

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Loperamid Dr.Max 2 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 2 mg loperamídiu-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá kapsula obsahuje 130,0 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Tvrdé želatínové kapsuly veľkosti „3“ so zeleným vrchnákom a šedým telom. Kapsula obsahuje biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Na symptomatickú liečbu akútnej a chronickej hnačky.

U pacientov s ileostómiou možno tento liek použiť na redukcii počtu stolíc, objemu stolice a zlepšenie konzistencie stolice.

Loperamid Dr.Max je indikovaný pre dospelých, dospelievajúcich a deti staršie ako 6 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí, dospelievajúci (od 12 rokov) a deti od 6 rokov

Akútna hnačka: začiatočnú dávku tvoria dve kapsuly (4 mg) pre dospelých a dospelievajúcich a jedna kapsula pre deti, následne jedna kapsula (2 mg) po každej ďalšej riedkej stolici.

Chronická hnačka: začiatočnú dávku tvoria dve kapsuly (4 mg) denne pre dospelých a dospelievajúcich a jedna kapsula pre deti. Táto začiatočná dávka by mala byť upravovaná až do dosiahnutia 1 - 2 tuhých stolíc denne, čo sa zvyčajne dosiahne udržiavacou dávkou 1 - 6 kapsúl (2 mg - 12 mg) denne.

Pacienti s ileostómiou: začiatočnú dávku tvoria dve kapsuly (4 mg) denne pre dospelých a dospelievajúcich a jedna kapsula pre deti. Táto začiatočná dávka by mala byť upravovaná až do dosiahnutia 1 – 2 tuhých stolíc denne, čo sa zvyčajne dosiahne udržiavacou dávkou 1 – 6 kapsúl (2 mg – 12 mg) denne.

Maximálna denná dávka pri akútnej a chronickej hnačke a u pacientov s ileostómiou je 8 kapsúl (16 mg) denne pre dospelých, u detí a dospelievajúcich je potrebné určovať maximálnu dennú dávku s prihliadnutím na telesnú hmotnosť (3 kapsuly/20 kg telesnej hmotnosti), ale nemá sa prekročiť dávka 8 kapsúl denne.

Telesná hmotnosť dieťaťa (kg)	Maximálny počet kapsúl Loperamidu Dr.Max na deň
viac ako 20 kg	nie viac ako 3 kapsuly
viac ako 27 kg	nie viac ako 4 kapsuly
viac ako 34 kg	nie viac ako 5 kapsúl
viac ako 40 kg	nie viac ako 6 kapsúl
viac ako 47 kg	nie viac ako 7 kapsúl
viac ako 54 kg	nie viac ako 8 kapsúl

Pediatrická populácia

Tento liek nie je určený pre deti do šiestich rokov.

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, Loperamid Dr.Max sa má u týchto pacientov užívať s opatrnosťou vzhľadom na znížený metabolizmus pri prvom prechode pečeňou (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Kapsuly sa majú zapíť vodou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Loperamid Dr.Max je kontraindikovaný u detí do 2 rokov.

Loperamid sa nesmie užívať ako primárna liečba:

- u pacientov s akútnou dyzentériou (charakterizovanou prítomnosťou krvi v stolici a vysokou horúčkou),
- u pacientov s akútnou ulceróznou kolitídou,
- u pacientov s bakteriálnou enterokolitídou spôsobenou invazívnymi organizmami, ku ktorým patrí napr. *Salmonella*, *Shigella* a *Campylobacter*,
- u pacientov so pseudomembranóznou kolitídou v súvislosti s liečbou širokospektrálnymi antibiotikami.

Loperamid sa nesmie užívať ak by útlm peristaltiky mohol viesť k možnému riziku závažných následkov, ku ktorým patrí ileus, megakolón a toxický megakolón.

Liečbu Loperamidom Dr.Max je nutné hneď ukončiť, ak sa objaví obstipácia, abdominálna distenzia alebo ileus.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba hnačky Loperamidom Dr.Max je len symptomatická. Vždy, keď je možné diagnostikovať etiológiu, sa má v prípade potreby začať so špecifickou liečbou.

U pacientov s akútnou hnačkou, najmä u detí a slabých a starších pacientov, môže dôjsť k úbytku tekutín a elektrolytov. V týchto prípadoch je najdôležitejším opatrením dostatočná náhrada tekutín a elektrolytov.

Ak pri akútnej hnačke nenastane klinické zlepšenie do 48 hodín, má sa podávanie Loperamidu Dr.Max ukončiť a pacientom odporučiť, aby vyhľadali lekára.

U pacientov s AIDS, u ktorých je hnačka liečená Loperamidom Dr.Max, by mala byť liečba ukončená pri prvých prejavoch abdominálnej distenzie. U pacientov s AIDS a infekčnou kolitídou spôsobenou vírusovými i bakteriálnymi patogénmi, ktorí boli liečení loperamidium-chloridom, sa vyskytli izolované hlásenia o zápche so zvýšeným rizikom toxického megakolónu.

Hoci farmakokinetické údaje u pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii, je u týchto pacientov potrebné užívať tento liek s opatrnosťou vzhľadom na znížený metabolizmus pri prvom prechode pečeňou, čo môže znamenať relatívne predávkovanie vedúce k intoxikácii CNS.

V súvislosti s predávkovaním boli hlásené srdcové udalosti vrátane predĺženia intervalu QT a komplexu QRS a tzv. *torsades de pointes*. Niektoré prípady sa skončili smrťou (pozri časť 4.9). Predávkovanie môže odhaliť existujúci Brugadaov syndróm. Pacienti nemajú prekročiť odporúčanú dávku a/ani odporúčané trvanie liečby.

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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 ritonavirom, patriacim k inhibítorm P-glykoproteínu, spôsobuje 2 až 3-násobné zvýšenie plazmatických hladín loperamidu. Klinický význam týchto farmakokinetických interakcií s inhibítormi P-glykoproteínu pri odporúčanom dávkovaní loperamidu nie je známy.

Súbežné užívanie loperamidu (jednorazové dávky 4 mg) a itrakonazolu, inhibítora CYP3A4 a P-glykoproteínu, spôsobuje 3 až 4-násobné zvýšenie plazmatických koncentrácií loperamidu. Inhibítora CYP2C8, gemfibrozil, zvýšil v rovnakej štúdii plazmatické koncentrácie loperamidu približne dvojnásobne. Kombinácia itrakonazolu a gemfibrozilu spôsobuje 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, spôsobuje 5-násobné zvýšenie plazmatických koncentrácií loperamidu. Toto zvýšenie nesúviselo so zvýšeným farmakodynamickým účinkom meraným pupilometriou.

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

Možno očakávať, že lieky s rovnakými farmakologickými vlastnosťami môžu zosilniť účinok loperamidu a že lieky, ktoré zrýchľujú gastrointestinálnu pasáž, môžu účinok znižovať.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Hoci nie sú žiadne náznaky, že loperamid má teratogénne alebo embryotoxické vlastnosti, musia sa starostlivo zväžiť očakávané terapeutické prínosy v porovnaní s potenciálnym rizikom pri podávaní loperamidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra.

Užívanie tohto lieku počas gravidity sa neodporúča. Gravidným ženám sa odporúča konzultácia s lekárom týkajúca sa vhodnej liečby.

Dojčenie

Malé množstvá loperamidu sa môžu objaviť v ľudskom materskom mlieku. Preto sa užívanie loperamidu počas dojčenia neodporúča.

Gravidným alebo dojčiacim ženám sa odporúča konzultácia s lekárom týkajúca sa vhodnej liečby.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri liečbe príznakov hnačky loperamidom sa môže vyskytnúť únava, závraty alebo ospalosť. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov sa preto odporúča zvýšená opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Dospelí a dospelievajúci nad 12 rokov

Bezpečnosť loperamídiu-chloridu bola hodnotená u 3 076 dospelých a dospelievajúcich ≥ 12 rokov, ktorí sa zúčastnili 31 kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdií s loperamídiu-chloridom pri liečbe hnačky. Z týchto sa 26 štúdií týkalo akútnej hnačky (N = 2755) a 5 štúdií sa týkalo chronickej hnačky (N = 321).

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

Tabuľka 1 uvádza nežiaduce reakcie hlásené pri užívaní loperamídiu-chloridu v klinických štúdiách (pri akútnej i chronickej hnačke) a tabuľka 2 zo sledovania po uvedení lieku na trh.

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 loperamídiu-chloridu v klinických štúdiách u dospelých a dospelievajúcich starších ako 12 rokov

Trieda orgánových systémov	Indikácia	
	Akútna hnačka (N = 2 755)	Chronická hnačka (N = 321)
Poruchy nervového systému		
bolesť hlavy	časté	menej časté
závraty	menej časté	časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
zápcha, nauzea, flatulencia	časté	časté
abdominálna bolesť, abdominálny diskomfort, sucho v ústach	menej časté	menej časté
bolesť v hornej časti brucha, vracanie	menej časté	
dyspepsia		menej časté

abdominálna distenzia	zriedkavé	
akútna pankreatitída	neznáme	neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
vyrážka	menej časté	

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri užívaní loperamídiu-chloridu po jeho uvedení na trh

Pri hlásení nežiaducich účinkov loperamídiu-chloridu po uvedení lieku na trh sa nerozlišovalo podľa indikácií (chronická a akútna hnačka), alebo podľa populácie v ktorej sa vyskytli (dospelí či deti), preto nežiaduce účinky uvedené nižšie zahŕňajú zlúčené indikácie aj populáciu jedincov.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	reakcie z precitlivenosti, anafylaktická reakcia (vrátane anafylaktického šoku) a anafylaktoidné reakcie
Poruchy nervového systému	somnolencia, strata vedomia, stupor, znížená úroveň vedomia, hypertónia, poruchy koordinácie
Poruchy oka	mióza
Poruchy gastrointestinálneho traktu	ileus (vrátane paralytického ilea), megakolón (vrátane toxického megakolónu), glosodýnia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	bulózna erupcia (vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy a multiformného erytému), angioedém, žihľavka, pruritus
Poruchy obličiek a močových ciest	retencia moču
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava

Pediatrická populácia

Bezpečnosť loperamídiu-chloridu bola hodnotená u 607 pacientov vo veku 10 dní až 13 rokov, ktorí sa zúčastnili v 13 kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách s loperamídiu-chloridom pri liečbe akútnej hnačky. Nežiaduce reakcie na loperamídiu-chlorid boli u tejto populácie všeobecne podobné tým, ktoré sa vyskytovali v klinických štúdiách s loperamídiu-chloridom u dospelých a dospievajúcich starších ako 12 rokov.

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 (absolútne alebo relatívne spôsobené pečeňovou dysfunkciou) sa môže vyskytnúť útlm centrálného nervového systému (stupor, poruchy koordinácie, ospalosť, mióza, svalová hypertónia a útlm dýchania) retencia moču a ileus. Deti môžu byť citlivejšie voči účinkom na centrálny nervový systém ako dospelí.

U jednotlivcov, ktorí sa predávkovali loperamidom sa pozorovali srdcové udalosti, ako je predĺženie intervalu QT a komplexu QRS, tzv. *torsades de pointes*, iné závažné ventrikulárne arytmie, zastavenie srdca a synkopa (pozri časť 4.4). Boli hlásené aj smrteľné prípady. Predávkovanie môže odhaliť existujúci Brugada syndróm.

Liečba

Ak sa objavia príznaky predávkovania, môže byť podaný naloxón ako antidotum. Vzhľadom na skutočnosť, že dĺžka pôsobenia loperamidu je dlhšia ako naloxónu (1-3 hodiny), môže nastať potreba

opakovaného podania naloxónu. 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: A07 DA03

Mechanizmus účinku

Loperamid sa viaže na opioidné receptory črevnej steny. Následne inhibuje uvoľňovanie acetylcholínu a prostaglandínu, čím upokojuje propulznú peristaltiku a predlžuje čas črevnej pasáže. Loperamid zvyšuje tonus análneho sfinktera a znižuje tak inkontinenciu a nutkanie na defekáciu.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Loperamid sa ľahko vstrebáva z čreva, ale je takmer úplne vychytávaný pečeňou, kde je metabolizovaný, konjugovaný a vylučovaný žlčou.

Distribúcia

Štúdie distribúcie u potkanov ukazujú vysokú afinitu loperamidu k črevnej stene s prednostnou väzbou na receptory longitudinálnej svalovej vrstvy.

Eliminácia

Hlavnou cestou odbúravania loperamidu je oxidatívna N-demetylácia. Biologický polčas loperamidu predstavuje u človeka približne 11 hodín s rozmedzím 9-14 hodín. Nezmenený loperamid a metabolity sa vylučujú prevažne stolicou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie loperamidu na psoch, ktorým sa podávala denná dávka až do 5 mg/kg/deň (30-násobok maximálnej dennej dávky pre človeka „Maximum Human Use Level“ - MHUL) počas 12 mesiacov a na laboratórnych potkanoch, ktorým sa podávala denná dávka až do 40 mg/kg/deň (240-násobok MHUL) počas 18 mesiacov nepreukázali iný toxický účinok než zníženie prírastkov hmotnosti a zníženie prijímania potravy. Hladiny, pri ktorých sa nepozorovali žiadne toxické účinky („No Toxic Effect Levels“ - NTEL) boli v týchto štúdiách 1,25 mg/kg/deň (8-násobok MHUL) u psov a 10 mg/kg/deň (60-násobok MHUL) u potkanov.

Výsledky vykonaných štúdií *in vivo* a *in vitro* preukázali, že loperamid nie je genotoxický.

Nebol preukázaný kancerogénny potenciál. V reprodukčných štúdiách na potkanoch bola vo veľmi vysokých dávkach loperamidu (40 mg/kg/deň – 240-násobok MHUL) pozorovaná narušená fertilita a prežívanie plodov v súvislosti s toxicitou u gravidných samíc potkanov. Nižšie dávky nevykázali žiadny účinok na zdravie samíc alebo plodov a neovplyvnili peri- a postnatálny vývoj.

Predklinické účinky boli pozorované len v dávkach, ktoré znamenali značné prekročenie najvyšších dávok u človeka a ich význam pre klinické použitie je malý.

Predklinické *in vitro* a *in vivo* hodnotenie loperamidu neukazuje žiadny významný elektrofyziológický účinok na srdce v rámci terapeutického rozmedzia koncentrácie ani v prípade významného zvýšenia tohto rozmedzia (až 47-násobok). Ale pri extrémne vysokej koncentrácii spojenej s predávkovaním (pozri časť 4.4) má loperamid elektrofyziológický účinok na srdce pozostávajúci z inhibície draslíkových (hERG) a sodíkových prúdov a arytmií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

laktóza, monohydrát
kukuričný škrob
mastenec
stearát horečnatý

Vrchnák kapsuly:

žltý oxid železitý (E172)
brilantná modrá (E133)
oxid titaničitý (E171)
želatína
laurylsíran sodný

Telo kapsuly:

žltý oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
želatína
laurylsíran sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/PVC/PVDC priehľadný blister.

Balenia po 8, 10, 12, 18 alebo 20 kapsulách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu lieku

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Dr. Max Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

49/0040/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. februára 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. februára 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2022