

## 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**

- Známa 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 $\geq 12$ let

Bezpečnost přípravku LOPERON byla sledována u 3076 dospělých a dětí  $\geq 12$  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  $\geq 1$  %) 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 ( $< 1/10\ 000$ ), 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
<b>Poruchy imunitního systému</b> Reakce přecitlivělosti <sup>a</sup> Anafylaktická reakce (včetně anafylaktického šoku) <sup>a</sup> , anafylaktoidní reakce			Vzácně
<b>Poruchy nervového</b>			

<b>systemu</b> Bolesti hlavy Závratě Somnolence <sup>a</sup> Ztráta vědomí <sup>a</sup> , stupor <sup>a</sup> , snížené vědomí <sup>a</sup> , hypertonie <sup>a</sup> , poruchy koordinace <sup>a</sup>	Často Méně často	Méně často Často	Často Často Méně často  Vzácně
<b>Oční poruchy</b> Mióza <sup>a</sup>			Vzácně
<b>Gastrointestinální poruchy</b> Obstipace, nauzea, flatulence Bolesti v břiše, abdominální diskomfort, sucho v ústech  Bolesti v nadbříšku, emeze Dyspepsie Ileus <sup>a</sup> (včetně paralytického ileu), megacolon <sup>a</sup> (včetně toxického megacolon <sup>b</sup> ), glosodyníe <sup>a,c</sup> Abdominální distenze	Často  Méně často  Méně často   Vzácně	Často  Méně často  Méně často    Vzácně	Často  Méně často  Méně často Méně často  Vzácně  Vzácně
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b> Rash Bulózní erupce <sup>a</sup> (včetně Stevensonova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a erythema multiforme), angioedém <sup>a</sup> , urtikarie <sup>a</sup> , pruritus <sup>a</sup>	Méně často		Méně často  Vzácně
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b> Retence moči <sup>a</sup>			Vzácně
<b>Všeobecné poruchy a poruchy v místě aplikace</b> 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  $\geq 12$  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:*

LD<sub>50</sub> 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