

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LOPERON cps

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Loperamidi hydrochloridum 2 mg v jedné tobolce.

Přípravek obsahuje monohydrát laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky.

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

Symptomatická terapie akutního a chronického průjmu, pokud není možná kauzální terapie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování dospělým a dětem ve věku 6 – 17 let:

Tobolky se užívají s přiměřeným množstvím tekutiny.

Akutní průjem:

Zahajovací dávka je pro dospělého 2 tobolky (4 mg), pro děti 1 tobolka (2 mg). Potom pacienti užijí 1 tobolku (2mg) po každé neformované stolici.

Chronický průjem:

Zahajovací dávkování je 2 tobolky (4 mg) denně pro dospělé a 1 tobolka (2 mg) denně pro děti. Tato dávka se podává do té doby, až se dosáhne frekvence 1 – 2 pevných stolic denně. To bývá obvykle po dávce 1 – 6 tobolek (2 – 12 mg).

Maximální denní dávka při akutním i chronickém průjmu je 8 tobolek (16 mg) pro dospělé. U dětí 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.

Děti mladší než 2 roky:

Loperamid je pro děti mladší než 2 roky kontraindikován.

Děti od 2 do 6 let

Loperon cps není určen pro děti mladší 6 let.

Dávkování pacientům vyššího věku:

U pacientů vyššího věku není třeba upravovat dávkování.

Dávkování při poruchách renálních funkcí:

U pacientů s poruchou renálních funkcí není třeba upravovat dávkování.

Dávkování při poškození jaterních funkcí:

Ačkoli nejsou k dispozici údaje o farmakokinetice loperamidu u pacientů s poruchami jaterních funkcí, je třeba používat u těchto pacientů přípravek LOPERON cps opatrně, pro omezení first-pass metabolismu v játrech (viz bod 4.4, Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Tobolky se užívají nezávisle na jídle.

4.3 Kontraindikace

- Známá přecitlivělost vůči kterékoli složce přípravku.
- Loperamid je kontraindikován u dětí mladších než 2 roky.
- LOPERON cps. není určen pro děti mladší než 6 let.

Loperamid se nesmí použít k primární terapii:

- Akutní úplavice, charakterizované krvavými průjmy a vysokou horečkou
- Akutní ulcerózní kolitidy
- U pacientů s bakteriální enterokolitidou vyvolanou agresivními mikroby včetně salmonel, shigel a campylobacteru
- U pacientů s pseudomonádovou kolitidou v závislosti na léčbě antibiotiky se širokým spektrem

Loperamid se nesmí používat v situacích, kdy je třeba zamezit inhibici peristaltiky, aby se zabránilo riziku těžkým poškozením (ileus, megacolon, toxické megacolon).

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. Kdykoli 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 aplikaci přípravku LOPERON cps přerušit a pacient má vyhledat svého lékaře.

U pacientů s AIDS je třeba třeba terapii průjmu přípravkem LOPERON cps ukončit při prvních známkách abdominální distenze. Existují ojedinělé zprávy o vzniku obstipace se zvýšeným rizikem toxického megacolon 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 používat u těchto pacientů přípravek LOPERON cps opatrně, pro omezení first-pass metabolismu v játrech. 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.

Přípravek obsahuje monohydrát laktosy.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, Lappovým nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

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 oba 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 (jediné dávky 4 mg) a itraconazolu, 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 itraconazolu 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 jednodávkově) současně s inhibitorem CYP3A4 i P-glykoproteinu ketokonazolem pětinašobně 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 Těhotenství a kojení

Ačkoli nejsou doklady o tom, že by loperamid měl teratogenní nebo embryotoxické účinky, je před aplikací loperamidu v těhotenství a zejména v jeho prvním trimestru třeba pečlivě zvážit očekávaný prospěch a možné riziko.

Malá množství loperamidu se mohou objevit v mateřském mléce. Proto se podávání loperamidu v období kojení nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V souboru příznaků průjmu, léčeného loperamidem, se může objevit únava, spavost a závratě. Proto je třeba opatrnosti při řízení motorových vozidel a při obsluze strojů

4.8 Nežádoucí účinky

Dospělí a děti ≥ 12 let

Bezpečnost přípravku LOPERON byla sledována u 3076 dospělých a dětí ≥ 12 let, účastnících se 31 kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studií s loperamidem použitým k léčbě průjmu. 26 těchto studií bylo 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 jako časté (tj. $\geq 1\%$ 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.

Kategorizace podle frekvence výskytu NÚ vychází z této konvence:

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 ($< 10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 1 Nežádoucí účinky

Systém, orgán	Indikace		
	Akutní průjem (N=2755)	Chronický průjem (N=321)	Akutní + chronický průjem a postmarketingové zkušenosti
Poruchy imunitního systému Reakce přecitlivělosti ^a Anafylaktická reakce (včetně anafylaktického šoku) ^a , anafylaktoidní reakce			Vzácně
Poruchy nervového			

 systému Bolesti hlavy Závratě Somnolence ^a Ztráta vědomí ^a , stupor ^a , snížené vědomí ^a , hypertonie ^a , poruchy koordinace ^a	Často Méně často	Méně často Často	Často Často Méně často Vzácně
Oční poruchy Mióza ^a			Vzácně
Gastrointestinální poruchy Obstipace, nauzea, flatulence Bolesti v břiše, abdominální diskomfort, sucho v ústech Bolesti v nadbříšku, emeze Dyspepsie Ileus ^a (včetně paralytického ileu), megacolon ^a (včetně toxického megacolon ^b), glosodyníe ^{a,c} Abdominální distenze	Často Méně často Méně často Vzácně	Často Méně často Méně často	Často Méně často Méně často Méně často Vzácně Vzácně
Poruchy kůže a podkožní tkáně Rash Bulózní erupce ^a (včetně Stevensonova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a erythema multiforme), angioedém ^a , urtikarie ^a , pruritus ^a	Méně často		Méně často Vzácně
Poruchy ledvin a močových cest Retence moči ^a			Vzácně
Všeobecné poruchy a poruchy v místě aplikace Únava			Vzácně

a: Zařazení tohoto údaje vychází z postmarketingových hlášení o přípravku LOPERON. Protože postmarketingové údaje nerozlišují mezi nežádoucími účinky při akutním a při chronickém průjmu, ani při podání dospělým nebo dětem, je frekvence hodnocena souborně podle všech klinických studií s přípravkem LOPERON včetně použití u dětí ≥ 12 let (N = 3683).

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

c: Tento nežádoucí účinek byl hlášen jen po použití jiné lékové formy přípravku LOPERON.

V klinických studiích, kde frekvence určitého nežádoucího účinku nebyla udána, se daný nežádoucí účinek neprojevil anebo nebyl považován za nežádoucí účinek platící pro danou indikaci.

Pediatrická populace

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

4.9 Předávkování

Příznaky

Po předávkování (včetně relativního předávkování způsobného poruchou jaterních funkcí) se může vyvinout útlum CNS (stupor, poruchy koordinace, somnolence, mióza, zvýšení svalového tonu, deprese dechu), retence moči, zácpa a ileus. Děti bývají vůči účinkům na CNS citlivější než dospělí.

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

LOPERON cps je antidiarhoikum, ATC kód A07 DA03.

Loperamid působí agonisticky na periferní opioidní receptory.

Loperamid je syntetický piperidinový derivát, který obsahuje jak strukturu haloperidu, tak i strukturu difeoxylátu. Zvyšuje střevní tonus, zabraňuje propulzivním peristaltickým pohybům a snižuje frekvenci vyprazdňování střeva při průjmu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Loperamid má vysoký first pass efekt, takže jeho biologická dostupnost po perorálním podání je velmi nízká. Maximální koncentraci v plazmě po perorálním podání dosáhne zhruba za 3 až 5 hodin.

Hematoencefalickou bariérou u dospělých osob loperamid obvykle proniká špatně.

Zhruba třetina perorálně podaného loperamidu se v nezměněné formě vyloučí stolicí, zbývající dvě třetiny se vylučují ve formě metabolitů. Méně než 2 % aktivní látky se v nezměněné formě vyloučí ledvinami. Terminální poločas v plazmě je 7 až 15 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita:

LD₅₀ loperamidu po perorálním podání u různých živočišných druhů se pohybuje mezi 41,5 mg/kg a 185 mg/kg.

Chronická toxicita:

Při podávání loperamidu po dobu 6 až 18 měsíců samicím potkanů v dávkách do 40 mg loperamidu/100 g potravy byla mortalita pokusných zvířat zvýšena.

U psů, kteří dostávali po 12 měsíců loperamid v dávkách 1,25 mg/kg a 5 mg/kg, se u pěti zvířat ze šesti ve skupině s dávkou 5 mg/kg občas objevila hemoragická enteritida a jedno zvíře zemřelo.

Mutagenní a tumorigenní účinnost:

V testech in vitro ani in vivo nebyly mutagenní účinky loperamidu nalezeny.

Dlouhodobé studie potenciální tumorigenity loperamidu nejsou k dispozici.

Studie o ovlivnění reprodukčních funkcí a fertility u pokusných zvířat ukázaly u potkanů zřetelný toxický účinek na mateřský organismus v období březosti a zřetelně sníženou frekvenci zabřeznutí po dávce 40 mg na 100 g potravy.

Toxické účinky na matku a zvýšená embryotoxicita byly zjištěny u králíků po perorálním podávání 5 mg/kg, 20 mg/kg a 40 mg/kg. Nebyly zjištěny náznaky teratogenity.

Fertilitní studie u potkanů nezjistily poruchy fertility při podávání samcům.

Kompletní inhibice fertility byla zjištěna u samic po dávce 40 mg/100 g potravy; nejbližší nižší dávka (10 mg/100 g potravy) nevyvolala hodnotitelné změny.

Podávání loperamidu v dávce 40 mg/100 g potravy od začátku fetálního vývoje do konce laktační fáze samicím potkana vyvolal snížení porodní váhy a nižší váhové přírůstky u mláďat ke konci laktačního období.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, mastek, magnesium-stearát, černý oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), želatina, patentní modř V (E 131).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Obal: blistr (AL/bílý neprůhledný PP), krabička.

Balení: 6, 8, 10 a 20 tvrdých tobolek

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. REGISTRACNÍ ČÍSLO

49/177/02-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17.7.2002 / 4.11. 2009

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

25.7.2012