

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Relopil 2 mg oralni liofilizat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2 mg loperamidklorida što odgovara 1,85 mg loperamida po oralnom liofilizatu

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 1,0 mg aspartama (E951)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni liofilizat.

Bijele do gotovo bijele, okrugle tablete, s utisnutim slovom T na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje akutnog proljeva u odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

U početku dva oralna liofilizata (4 mg), nakon čega slijedi 1 oralni liofilizat (2 mg) nakon svake tekuće stolice, najranije 1 sat nakon početne doze. Uobičajena doza je 3- 4 oralna liofilizata (6 mg- 8 mg) dnevno; maksimalna dnevna doza ne smije prelaziti 6 oralnih liofilizata (12 mg).

Adolescenti od 12 godina i stariji

U početku jedan oralni liofilizat (2 mg), nakon čega slijedi 1 oralni liofilizat (2 mg) nakon svake tekuće stolice, najranije 1 sat nakon početne doze.

Maksimalna dnevna doza ne smije prelaziti 4 oralna liofilizata (8 mg).

Maksimalno trajanje liječenja bez savjetovanja s liječnikom je 2 dana.

Djeca

Ovaj lijek nije namijenjen djeci u dobi od 2 do 12 godina.

Starije osobe:

Za starije osobe nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje bubrega:

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre:

Iako nema dostupnih farmakokinetičkih podataka o bolesnicima s oštećenjem jetre, zbog smanjenog metabolizma pri prvom prolasku ovaj lijek u takvih bolesnika treba koristiti s oprezom (vidjeti dio 4.4).

Način primjene:

Oralni liofilizat treba staviti na jezik, gdje se otapa i može progutati sa slinom. Za oralni liofilizat nije potrebno unositi tekućinu.

4.3 Kontraindikacije

Loperamidklorid je kontraindiciran u:

- bolesnika s poznatom preosjetljivošću na loperamidklorid ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- djece mlađe od 2 godine
- bolesnika s akutnom dizenterijom, koju karakterizira krv u stolici i povišena tjelesna temperatura
- bolesnika s akutnim ulceroznim kolitisom
- bolesnika s bakterijskim enterokolitisom uzrokovanim invazivnim organizmima, uključujući salmonelu, šigelu i kampilobakter
- bolesnika s pseudomembranoznim kolitisom povezanim s primjenom antibiotika širokog spektra

Loperamidklorid se ne smije koristiti kada se želi izbjeći inhibicija peristaltike zbog mogućeg rizika od značajnih posljedica, uključujući ileus, megakolon i toksični megakolon.

Primjenu loperamidklorida treba odmah prekinuti ako su prisutni ileus ili zatvor ili kad se razvije distenzija abdomena.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje proljeva loperamidkloridom je samo simptomatsko. Kad god se može utvrditi temeljna etiologija, prema potrebi treba dati posebnu terapiju.

Prioritet kod akutnog proljeva je sprječavanje ili povratak gubitka tekućina i elektrolita. To je osobito važno u male djece i u slabih i starijih bolesnika s akutnim proljevom. Korištenje loperamidklorida ne isključuje primjenu odgovarajuće nadomjesne terapije tekućinom i elektrolitima.

Budući da trajni proljev može biti pokazatelj potencijalno ozbiljnijih stanja, loperamidklorid se ne smije koristiti kroz dulje razdoblje dok se ne istraži osnovni uzrok proljeva.

U slučaju akutnog proljeva, ako se unutar 48 sati ne primijeti kliničko poboljšanje, primjenu loperamidklorida treba prekinuti, a bolesnike savjetovati da se posavjetuju s liječnikom.

Primjenu loperamidklorida treba prekinuti čim se stolica učvrsti ili čim nema daljnjeg pražnjenja crijeva dulje od 12 sati.

Bolesnici s AIDS-om liječeni loperamidkloridom zbog proljeva trebaju prekinuti liječenje pri najranijim znakovima distenzije abdomena. U bolesnika s AIDS-om s infektivnim kolitisom od virusnih i od bakterijskih patogena liječenih loperamidkloridom postoje izolirani izvještaji o opstipaciji s povećanim rizikom od toksičnog megakolona.

Iako nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnike s oštećenjem jetre, loperamidklorid u takvih bolesnika treba koristiti s oprezom zbog smanjenog metabolizma pri prvom prolasku, jer može rezultirati relativnim predoziranjem koje dovodi do toksičnosti za središnji živčani sustav (SZS).

U vezi s predoziranje zabilježeni su srčani događaji uključujući QT interval i produljenje kompleksa QRS te torsades de pointes. Neki su slučajevi imali smrtonosni ishod (vidjeti dio 4.9). Predoziranje može razotkriti postojeći Brugada sindrom. Bolesnici ne smiju prekoračiti preporučenu dozu i/ili preporučeno trajanje liječenja.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po oralnom liofilizatu, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 1,0 mg aspartama u svakom oralnom liofilizatu. Aspartam je izvor fenilalanina. Može Vam naškoditi ako bolujete od fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Neklinički podaci pokazali su da je loperamidoklorid supstrat P-glikoproteina. Istodobna primjena loperamidoklorida (pojedinačna doza od 16 mg) s kinidinom ili ritonavinom, koji su oba inhibitori P-glikoproteina, rezultirala je povećanjem od 2 do 3 puta razine loperamidoklorida u plazmi. Kada se loperamidoklorid daje u preporučenim dozama, klinička važnost ove farmakokinetičke interakcije s inhibitorima P-glikoproteina nije poznata.

Istodobna primjena loperamidoklorida (pojedinačna doza od 4 mg) i itrakonazola, inhibitora CYP3A4 i P-glikoproteina, rezultirala je povećanjem od 3 do 4 puta koncentracije loperamidoklorida u plazmi. U istom ispitivanju, inhibitor CYP2C8, gemfibrozil, povećao je loperamidoklorid za približno 2 puta. Kombinacija itrakonazola i gemfibrozila rezultirala je četverostrukim povećanjem vršnih razina loperamidoklorida u plazmi i povećanjem od 13 puta ukupne izloženosti plazmi. Ta povećanja nisu bila povezana s učincima na središnji živčani sustav (SŽS) mjerena psihomotornim testovima (tj. subjektivna omamljenost i test zamjene simbola znamenkama).

Istodobna primjena loperamidoklorida (pojedinačna doza od 16 mg) i ketokonazola, inhibitora CYP3A4 i P-glikoproteina, rezultirala je povećanjem od 5 puta koncentracije loperamidoklorida u plazmi. Ovo povećanje nije bilo povezano s povećanjem farmakodinamičkih učinaka mjerenih pupilometrijom.

Istodobno liječenje oralnim dezmpresinom rezultiralo je trostrukim povećanjem koncentracije dezmpresina u plazmi, vjerojatno zbog sporije gastrointestinalne pokretljivosti.

Očekuje se da lijekovi sličnih farmakoloških svojstava mogu pojačati učinak loperamida i da lijekovi koji ubrzavaju gastrointestinalni tranzit mogu smanjiti njegov učinak.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća.

Ograničena je količina podataka o uporabi loperamidoklorida u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu loperamidoklorida tijekom trudnoće.

Dojenje

Ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja loperamidu zanemariva. Loperamid se može privremeno propisati tijekom dojenja ako mjere prehrane nisu dovoljne.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učincima loperamidoklorida na plodnost u ljudi. Rezultati ispitivanja na životinjama ne ukazuju na bilo kakav učinak loperamidoklorida na plodnost pri terapijskim dozama.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kod sindroma proljeva liječenih loperamidom mogu se pojaviti umor, omaglica ili omamljenost. Stoga je preporučljivo biti oprezan pri vožnji automobila ili radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Pedijatrijska populacija

Sigurnost loperamidklorida procijenjena je u 607 bolesnika u dobi od 10 dana do 13 godina koji su sudjelovali u 13 kontroliranih ili nekontroliranih kliničkih ispitivanja koja su u liječenju akutnog proljeva koristila loperamidklorid. Sveukupno, profil nuspojava u ovoj populaciji bolesnika bio je sličan onomu koji je primijećen u kliničkim ispitivanjima s loperamidkloridom u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina.

Odrasli i djeca u dobi ≥ 12 godina

Sigurnost loperamidklorida procijenjena je u 2755 odraslih i djece u dobi ≥ 12 godina koji su sudjelovali u 26 kontroliranih i nekontroliranih kliničkih ispitivanja loperamidklorida kojeg se koristilo za liječenje akutnog proljeva.

Najčešće prijavljene (tj. ≥ 1 % incidencije) nuspojave na lijekove (nuspojave) u kliničkim ispitivanjima s loperamidkloridom za akutni proljev bile su: konstipacija (2,7%), flatulencija (1,7%), glavobolja (1,2%) i mučnina (1,1%)).

Tablica 1. prikazuje nuspojave koje su zabilježene pri uporabi loperamidklorida u kliničkom ispitivanju (akutni proljev) ili u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

Kategorije učestalosti koriste sljedeću konvenciju: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); i vrlo rijetko ($< 1/10\,000$).

Tablica 1: Nuspojave

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava			Reakcija preosjetljivosti ^a Anafilaktička reakcija (uključujući anafilaktički šok) ^a Anafilaktoidna reakcija ^a	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Omaglica Somnolencija ^a	Gubitak svijesti ^a Stupor ^a Poremećena razina svijesti ^a Mišićna hipertoničnost ^a Anomalije koordinacije ^a	
Poremećaji oka			Mioza ^a	
Poremećaji probavnog sustava	Konstipacija Mučnina Flatulencija	Bol u abdomenu Nelagoda u abdomenu Suha usta	Ileus ^a (uključujući paralitički ileus) Megakolon ^a (uključujući toksični	Akutni pankreatitis

		Bol u gornjem dijelu abdomena Povraćanje Dispepsija ^a	megakolon ^b) Distenzija abdomena Glosodinija ^c	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	Bulozna erupcija ^a (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza i polimorfni eritem) Angioedem ^a Urtikarija ^a Pruritus ^a	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Zadržavanje mokraće ^a	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Umor ^a	

a: Uključivanje ovog izraza temelji se na postmarketinškim izvješćima za loperamidklorid. Kako se u postupku utvrđivanja postmarketinških nuspojava nije razlikovala kronična i akutna indikacija ili učestalost kod odraslih i djece, učestalost se procjenjuje iz svih kliničkih ispitivanja s loperamidkloridom (akutnog i kroničnog), uključujući ispitivanja u djece ≤12 godina (N = 3683).

b: Vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi.

c: Prijavljeno je samo za tablete koje se mogu rastvoriti u ustima.

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu putem nacionalnog sustava prijavljivanja: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi:

U slučaju predoziranja (uključujući relativno predoziranje zbog disfunkcije jetre), može doći do depresije SZS-a (stupor, poremećaj koordinacije, somnolencija, mioza, mišićna hipertoničnost i depresija disanja), konstipacije, zadržavanja mokraće i ileusa. Djeca i bolesnici s disfunkcijom jetre mogu biti osjetljiviji na učinke na SZS.

U osoba koje su progutale prekomjerne doze loperamidklorida uočeni su srčani događaji kao što su produljenje QT intervala i QRS kompleksa, torsades de pointes, druge ozbiljne ventrikularne aritmije, srčani zastoj i sinkopa (vidjeti dio 4.4). Zabilježeni su i smrtni slučajevi. Predoziranje može razotkriti postojeći Brugada sindrom.

Liječenje:

U slučajevima predoziranja potrebno je EKG praćenje za produženja QT intervala.

Ako se pojave simptomi SZS-a na predoziranje, kao antidot se može dati nalokson. Budući da je trajanje djelovanja loperamidklorida duže od trajanja naloksona (1 do 3 sata), može biti indicirano ponovljeno liječenje naloksonom. Stoga bolesnika treba pomno nadzirati najmanje 48 sati kako bi se otkrila moguća depresija središnjeg živčanog sustava.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za suzbijanje proljeva, lijekovi za liječenje upalnih stanja probavnog sustava i lijekovi s antiinfektivnim djelovanjem u probavnom sustavu, antipropulzivi

ATK oznaka: A07DA03

Loperamidklorid veže se za opijatne receptore u stijenci crijeva, smanjujući propulzivnu peristaltiku, povećavajući vrijeme prolaska kroz crijeva i poboljšavajući resorpciju vode i elektrolita. Loperamidklorid povećava tonus analnog sfinktera, što pomaže u smanjenju fekalne inkontinencije i urgentne defekacije.

U dvostruko slijepom randomiziranom kliničkom ispitivanju na 56 bolesnika s akutnim proljevom koji su primali loperamid, početak antidijaroičnog djelovanja opažen je unutar jednog sata nakon pojedinačne doze od 4 mg. Kliničke usporedbe s drugim lijekovima protiv proljeva potvrdile su ovaj iznimno brz početak djelovanja loperamida.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija: Većina unesenog loperamidklorida apsorbira se iz crijeva, ali zbog značajnog metabolizma pri prvom prolazu, sistemska bioraspoloživost je samo približno 0,3%.

Distribucija: Ispitivanja o distribuciji na štakorima pokazuju visok afinitet za crijevnu stijenku sa sklonošću vezanja za receptore uzdužnog mišićnog sloja. Vezanje loperamidklorida na proteine plazme je 95%, uglavnom za albumine. Neklinički podaci pokazali su da je loperamidklorid supstrat P-glikoproteina.

Metabolizam: Loperamidklorid gotovo se potpuno ekstrahira u jetri, gdje se pretežno metabolizira, konjugira i izlučuje putem žuči. Oksidativna N-demetilacija glavni je metabolički put loperamidklorida, a posreduje se uglavnom putem CYP3A4 i CYP2C8. Zbog ovog vrlo visokog učinka prvog prolaska, koncentracije nepromijenjenog lijeka u plazmi ostaju izuzetno niske.

Eliminacija: Poluvijek loperamidklorida u čovjeka je oko 11 sati s rasponom od 9-14 sati. Do izlučivanja nepromijenjenog loperamidklorida i metabolita uglavnom dolazi putem fecesa.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pretklinički učinci primijećeni su samo pri izloženosti koja premašuje maksimalnu izloženost za ljude što značajno ukazuje na manju kliničku važnost.

Neklinička *in vitro* i *in vivo* procjena loperamidklorida ne ukazuje na značajne elektrofiziološke učinke na srce unutar njegovog terapijski relevantnog raspona koncentracija i na značajne višekratnike ovog raspona (do 47 puta). Međutim, pri iznimno visokim koncentracijama povezanim s predoziranjima (vidjeti dio 4.4), loperamidklorid ima srčane elektrofiziološke učinke koji se sastoje od inhibicije struje kalija (hERG) i natrija te aritmije.

Nisu nađene indicije o mutagenim učincima *in vivo* i *in vitro* ispitivanja na loperamidkloridu i loperamidklorid oksidu, predlijevu loperamidklorida. Ispitivanja karcinogenosti s loperamidkloridom nisu pokazale znakove onkogenog potencijala.

U ispitivanjima o reproduktivnoj toksičnosti nisu primijećeni nikakvi 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

Pululan (E1204)

Manitol (E421)

Natrijev hidrogenkarbonat (E500)

Aspartam (E951)

Polisorbat 80 (E433)

Okus paprene metvice (kukuruzni maltodekstrin, sastojci za okus i modificirani voštani kukuruzni škrob, 1450)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister pakiranja od 6 ili 12 i 10 oralnih liofilizata.

Blister koji se sastoji od PVC/poliamidnog/aluminijskog/PVC blistera sa sigurnosnom odvojjivom folijom od papira/PET/aluminijske folije.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

Da biste uklonili oralni liofilizat iz blistera:

- podignite rub folije;
- skinite foliju u potpunosti;
- istisnite oralni liofilizat;
- izvadite oralni liofilizat iz blistera.

Nemojte gurati oralni liofilizat kroz foliju.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.,

Radnička cesta 47, 10000 Zagreb,
Hrvatska

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

HR-H-740116124

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

05. listopad 2021./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21. veljače 2025.