací desmopressinu, pravděpodobně v důsledku nižší gastrointestinální motility.

#### Anticholinergika

Anticholinergika zpomalují vyprazdňování žaludku a střev, čímž mohou účinek loperamidu zesílit.

Předpokládá se, že léčiva s podobnými farmakologickými vlastnostmi mohou účinky loperamidu zvyšovat a že léčiva urychlující střevní pasáž mohou jeho účinky snižovat.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Klinické údaje týkající se podávání přípravku těhotným ženám jsou omezené. Studie na potkanech prokázaly zvýšení fetální mortality při vysokých dávkách. Proto se do doby, než budou získány další zkušenosti, smí loperamid v těhotenství podávat pouze po pečlivém uvážení. I když neexistují žádné známky toho, že by loperamid měl teratogenní nebo embryotoxické vlastnosti, musí se před podáním loperamidu v těhotenství zvážit předpokládaný terapeutický přínos proti potenciálním rizikům, zvláště v prvním trimestru.

#### Kojení

V mateřském mléce se mohou objevit malá množství loperamidu. Proto se hydrochlorid loperamidu během kojení nedoporučuje.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Během léčby průjemových syndromů přípravkem Lopacut se může objevit únava, závratě a malátnost. Při řízení automobilu nebo obsluze strojů se proto doporučuje opatrnost (viz bod 4.8).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

### Dospělí a děti ve věku 12 let a starší

Bezpečnost hydrochloridu loperamidu byla hodnocena u 3076 dospělých a dětí ve věku 12 let a starších, kteří se účastnili 31 kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studií hydrochloridu loperamidu používaného k léčbě průjmu. Z těchto hodnocení se 26 týkalo akutního průjmu (N=2755) a 5 chronického průjmu (N=321).

Nejčastěji hlášenými (tj. incidence  $\geq 1\%$ ) nežádoucími účinky v klinických studiích hydrochloridu loperamidu při akutním průjmu byly: zácpa (2,7 %), flatulence (1,7 %), bolesti hlavy (1,2 %) a nauzea (1,1 %). V klinických studiích při chronickém průjmu byly nejčastěji hlášenými (tj. incidence  $\geq 1\%$ ) nežádoucími účinky: flatulence (2,8 %), zácpa (2,2 %), nauzea (1,2 %) a závrať (1,2 %).

Klasifikace četnosti nežádoucích účinků je následující:

- 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)

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny buď v klinických studiích loperamidu nebo po jeho uvedení na trh:

#### Poruchy imunitního systému:

vzácné: alergická reakce/hypersenzitivní reakce<sup>a</sup> a v některých případech těžké hypersenzitivní reakce včetně anafylaktické reakce<sup>a</sup> (včetně anafylaktického šoku), anafylaktoidní reakce<sup>a</sup>

#### Psychiatrické poruchy:

Není známo: ospalost

#### Poruchy nervového systému:

časté: závrať, bolesti hlavy  
méně časté: somnolence<sup>a</sup>  
vzácné: ztráta vědomí<sup>a</sup>, stupor<sup>a</sup>, snížená úroveň vědomí<sup>a</sup>, hypertonie<sup>a</sup>, abnormality v koordinaci pohybů<sup>a</sup>

#### Poruchy oka:

vzácné: mióza

#### Gastrointestinální poruchy:

časté: zácpa, nauzea, flatulence, křeče v břiše a kolika  
méně časté: bolesti břicha, břišní dyskomfort, sucho v ústech, bolesti horní poloviny břicha, zvracení, dyspepsie  
vzácné: ileus<sup>a</sup> (včetně paralytického ileu), břišní distenze, megakolon<sup>a</sup> (včetně toxického megakolon<sup>b</sup>)

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně:

méně časté: vyrážka  
vzácné: kopřivka<sup>a</sup>, svědění<sup>a</sup>, angioedém<sup>a</sup>, bulózní erupce<sup>a</sup>, včetně Stevens-Johnsonova syndromu, erythema multiforme a toxické epidermální nekrolýzy

#### Poruchy ledvin a močových cest:

vzácné: retence moči<sup>a</sup>

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

vzácné: únava<sup>a</sup>

a: Zahrnutí tohoto pojmu je založeno na peregistračních hlášeních týkajících se hydrochloridu loperamidu. Jelikož proces určování peregistračních nežádoucích účinků nerozlišuje mezi chronickými a akutními indikacemi ani mezi dospělými a dětmi, je četnost odhadnuta z klinických hodnocení kombinovaného hydrochloridu loperamidu, včetně hodnocení u dětí ≤12 let (N=3683).

b: Viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Pediatrická populace

Bezpečnost hydrochloridu loperamidu byla hodnocena u 607 pacientů ve věku 10 až 13 let, kteří se účastnili 13 kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studií hydrochloridu loperamidu používaného k léčbě akutního průjmu. Obecně platí, že profil nežádoucích účinků u této populace pacientů byl podobný profilu pozorovanému v klinických hodnoceních hydrochloridu loperamidu u dospělých a dětí ve věku 12 let a starších.

#### 4.9 Předávkování

Toxicita:

Podání 1 až 2 mg/den dětem ve věku 1 až 6 měsíců vedlo k závažné až velmi závažné intoxikaci.

Podání 10 mg dětem ve věku 4 měsíce vedlo k velmi závažné intoxikaci. Podání 3 mg během 16 hodin 4letému dítěti vedlo ke středně silné intoxikaci, zatímco podání 1 mg dítěti starému 1 ½ roku a maximálně 12 mg dítěti starému 2 roky (léčenému výplachem žaludku) vedlo k mírné intoxikaci.

Podání 26 mg dospělému člověku nevedlo po výplachu žaludku k žádným příznakům.

Příznaky:

Příznaky jsou často opožděné a u dětí se mohou objevit po opakovaném podání terapeutických dávek. Při předávkování (včetně relativního předávkování kvůli dysfunkci jater) se může objevit útlum CNS (stupor, abnormality koordinace pohybů, somnolence, mióza, svalová hypertonie a respirační deprese), retence moči a ileus. Letargie, závratě, zmatenost, halucinace, snížená úroveň vědomí, kóma. Apnoe. Zvýšený nebo snížený svalový tonus, opistotonus. Bradykardie, komorové extrasystoly.

Hyperglykémie. Nausea, zvracení, zácpa a ve vzácných případech paralytický ileus. Děti mohou být k účinkům na CNS citlivější než dospělí.

Léčba:

Pokud je to odůvodněné, pak výplach žaludku, aktivní uhlí. Sledování je nutno prodloužit na 24 hodin, pokud byl požitá velká dávka. Pokud se objeví symptomy předávkování, lze jako antidotum podat naloxon. Vzhledem ke skutečnosti, že délka působení loperamidu přesahuje účinek naloxonu (což může činit 1-3 hodiny), může nastat potřeba opakovaného podání naloxonu. Proto musí být pacient pečlivě sledován alespoň po 48 hodin, aby se zjistil možný útlum CNS. V případě útlumu CNS a dechu se opakovaně podává naloxon 0,4 mg i.v. (u dětí 0,01 mg/kg i.v.), dokud se nedosáhne účinku a poté znovu v případě potřeby. Případně řízené dýchání. U dystonických reakcí a svalových křečí se podává diazepam. Symptomatická léčba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipropulsiva

ATC kód – A07DA03

Hydrochlorid loperamidu je syntetický opioid, který inhibuje motilitu střeva vazbou na opiátové receptory ve střevní stěně, přičemž může také snížit gastrointestinální sekrece, což vede ke zlepšení příznaků průjmu. Loperamid rovněž zvyšuje tonus análního sfinkteru. K nástupu protiprůjmového účinku dochází již hodinu po podání 4mg dávky loperamidu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Loperamid se z gastrointestinálního traktu dobře vstřebává, nicméně je téměř úplně extrahován a metabolizován játry, kde je konjugován a vyloučen žlučí do stolice. V důsledku jeho vysoké afinity ke střevní stěně a silnému metabolismu prvního průchodu, se do systémového oběhu dostává jen velmi malé množství loperamidu. Eliminační poločas se udává asi 11 hodin (9 až 14 hodin).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Akutní a chronické studie loperamidu neprokázaly žádnou specifickou toxicitu. Výsledky *in vivo* a *in vitro* studií provedených s loperamidem a jeho proléčivou, např. loperamid-oxidem, ukázaly, že loperamid není genotoxický. Ve studiích reprodukční toxicity na potkanech byly velmi vysoké dávky (40 mg/kg/den – 240násobek maximální dávky pro člověka) loperamidu spojeny s toxicitou pro matku, zhoršenou plodností a přežitím plodů. Nižší dávky neměly na zdraví matky ani plodů žádné účinky a neovlivňovaly peri- a postnatální vývoj.

# **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

### Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza  
Předbobtnalý kukuřičný škrob  
Sodná sůl kroskarmelosy  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

### Potah tablety:

Polydextrosa  
Hypromelosa  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

8 a 10 potahovaných tablet v blistru (PVC/Al).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

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

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vitabalans Oy  
Varastokatu 8  
FI-13500 Hämeenlinna  
FINSKO  
Tel: +358 (3) 615600  
Fax: +358 (3) 6183130

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

49/135/11-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

16.2.2011

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

19.6.2013