

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Loperamidklorid Grindeks 2 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 2 mg loperamidklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna kapsula sadrži 95 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Tvrde želatinske kapsule br. 3 (približne veličine 16 mm x 6 mm), ružičastog tijela i s tamnozelenom kapicom, koje sadrže bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Za simptomatsko liječenje akutnog proljeva u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Početna doza je 2 kapsule (4 mg), a zatim po 1 kapsula (2 mg) nakon svake tekuće stolice. Ukupna dnevna doza ne smije prekoračiti 6 kapsula (12 mg).

Adolescenti stariji od 12 godina

Početna doza je 2 kapsule (4 mg), a zatim po 1 kapsula (2 mg) nakon svake tekuće stolice. Ukupna dnevna doza ne smije prekoračiti 4 kapsule (8 mg).

Djeca mlađa od 12 godina

Dostupni su ograničeni podaci za primjenu u djece mlađe od 12 godina (vidjeti dio 4.8).

Za djecu starosti 2-12 godina može biti više primjeren drugi farmaceutski oblik (npr. oralna otopina) i niža jačina loperamida. Primjena u djece starosti 2-12 godina nije dozvoljena bez recepta liječnika. Za djecu mlađu od 2 godine vidjeti dio 4.3.

Najdulje vrijeme primjene je 48 sati.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u osoba s oštećenom funkcijom bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Iako farmakokinetički podaci nisu dostupni za bolesnike s oštećenom funkcijom jetre, potreban je oprez pri primjeni loperamidklorida zbog smanjenog metabolizma prvog prolaza (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Loperamidklorid Grindeks kapsule trebaju se progutati cijele uz nešto tekućine. Kapsule se ne smiju žvakati jer su gorkog okusa. Kapsule se može uzeti bilo kada u tijeku dana, sa ili bez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Loperamidklorid se ne smije koristiti u djece mlađe od 2 godine.

Loperamidklorid se ne smije primijeniti kao primarna terapija:

- u bolesnika s akutnom dizenterijom koja praćenom pojavom krvi u stolici i vrućicom
- u bolesnika s akutnim ulceroznim kolitisom
- u bolesnika s pseudomembranoznim kolitisom koji je povezan s primjenom antibiotika širokog spektra
- u bolesnika s bakterijskim enterokolitisom koji je uzrokovan invazivnim uzročnicima, primjerice *Salmonella*, *Shigella* i *Campylobacter*

Loperamidklorid se ne smije primjenjivati u stanjima kada inhibicija peristaltike može biti štetna (npr. ileus, subileus, megakolon, toksični megakolon itd.). Potrebno je odmah prekinuti s primjenom loperamidklorida u slučaju razvoja konstipacije, abdominalne distenzije ili ileusa.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Treba upozoriti bolesnike da odmah obavijeste liječnika ako primijete da imaju neuobičajeno formiranu i tvrdu stolicu ili više ne osjećaju pokretanje crijeva za vrijeme liječenja ovim lijekom.

Ovo liječenje ne može nadomjestiti antibakterijsko liječenje u slučaju infektivnog proljeva.

Ako pri primjeni loperamidklorida za liječenje akutnog proljeva tijekom 48 sati nema kliničkog poboljšanja, potrebno je prekinuti primjenu lijeka i javiti se liječniku.

Liječenje proljeva loperamidkloridom je isključivo simptomatsko. U slučajevima kada je moguće utvrditi osnovnu etiologiju proljeva, neophodno je primijeniti odgovarajuće specifično liječenje. U liječenju akutnog proljeva prioritet je prevencija gubitka vode i elektrolita. U slučaju dehidracije najvažnija mjera je nadomjesna primjena odgovarajuće tekućine i elektrolita. Ovo je posebice bitno u djece kao i u oslabljenih i starijih osoba s akutnim proljevom. U slučaju dehidracije bolesnik može biti ošamućen i početi povraćati. Suha usta također mogu biti znak dehidracije.

Bolesnici s AIDS-om moraju prekinuti primjenu loperamidklorida pri pojavi prvih znakova abdominalne nadutosti. Naime, u bolesnika oboljelih od AIDS-a s infektivnim kolitisom virusne ili bakterijske etiologije liječenih loperamidkloridom, zabilježeni su slučajevi toksičnog megakolona.

Iako farmakokinetički podaci nisu dostupni za bolesnike s oštećenom funkcijom jetre, potreban je oprez pri primjeni loperamidklorida u tih bolesnika zbog smanjenog metabolizma prvog prolaza. Ovaj lijek treba se koristiti s povećanim oprezom u bolesnika s oštećenjem jetre jer relativno predoziranje može dovesti do toksičnog učinka na središnji živčani sustav (SŽS).

Povezano s predoziranjem, prijavljeni su kardiološki događaji, uključujući produženi QT interval i QRS kompleks te *torsades de pointes*. U nekim slučajevima došlo je do smrtnog ishoda (vidjeti dio

4.9.). Predoziranjem se može otkriti postojeći Brugada sindrom. Bolesnici ne smiju prekoračiti preporučenu dozu i/ili preporučeno trajanje liječenja.

Pomoćne tvari

Potrebno je upozoriti bolesnike da svaka kapsula lijeka Loperamidklorid Grindeks sadrži 95 mg laktoze. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Neklinički podaci upućuju da je loperamid supstrat P-glikoproteina. Istodobna primjena loperamida (16 mg u pojedinačnoj dozi) s kinidinom ili ritonavirom, koji su inhibitori P-glikoproteina, rezultirala je dvostrukim ili trostrukim porastom razina loperamida u plazmi. Nepoznat je klinički značaj ove farmakokinetičke interakcije inhibitora P-glikoproteina i loperamida primijenjenog u preporučenim dozama (2 do 16 mg dnevno).

Istodobna primjena loperamida (4 mg u pojedinačnoj dozi) i itakonazola, koji je inhibitor CYP3A4 i P-glikoproteina, rezultirala je trostrukim do četverostrukim porastom koncentracije loperamida u plazmi. U istom je ispitivanju gemfibrozil (inhibitor CYP2C8) izazvao porast koncentracije loperamida u plazmi za otprilike 2 puta. U kombinaciji s itakonazolom i gemfibrozilom zabilježen je četverostruki porast vršne koncentracije loperamida u plazmi, dok je ukupna plazmatska izloženost povećana za 13 puta. Ovakva povećanja nisu bila povezana s učincima na SŽS ispitivanima psihomotoričkim testovima (npr. subjektivnom procjenom omamljenosti i testom zamjene znakova i brojeva, engl. *Digit Symbol Substitution Test*).

Istodobna primjena loperamida (16 mg u pojedinačnoj dozi) i ketokonazola, koji je inhibitor CYP3A4 i P-glikoproteina, rezultirala je porastom koncentracije loperamida u plazmi za 5 puta. Ovo povećanje nije bilo povezano s porastom farmakodinamičkih učinaka koji su ispitivani pupilometrijom.

Istodobna peroralna primjena dezmopresina rezultirala je trostrukim povećanjem koncentracije dezmopresina u plazmi, vjerojatno zbog slabije peristaltike.

Za očekivati je da će lijekovi sa sličnim farmakološkim svojstvima pojačavati učinak loperamidklorida dok bi lijekovi koji ubrzavaju gastrointestinalni prolaz trebali smanjivati njegovo djelovanje.

Loperamid može imati interakciju sa sakvinavirom, gospinom travom (engl. *St. John wort*) i odoljenom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o sigurnosti primjene loperamidklorida tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da ima direktno ili indirektno štetno djelovanje vezano uz reproduktivnu toksičnost. Kao mjera opreza preporučuje se izbjegavati primjenu loperamidklorida tijekom trudnoće, a posebice tijekom prvog tromjesečja.

Dojenje

Male količine loperamida mogu biti prisutne u majčinom mlijeku. Stoga se ovaj lijek ne preporučuje tijekom dojenja. Trudnice ili žene koje doje treba savjetovati da se obrate liječniku zbog izbora odgovarajućeg liječenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učincima loperamidklorida na plodnost u ljudi. Rezultati ispitivanja na životinjama ne ukazuju na bilo kakav štetni učinak loperamidklorida na plodnost kod primjene u terapijskim dozama.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Loperamidklorid Grindeks umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom liječenja proljeva loperamidkloridom može nastupiti umor, omaglica i omamljenost te se stoga preporučuje oprez pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 i više godina:

Sigurnost primjene loperamidklorida procijenjena je na 3076 odraslih osoba i adolescenata od 12 i više godina, koji su sudjelovali u 31 kontroliranih i nekontroliranih kliničkih ispitivanja liječenja proljeva. Od toga, 2755 bolesnika su liječeni od akutnog proljeva u 26 ispitivanja i 321 bolesnik od kroničnog proljeva u 5 ispitivanja.

Najčešće zabilježene (s incidencijom $\geq 1\%$) nuspojave u kliničkim ispitivanjima s loperamidkloridom u bolesnika s akutnim proljevom bile su: konstipacija (2,7%), flatulencija (1,7%), glavobolja (1,2%) i mučnina (1,1%). Najčešće zabilježene (s incidencijom $\geq 1\%$) nuspojave u kliničkim ispitivanjima bolesnika s kroničnim proljevom bile su: flatulencija (2,8%), konstipacija (2,2%), mučnina (1,2%) i omaglica (1,2%).

Nuspojave su navedene prema organskom sustavu i sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 Nuspojave zabilježene pri primjeni loperamidklorida u kliničkim ispitivanjima s odraslima i adolescentima u dobi ≥ 12 godina ili nakon puštanja u promet

Klasifikacija organskih sustava	Indikacija	
	Akutni proljev (N=2755)	Iskustvo nakon puštanja lijeka u promet
Poremećaji imunološkog sustava		
reakcije preosjetljivosti*		rijetko
anafilaktička reakcija (uključujući anafilaktički šok)*		rijetko
anafilaktoidna reakcija*		rijetko
Poremećaji živčanog sustava		
glavobolja	često	
omaglica	manje često	
izrazita pospanost*		manje često
gubitak svijesti*		rijetko
stupor*		rijetko
smanjena razina svijesti*		rijetko
povišen mišićni tonus*		rijetko
poremećaj koordinacije*		rijetko
Poremećaji oka		
mioza*		rijetko
Poremećaji probavnog sustava		
akutni pankreatitis		nepoznato
konstipacija, mučnina,	često	

Klasifikacija organskih sustava	Indikacija	
	Akutni proljev (N=2755)	Iskustvo nakon puštanja lijeka u promet
flatulencija		
bol u abdomenu, nelagoda u području abdomena, suha usta	manje često	
bol u gornjem abdomenu, povraćanje	manje često	
distenzija abdomena	rijetko	
ileus* (uključujući paralitički ileus)		rijetko
megakolon* (uključujući toksični megakolon)		rijetko
bol u jeziku*		rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
osip	manje često	
bulozne kožne reakcije* (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i <i>erythema multiforme</i>)		rijetko
angioedem*		rijetko
urtikarija*		rijetko
pruritus*		rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		
Retencija urina*		rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
umor*		rijetko

* Simptomi prijavljeni nakon puštanja lijeka u promet. Budući da izvješća nakon puštanja lijeka u promet ne razlikuju kronične i akutne indikacije ili odraslu i adolescentsku populaciju, učestalost se procjenjuje na temelju kliničkih ispitivanja s loperamidkloridom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene loperamidklorida procijenjena je na 607 djeteta u dobi od 10 dana do 13 godina, koji su sudjelovali u ukupno 13 kontroliranih i nekontroliranih kliničkih ispitivanja u liječenju akutnog proljeva. Općenito, nuspojave zabilježene u ovoj populaciji bile su usporedive s onima koje su zabilježene u kliničkim ispitivanjima provedenim u odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojave lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

U slučaju predoziranja (uključujući relativno predoziranje zbog oštećenja funkcije jetre) može nastupiti depresija SŽS (stupor, poremećaj koordinacije, izrazita pospanosti, mioza, povišeni mišićni tonus i respiratorna depresija), suha usta, nelagoda u abdomenu, mučnina, povraćanje, konstipacija, retencija urina i ileus.

Djeca mogu biti osjetljivija na učinke vezane uz SŽS nego odrasli.

Kod pojedinaca koji su se predozirali loperamidom (postoje izvješća za doze od 40 mg do 792 mg), opaženi su kardiološki događaji kao što je produženi QT interval i QRS-kompleks i/ili druge ozbiljne ventrikularne aritmije (uključujući *torsades de pointes*), srčani zastoj i sinkopa (vidjeti dio 4.4.). Prijavljeni su i smrtni slučajevi. Predoziranjem se može otkriti postojeći Brugada sindrom.

Liječenje

U slučajevima predoziranja, trebao bi se pratiti EKG radi detekcije produljenja QT intervala.

U slučaju pojave simptoma predoziranja vezanih za SŽS, nalokson se može primijeniti kao antidot. S obzirom na produljeno trajanje djelovanja loperamida u odnosu na nalokson (1 do 3 sata), možda će biti potrebna ponovljena primjena naloksona. Stoga je potrebno bolesnika pojačano nadzirati tijekom najmanje 48 sati kako bi se mogli uočiti mogući znakovi depresije SŽS-a.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antipropulzivi, ATK oznaka: A07DA03

Mehanizam djelovanja

Vezanjem na opioidne receptore u stijenci tankog crijeva loperamid smanjuje propulzivnu peristaltiku, povećavajući vrijeme prolaza sadržaja kroz crijevo inhibirajući otpuštanje acetilkolina i prostaglandina. Loperamid poboljšava apsorpciju vode i elektrolita, posebice u ileumu. Loperamid također povećava tonus analnog sfinktera što pomaže u smanjenju fekalne inkontinencije i urgentnosti defekacije.

Zahvaljujući visokom afinitetu prema stijenci crijeva i opsežnom metabolizmu prvog prolaza, loperamid gotovo ne prolazi u sustav cirkulacije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Većina administriranog loperamida se apsorbira u crijevu, ali sistemska bioraspoloživost loperamida iznosi samo otprilike 0,3% zbog opsežnog metabolizma prvog prolaza.

Distribucija

Ispitivanja raspodjele loperamida provedena na štakorima pokazuju njegov veliki afinitet za stijenku crijeva s osobitom sklonošću vezanja za receptore u uzdužnom mišićnom sloju. Na bjelančevine plazme (najvećim dijelom na albumin) veže se 95% loperamida. Neklinički podaci pokazuju da je loperamid supstrat P-glikoproteina.

Biotransformacija

Loperamid se gotovo u cijelosti izlučuje putem jetre, gdje se najvećim dijelom metabolizira, konjugira i izlučuje putem žuči. Oksidativna N-demetilacija je glavni metabolički put loperamida koji je uglavnom posredovan enzimima CYP3A4 i CYP2C8. Koncentracija nepromijenjenog oblika loperamida u plazmi ostaje izrazito niska zbog opsežnog metabolizma prvog prolaza.

Eliminacija

U ljudi poluvijek eliminacije loperamida iznosi otprilike 11 sati, s rasponom od 9 do 14 sati. Nepromijenjen oblik loperamida i njegovi metaboliti uglavnom se izlučuju putem fecesa.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji. Može se pretpostaviti da će farmakokinetička svojstva loperamida, te interakcije s drugim lijekovima biti usporedivi s onima u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički učinci primijećeni su samo pri izloženosti koja premašuje maksimalnu izloženost u ljudi što značajno ukazuje na manju kliničku važnost. Ispitivanja akutne i kronične toksičnosti provedene s loperamidom nisu pokazala relevantnu toksičnost.

Neklinička *in vitro* i *in vivo* ocjena loperamida ne ukazuje na značajne učinke na elektrofiziologiju srca u rasponu terapijski relevantnih koncentracija kao ni pri značajnim višestrukim vrijednostima tog raspona (do 47 puta). Međutim, pri iznimno visokim koncentracijama povezanim s predoziranjem (vidjeti dio 4.4.), loperamid ima djelovanje na elektrofiziologiju srca koje se sastoji od inhibicije struja kalija (hERG) i natrija te aritmija.

Nisu pronađene indicije o mutagenim učincima u *in vivo* i *in vitro* ispitivanjima s loperamidkloridom i loperamidklorid oksidom koji je predlijeak loperamidklorida. Ispitivanja karcinogenosti s loperamidkloridom nisu pokazala znakove onkogenog potencijala.

Loperamid nije imao učinka na plodnost u muških štakora koji su primili prije parenja doze do 40 mg/kg. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti nisu zabilježeni relevantni učinci na plodnost, embriofetalni razvoj i laktaciju nakon primjene netoksičnih doza za majku. Nisu uočeni znakovi teratogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
magnezijev stearat (E572)

Kapsula:

želatina (E441)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
boja *brilliant blue FCF* (E133)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Veličina pakiranja: 6, 8, 10, 12, 16, 18 ili 20 kapsula u PVC/Al blisterima, u kartonskoj kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AS GRINDEKS

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvija

Telefon: +371 67083205

E-mail: grindeks@grindeks.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-567925884

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. svibnja 2023.

Datum obnove odobrenja: /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. studenoga 2024.