

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Lopedium akut 2 mg tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 2 mg loperamidklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 127 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Tijelo kapsule je zelene, a kapa sive boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Loperamid je namijenjen za kratkotrajno simptomatsko liječenje akutnog proljeva u odraslih i djece starije od 12 godina ako ne postoji kauzalna terapija. Liječenje dulje od 2 dana provodi se samo ako to propiše liječnik i uz medicinski nadzor.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasli*

Liječenje akutnog proljeva započinje dozom od 4 mg loperamidklorida (2 kapsule), a zatim se nastavlja dozom od 2 mg loperamidklorida (1 kapsula) nakon svake tekuće stolice.

Dnevna doza od 16 mg loperamidklorida (8 kapsula) ne smije se prekoračiti.

##### *Djeca starija od 12 godina*

Liječenje akutnog proljeva započinje dozom od 2 mg loperamidklorida (1 kapsula), a zatim se nastavlja istom dozom loperamidklorida (1 kapsula) nakon svake tekuće stolice. Kod djece najveća dnevna doza mora se odrediti s obzirom na tjelesnu težinu (3 kapsule/20kg), ali se ne smije prekoračiti maksimalna dnevna doza od 8 kapsula na dan.

##### *Posebne populacije*

##### *Pedijatrijska skupina bolesnika*

Lijek nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 12 godina.

##### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih osoba.

*Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze u osoba s oštećenom funkcijom bubrega.

*Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre*

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

#### Način primjene

Kapsule treba progutati cijele, bez žvakanja, s dosta tekućine (npr. čaša vode).

#### **Trajanje liječenja**

Lopedium akut smije se uzimati najduže 2 dana.

Ako proljev ne prestane nakon 2 dana, primjenu lijeka treba prekinuti i posavjetovati se s liječnikom. Liječenje loperamidom dulje od 2 dana može se provoditi samo ako to propiše liječnik i uz medicinski nadzor.

Proljev može uzrokovati veliki gubitak tekućine i elektrolita. Zbog toga je nadoknada tekućine i elektrolita najvažnija terapijska mjera u liječenju proljeva. To se posebno odnosi na djecu.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Primjena Lopedium akuta kontraindicirana je kod sljedećih stanja:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u djece mlađe od 12 godina
- u stanjima kada je potrebno izbjeći usporavanje peristaltike crijeva zbog mogućeg rizika za pojavu teških komplikacija kao što je ileus, megakolon i toksični megakolon. Potrebno je odmah prekinuti s primjenom loperamida u slučaju razvoja ileusa, konstipacije ili abdominalne distenzije.
- u bolesnika s akutnom dizenterijom koja se manifestira pojavom krvi u stolici i vrućicom
- u bolesnika s akutnim ulceroznim kolitisom
- u bolesnika s bakterijskim enterokolitisom koji je uzrokovan invazivnim uzročnicima, primjerice *Salmonella*, *Shigella* i *Campylobacter*
- u bolesnika s pseudomembranoznim kolitisom nakon primjene antibiotika širokog spektra.
- kronični proljev (može se liječiti loperamidom samo ako to propiše liječnik).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Liječenje proljeva loperamidom je isključivo simptomatsko. U slučajevima kada je moguće utvrditi osnovnu etiologiju proljeva, neophodno je primijeniti odgovarajuće specifično liječenje.

Proljev u bolesnika, osobito u djece, može uzrokovati veliki gubitak tekućine i elektrolita. U takvim slučajevima nadoknada tekućine i elektrolita je najvažnija terapijska mjera.

Kod akutnog proljeva, ako pri primjeni loperamida tijekom 48 sati nema kliničkog poboljšanja potrebno je prekinuti primjenu lijeka i javiti se liječniku.

Bolesnici s AIDS-om moraju prekinuti primjenu loperamida pri pojavi prvih znakova abdominalne distenzije. Naime, u ovoj skupini bolesnika liječenih loperamidom zabilježeni su pojedinačni slučajevi opstipacije i povećan rizik za razvoj toksičnog megakolona s manifestacijom infektivnog kolitisa virusne ili bakterijske etiologije.

Iako nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre, potreban je oprez pri primjeni loperamida zbog smanjenog metabolizma prvog prolaza. Ovaj lijek treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem jetre što može dovesti do relativnog prekoračenja doze s posljedičnim toksičnim učinkom na središnji živčani sustav (SŽS).

Povezano s predoziranje, 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). Predoziranje se može otkriti postojeći Brugada sindrom. Bolesnici ne smiju prekoračiti preporučenu dozu i/ili preporučeno trajanje liječenja.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Tvrde kapsule Lopedium akut sadrže laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

#### **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 ritonavinom, koji su inhibitori P- glikoproteina, rezultirala je dvostrukim ili trostrukim porastom razine loperamida u plazmi. Nepoznat je klinički značaj farmakokinetičke interakcije inhibitora P- glikoproteina i loperamida primijenjenog u preporučenim dozama.

Istodobna primjena loperamida (4 mg u pojedinačnoj dozi) i itrakonazola, 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 itrakonazolom i gemfibrozilom zabilježen je četverostruki porast vršne koncentracije loperamida u plazmi, dok je AUC vrijednost (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 oralna primjena dezmpresina rezultirala je trostrukim povećanjem koncentracije dezmpresina u plazmi, vjerojatno zbog slabije peristaltike.

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

#### **4.6. Plodnost trudnoća i dojenje**

##### *Trudnoća*

Nema podataka o sigurnosti primjene loperamida tijekom trudnoće. Iako nema saznanja da loperamid posjeduje teratogena ili embriotoksična svojstva, očekivanu terapijsku korist potrebno je odvagovati naspram mogućih rizika pri primjeni tijekom trudnoće, osobito tijekom prva tri mjesec trudnoće.

Ne preporučuje se primjena ovog lijeka tijekom trudnoće.

##### *Dojenje*

Male količine loperamida mogu biti prisutne u majčinom mlijeku. Stoga se ovaj lijek ne preporučuje tijekom dojenja.

Trudnice ili žene koje doje trebaju se savjetovati sa svojim liječnikom zbog izbora

odgovarajućeg liječenja.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prilikom liječenja proljeva loperamidom može nastupiti umor, omaglica i omamljenost. Stoga se preporučuje oprez pri upravljanju vozilima i radu na strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

##### Podaci o nuspojavama iz kliničkih ispitivanja

*Odrasli i djeca u dobi od 12 i više godina:*

Sigurnost primjene loperamida procijenjena je na 3076 odraslih osoba i djece iznad 12 godina, koji su sudjelovali u 31 kontroliranom i nekontroliranom kliničkom ispitivanju loperamida u liječenju proljeva. Od toga su se 26 ispitivanja odnosila na akutni proljev (N=2755) i 5 ispitivanja na kronični proljev (N=321).

Pritom su najčešće zabilježene nuspojave u kliničkim ispitivanjima kod akutnog proljeva (s incidencijom  $\geq 1\%$ ) bile su konstipacija (2,7%), flatulencija (1,7%), glavobolja (1,2%) i mučnina (1,1%). U kliničkim ispitivanjima kod kroničnog proljeva najčešće zabilježene nuspojave (s incidencijom  $\geq 1\%$ ) bile su flatulencija (2,8%), konstipacija (2,2%), mučnina (1,2%) i omaglica (1,2%).

Podaci u tablici prikazuju rezultate na 3076 odraslih osoba i djece iznad 12 godina koji su sudjelovali u 31 kontroliranom i nekontroliranom kliničkom ispitivanju loperamida u liječenju proljeva. Od toga su se 26 ispitivanja odnosila na akutni proljev (N=2755) i 5 ispitivanja na kronični proljev (N=321). Nuspojave su raspodijeljene prema učestalosti pojave: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje česte ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetke ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetke ( $< 1/10000$ ).

Klasa organskog sustava	Indikacije	
	Akutni proljev (N=2755)	Kronični proljev (N=321)
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		
glavobolja	često	manje često
omaglica	manje često	često
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		
konstipacija, mučnina, flatulencija	često	često
bolovi u abdomenu, nelagoda u području abdomena, suha usta	manje često	manje često
bol u gornjem abdomenu, povraćanje	manje često	
dispepsija		manje često
distenzija abdomena	rijetko	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		
kožni osip	manje često	

##### Podaci o nuspojavama nakon stavljanja lijeka u promet

Tijekom analize nuspojava zabilježenih nakon stavljanja lijeka u promet, nije se mogao razlikovati kronični od akutnog proljeva, kao niti populaciju odraslih od djece, stoga niže navedene nuspojave prikazuju kombinaciju indikacija i populacije. Zabilježene nuspojave tijekom praćenja loperamida nakon stavljanja u promet navedene su prema organskom sustavu (MedDRA). Učestalost nuspojava iz praćenja nakon stavljanja lijeka u promet je nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Poremećaji imunološkog sustava:** reakcije preosjetljivosti, anafilaktična reakcija (uključujući anafilaktični šok), anafilaktoidna reakcija.

**Poremećaji živčanog sustava:** somnolencija, gubitak svijesti, stupor, smanjena razina svijesti, povišen mišićni tonus, poremećaj koordinacije.

**Poremećaji oka:** mioza

**Poremećaji probavnog sustava:** ileus (uključujući paralitički ileus), megakolon (uključujući toksični megakolon), akutni pankreatitis i glosodinitis.

**Poremećaji kože i potkožnog tkiva:** bulozne kožne reakcije (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza i *erythema multiforme*), angioedem, urtikarija i pruritus.

**Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:** retencija urina.

**Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:** umor.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene loperamida procijenjena je na 607 bolesnika starosti od 10 dana do 13 godina koji su sudjelovali u 13 kontroliranih i nekontroliranih kliničkih ispitivanja loperamida u liječenju akutnog proljeva. Općenito profil nuspojava u ovih bolesnika bio je sličan kliničkim ispitivanjima primjene loperamida u odraslih osoba i djece iznad 12 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V](#).

## 4.9. Predoziranje

### *Simptomi*

U slučaju predoziranja (uključujući ovdje i relativno prekoračenje doze zbog poremećaja funkcije jetre) može nastupiti depresija središnjeg živčanog sustava SŽS (stupor, poremećaj koordinacije, somnolencija, mioza, mišićna hipertoničnost i respiratorna depresija), retencija urina i ileus. Djeca mogu biti osjetljivija na učinke SŽS od odraslih.

Kod pojedinaca koji su se predozirali loperamidom, opaženi su kardiološki događaji kao što je produženi QT interval i QRS kompleks, torsades de pointes, druge ozbiljne ventrikularne aritmije, srčani zastoj i sinkopa (vidjeti dio 4.4). Prijavljeni su i smrtni slučajevi. Predoziranjem se može otkriti postojeći Brugada sindrom.

### *Liječenje*

U slučaju pojave simptoma predoziranja kao antidot može se primijeniti nalokson. S obzirom na produljeno trajanje djelovanja loperamida u odnosu na nalokson (1 do 3 sata), možda će biti potrebna ponovljena primjena antidota. 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:** Antidijaroici i pripravci s antiinflamatornim i antiinfektivnim djelovanjem, antipropulzivi  
ATK oznaka: A07DA03

Loperamid je sintetički derivat piperidina, strukturno srodan haloperidolu i difenoksilatu. Poveća tonus crijeva, usporava propulzivnu peristaltiku i smanjuje učestalost stolica kod proljeva. Loperamid je antagonist perifernih opioidnih receptora.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

Opsežno se metabolizira prvim prolaskom kroz jetru, pa je bioraspoloživost oralno primijenjenog loperamida vrlo mala. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se nakon približno 3 – 5 sati. U odraslih osoba loperamid tek neznatno prolazi kroz krvno-moždanu pregradu. Jedna trećina primijenjene doze izlučuje se u nepromijenjenom obliku, a oko dvije trećine izluče se stolicom u obliku metabolita. Manje od 2 % djelatne tvari eliminira se preko bubrega u nepromijenjenom obliku. Poluvrijeme eliminacije iznosi 7 – 15 sati.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički učinci zapaženi su tek kod doza većih od maksimalno dopuštenih terapijskih doza u ljudi i njihov klinički značaj nije poznat.

*In vitro* i *in vivo* ispitivanja loperamida ili njegova prolijeka loperamidoksida nisu pokazala mutagene učinke.

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 predoziranje (vidjeti dio 4.4), loperamid ima djelovanje na elektrofiziologiju srca koje se sastoji od inhibicije struja kalija (hERG) i natrija te aritmija.

Kancerogena ispitivanja loperamidoksida nisu pokazala tumorogeni potencijal.

U ispitivanjima na životinjama nisu zabilježeni značajni toksični učinci na plodnost, embrionalni i fetalni razvoj mladunaca i laktaciju u ženki koje nisu dobivale toksične doze. Nema podataka o teratogenim učincima loperamida.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

*Sadržaj kapsule:*

laktoza hidrat  
magnezijev stearat  
kukuruzni škrob  
talk.

*Tijelo kapsule:*

želatina  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, crni (E172).

*Kapa kapsule:*

želatina  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crni (E172)  
boja patentplava V (E131) (sadrži natrij).

#### **Napomena za dijabetičare**

Jedna kapsula, tvrda sadrži 0,01 zamjenskih jedinica kruha (BE)\*.

\* Jedna zamjenska jedinica kruha sadrži približno 15 g ugljikohidrata.

#### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

#### **6.3. Rok valjanosti**

5 godina.

#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

10 tvrdih kapsula u PP/Al ili PVC/PVDC/Al blisteru.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o, Maksimirska 120, 10000 Zagreb

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

HR-H-944559161

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 28. lipanj 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 02. studenoga 2017.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

19. svibanj 2023.