

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Loperamid Grindeks 2 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 2 mg loperamídiu-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom: každá kapsula obsahuje 95 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 3 (približne 16 mm x 6 mm) s ružovým telom a tmavozeleným vrchnákom, obsah kapsuly – biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Na symptomatickú liečbu akútnej hnačky u dospelých a dospievajúcich starších ako 12 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Začiatková dávka sú 2 kapsuly (4 mg) nasledované 1 kapsulou (2 mg) po každej ďalšej riedkej stolici. Celková denná dávka nemá prekročiť 6 kapsúl (12 mg).

Dospievajúci starší ako 12 rokov

Začiatková dávka sú 2 kapsuly (4 mg) nasledované 1 kapsulou (2 mg) po každej ďalšej riedkej stolici. Celková denná dávka nemá prekročiť 4 kapsuly (8 mg).

Deti mladšie ako 12 rokov

O použití u detí mladších ako 12 rokov sú k dispozícii obmedzené údaje (pozri časť 4.8). Pre deti vo veku 2-12 rokov môžu byť vhodnejšie iné lieky s loperamidom v inej liekovej forme (napr. perorálny roztok) a s nižšou silou. Použitie u detí vo veku 2-12 rokov nie je možné bez lekárskeho predpisu. Deti mladšie ako 2 roky, pozri časť 4.3.

Maximálne trvanie liečby je 48 hodín.

Starší pacienti

Úprava dávkovania u starších pacientov nie je potrebná.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná.

Porucha funkcie pečene

Napriek tomu, že farmakokinetické údaje u pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii, loperamídium-chlorid sa má u týchto pacientov užívať s opatrnosťou vzhľadom na znížený metabolizmus pri prvom prechode pečeňou (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Kapsuly Loperamidu Grindeks sa majú prehltnúť celé s trochou tekutiny. Kvôli horkej chuti sa kapsuly nemajú žuvať. Kapsuly sa môžu užívať kedykoľvek počas dňa s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Loperamídium-chlorid sa nesmie používať u detí mladších ako 2 roky.
- Loperamídium-chlorid sa nesmie používať na primárnu liečbu:
 - u pacientov s akútnou dyzentériou sprevádzanou vysokou horúčkou a krvou v stolici;
 - u pacientov s akútnou ulceróznou kolitídou;
 - u pacientov s pseudomembranóznou kolitídou súvisiacou s užívaním širokospektrálnych antibiotík;
 - u pacientov s bakteriálnou enterokolitídou spôsobenou invazívnymi organizmami ako *Salmonella*, *Shigella* a *Campylobacter*.

Loperamídium-chlorid sa nesmie používať v situáciách, keď inhibícia peristaltiky môže byť riziková (napr. ileus, subileus, megakolón, toxický megakolón atď.). Loperamídium-chlorid sa musí ihneď vysadiť, ak sa objaví zápcha, abdominálna distenzia alebo ileus.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacientov treba upozorniť, aby sa okamžite poradili s lekárom v prípade formovanej a nezvyčajne tvrdej stolice alebo v prípade, že pacient počas liečby týmto liekom prestane cítiť pohyby čriev.

Liečba nenahrádza antibakteriálnu liečbu pri infekčných hnačkách.

Pacientov treba upozorniť, aby prerušili liečbu a poradili sa s lekárom, ak sa pri akútnej hnačke nepozoruje klinické zlepšenie do 48 hodín.

Liečba hnačky loperamídium-chloridom je iba symptomatická. Vždy, keď je možné diagnostikovať etiológiu, sa má v prípade potreby začať s príslušnou špecifickou liečbou. Prioritou pri akútnej hnačke je prevencia alebo zvrátenie deplécie tekutín a elektrolytov. V prípade dehydratácie je najdôležitejším opatrením podanie primeranej substitučnej liečby zameranej na doplnenie tekutín a elektrolytov. Toto je dôležité najmä u malých detí a oslabených a starších pacientov s akútnou hnačkou. V prípade dehydratácie pacient môže mať závrat a začať vracať. Prejavom dehydratácie môže byť tiež sucho v ústach.

U pacientov s AIDS, u ktorých je hnačka liečená týmto liekom, sa má liečba ukončiť pri prvých príznakoch abdominálnej dystenzie. U pacientov s AIDS a infekčnou kolitídou spôsobenou vírusmi aj bakteriálnymi patogénmi, ktorí boli liečení loperamídium-chloridom, sa vyskytli hlásenia toxického megakolónu.

Hoci u pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje, je u týchto pacientov potrebné užívať loperamídium-chlorid s opatrnosťou vzhľadom na znížený metabolizmus pri prvom prechode pečeňou. Tento liek sa musí užívať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene, pretože relatívne predávkovanie môže viesť k intoxikácii centrálného nervového systému (CNS).

V súvislosti s predávkovaním boli hlásené srdcové udalosti vrátane predĺženia QT intervalu a QRS komplexu a tzv. *torsades de pointes*. Niektoré prípady sa skončili smrťou (pozri časť 4.9).

Predávkovanie môže odhaliť existujúci Brugadov syndróm. Pacienti nemajú prekročiť odporúčanú dávku a/ani odporúčané trvanie liečby.

Pomocné látky

Pacientov treba upozorniť, že každá kapsula Loperamidu Grindeks obsahuje 95 mg laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Predklinické dáta preukázali, že loperamid je substrátom P-glykoproteínu. Súbežné užívanie loperamidu (jednorazová dávka 16 mg) s chinidínom alebo ritonavírom (inhibítory P-glykoproteínu) viedlo k 2- až 3-násobnému zvýšeniu plazmatických hladín loperamidu. Klinický význam tejto farmakokinetickej interakcie s inhibítormi P-glykoproteínu pri odporúčanom dávkovaní loperamidu (2 až 16 mg denne) nie je známy.

Súbežné užívanie loperamidu (jednorazová dávka 4 mg) a itrakonazolu, inhibítora CYP3A4 a P-glykoproteínu, spôsobila 3- až 4-násobné zvýšenie plazmatických hladín loperamidu. V rovnakej štúdií zvýšil inhibítor CYP2C8 gemfibrozil plazmatické hladiny loperamidu približne dvojnásobne. Kombinácia itrakonazolu a gemfibrozilu spôsobila 4-násobné zvýšenie maximálnych plazmatických hladín loperamidu a 13-násobné zvýšenie celkovej plazmatickej expozície. Tieto zvýšenia nesúviseli s účinkom na centrálny nervový systém (CNS), na základe meraní psychomotorickými testami (t.j. testom subjektívnej ospalosti a testom Digit Symbol Substitution Test).

Súbežné užívanie loperamidu (jednorazová dávka 16 mg) a ketokonazolu, inhibítora CYP3A4 a P-glykoproteínu, spôsobilo 5-násobné zvýšenie plazmatických hladín loperamidu. Toto zvýšenie nesúviselo so zvýšeným farmakodynamickým účinkom meraným pupilometriou.

Súbežná liečba perorálnym dezmpresínom spôsobila 3-násobné zvýšenie plazmatických hladín dezmpresínu, pravdepodobne vzhľadom na zníženú gastrointestinálnu motilitu.

Možno očakávať, že lieky s rovnakými farmakologickými vlastnosťami môžu zosilniť účinok loperamídiu-chloridu a že lieky, ktoré zrýchľujú gastrointestinálnu pasáž, môžu jeho účinok znižovať.

Loperamid môže interagovať so sakvinauírom, ľubovníkom bodkovaným a valerianou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití loperamídiu-chloridu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky vzhľadom na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu loperamídiu-chloridu počas tehotenstva, najmä v prvom trimestri.

Dojčenie

Malé množstvá loperamidu sa môžu vylučovať do ľudského materského mlieka. Preto sa tento liek počas dojčenia neodporúča.

Ženy, ktoré sú gravidné alebo dojčia, sa majú o užívaní tohto lieku poradiť so svojím lekárom.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinkoch loperamídiu-chloridu na fertilitu u ľudí. Výsledky štúdií na zvieratách nepreukázali žiadny účinok loperamídiu-chloridu v terapeutických dávkach na fertilitu.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Loperamid Grindeks má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri liečbe hnačky loperamidom-chloridom sa môže vyskytnúť únava, závrat alebo ospalosť, preto sa pri vedení vozidiel alebo vykonávaní potenciálne nebezpečnej práce odporúča zvýšená opatnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Dospelí a dospelievajúci ≥ 12 rokov

Bezpečnosť loperamidom-chloridu bola hodnotená u 3 076 dospelých a dospelievajúcich ≥ 12 rokov, ktorí sa zúčastnili 31 kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdií s loperamidom-chloridom pri liečbe hnačky. Z toho bolo 2 755 pacientov vo 26 štúdiách liečených s akútnou hnačkou a 321 pacientov v 5 štúdiách s chronickou hnačkou.

Najčastejšie hlásené (incidencia ≥ 1 %) nežiaduce reakcie v klinických štúdiách s loperamidom-chloridom pri akútnej hnačke boli: zápcha (2,7 %), plynatosť (1,7 %) bolesť hlavy (1,2 %) a nauzea (1,1 %). V klinických štúdiách pri chronickej hnačke boli najčastejšie hlásené (incidencia ≥ 1 %) nežiaduce reakcie: plynatosť (2,8 %), zápcha (2,2 %), nauzea (1,2 %) a závraty (1,2 %).

Frekvencia výskytu je zoradená podľa nasledujúcej konvenčnej klasifikácie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Frekvencia nežiaducich reakcií hlásených pri užívaní loperamidom-chloridu v klinických štúdiách u dospelých a dospelievajúcich starších ako 12 rokov alebo po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Indikácia	
	Akútna hnačka (N=2 755)	Hlásenia po uvedení na trh
Poruchy imunitného systému		
Reakcie z precitlivenosti*		Zriedkavé
Anafylaktická reakcia (vrátane anafylaktického šoku)*		Zriedkavé
Anafylaktoidná reakcia*		Zriedkavé
Poruchy nervového systému		
Bolesť hlavy	Časté	
Závraty	Menej časté	
Somnolencia*		Menej časté
Strata vedomia		Zriedkavé
Stupor*		Zriedkavé
Znížená úroveň vedomia*		Zriedkavé
Hypertonia*		Zriedkavé
Poruchy koordinácie*		Zriedkavé
Poruchy oka		
Mióza*		Zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Akútna pankreatitída		Neznáme
Zápcha, nauzea, flatulencia	Časté	
Abdominálna bolesť abdominálny diskomfort, sucho v ústach	Menej časté	

Trieda orgánových systémov	Indikácia	
	Akútna hnačka (N=2 755)	Hlásenia po uvedení na trh
Bolesť v hornej časti brucha, vracanie	Menej časté	
Abdominálna distenzia	Zriedkavé	
Ileus* (vrátane paralytického ilea)		Zriedkavé
Megakolón* (vrátane toxického megakolónu)		Zriedkavé
Glosodýnia*		Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Vyrážka	Menej časté	
Bulózna erupcia* (vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxického epidermálneho nekrolýzy a multiformného erytému)		Zriedkavé
Angioedém*		Zriedkavé
Žihľavka		Zriedkavé
Pruritus*		Zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest		
Retencia moču*		Zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste aplikácie		
Únava*		Zriedkavé

* Tieto reakcie boli hlásené po uvedení lieku na trh. Údaje v postmarketingovom hlásení nerozlišovali medzi chronickými a akútnymi indikáciami alebo dospelými a deťmi, preto je frekvencia odhadnutá na základe všetkých klinických štúdií s loperamídiom-chloridom.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť loperamídiu-chloridu bola hodnotená u 607 detí vo veku 10 dní až 13 rokov, ktoré sa zúčastnili 13 kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách liečby akútnej hnačky. Všeobecne boli nežiaduce reakcie u tejto populácie podobné tým, ktoré sa vyskytovali v klinických štúdiách u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

V prípade predávkovania (vrátane relatívneho predávkovania spôsobeného pečňovou dysfunkciou) sa môže vyskytnúť útlm CNS (stupor, poruchy koordinácie, ospalosť, mióza, svalová hypertónia a útlm dýchania), sucho v ústach, abdominálny diskomfort, nauzea, vracanie, zápcha, retencia moču a ileus.

Deti môžu byť voči účinkom na CNS citlivejšie ako dospelí.

U jednotlivcov, ktorí užili nadmerné dávky loperamidu (boli hlásené dávky 40 mg až 792 mg) sa pozorovali srdcové udalosti, ako je predĺženie QT intervalu a QRS komplexu a/alebo iné závažné ventrikulárne arytmie (vrátane *torsades de pointes*), zastavenie srdca a synkopa (pozri časť 4.4). Boli hlásené aj smrteľné prípady. Predávkovanie môže odhaliť existujúci Brugadov syndróm.

Liečba

V prípade predávkovania sa má začať so sledovaním predĺženia QT intervalu pomocou EKG.

Ak sa objavia CNS príznaky predávkovania, môže byť ako antidotum podaný naloxón. Vzhľadom na skutočnosť, že doba pôsobenia loperamidu je dlhšia ako naloxónu (1 až 3 hodiny), môže byť potrebné naloxón podať opakovane. Pacient má byť preto najmenej 48 hodín dôsledne monitorovaný, aby mohol byť včas rozpoznaný prípadný útlm CNS.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antipropulzíva; ATC kód: A07DA03

Mechanizmus účinku

Loperamid sa viaže na opioidné receptory črevnej steny, pričom inhibíciou uvoľňovania acetylcholínu a prostaglandínov znižuje propulznú peristaltiku a predlžuje pasáž črevom. Loperamid zvyšuje absorpciu vody a elektrolytov, najmä v ileu. Loperamid tiež zvyšuje tonus análneho sfinktra, čím znižuje inkontinenciu stolice a nutkanie na defekáciu.

Vzhľadom na vysokú afinitu k črevnej stene a vysoký metabolizmus pri prvom prechode pečeňou (first-pass metabolism) sa loperamid takmer nedostáva do systémovej cirkulácie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Väčšina perorálne užitého loperamidu sa vstrebáva v čreve, ale v dôsledku metabolizmu pri prvom prechode pečeňou je systémová biologická dostupnosť iba približne 0,3 %.

Distribúcia

Štúdie distribúcie u potkanov ukazujú vysokú afinitu k črevnej stene s prednostnou väzbou na receptory longitudinálnej svalovej vrstvy. Väzba loperamidu na plazmatické bielkoviny je 95 %, najmä na albumín. Predklinické údaje preukázali, že loperamid je substrátom P-glykoproteínu.

Biotransformácia

Loperamid sa takmer úplne vychytáva v pečeni, kde sa prevažne metabolizuje, konjuguje a vylučuje žlčou. Hlavnou metabolickou cestou loperamidu je oxidatívna N-demetylácia a je sprostredkovaná najmä CYP3A4 a CYP2C8. Z dôvodu tohto veľmi významného účinku pri prvom prechode pečeňou sú plazmatické koncentrácie nezmeneného liečiva výrazne nízke.

Eliminácia

Biologický polčas loperamidu je u človeka približne 11 hodín s rozpätím 9-14 hodín. Nezmenený loperamid a metabolity sa vylučujú prevažne stolicou.

Pediatrická populácia

V pediatrickej populácii neboli vykonané žiadne štúdie farmakokinetiky. Predpokladá sa, že farmakokinetika loperamidu a interakcie loperamidu s inými liekmi bude podobná ako u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Akútne a chronické štúdie loperamidu nepreukázali žiadnu špecifickú toxicitu.

Predklinické *in vitro* a *in vivo* hodnotenie loperamidu neukazuje žiadny signifikantný elektrofyziológický účinok na srdce v rámci jeho terapeutického rozmedzia koncentrácie ani v prípade významných násobkov tohto rozmedzia (až 47-násobok). Ale pri extrémne vysokých koncentráciách spojených so zámerným predávkovaním (pozri časť 4.4) má loperamid elektrofyziológický účinok na srdce pozostávajúci z inhibície toku draslíka (human Ether-a-go-go Related Gene, hREG) a sodíka a arytmií.

V *in vivo* a *in vitro* štúdiách s loperamídiom-chloridom a oxidom loperamídiom-chloridu, prekursorom loperamídiom-chloridu, sa nezistili žiadne náznaky mutagénnych účinkov. Štúdie karcinogenity s loperamídiom-chloridom nepreukázali žiadne známky tumorogénneho potenciálu.

Loperamid nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov potkanov, keď sa podával perorálne pred párením v dávkach približne do 40 mg/kg. V štúdiách reprodukčnej toxicity sa po podaní dávok netoxických pre matku nepozorovali žiadne relevantné účinky na fertilitu, embryofetálny vývoj a laktáciu. Neboli pozorované žiadne známky teratogenity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
stearát horečnatý (E572)

Telo a vrchnák kapsuly:
želatína (E441)
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý /E172)
žltý oxid železitý (E172)
brilantná modrá FCF (E133)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Veľkosti balenia: 6, 8, 10, 12, 18 alebo 20 kapsúl v PVC/Al blistroch balených v škatuľke.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel: +371 67083205

Fax: +371 67083505

E-mail: grindeks@grindeks.lv

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

49/0197/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2023