

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Loperamid Zdravlje

2 mg

tableta

loperamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Loperamid Zdravlje tableta sadrži aktivnu supstancu loperamid u obliku loperamid-hidrohlorida, 2 mg
Za pomoćne supstance vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle, ravne tablete bijele boje sa podionom crtom na jednoj strani.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

Kao dopuna u terapiji akutne dijareje, uz nadoknadu tečnosti i elektrolita.

Za simptomatsku kontrolu kod hronične inflamatorne bolesti crijeva, Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa, kao dodatak specifičnim mjerama kao što su kortikosteroidi i sulfasalazin. Upotreba loperamida u ovim stanjima treba da bude pod kontrolom ljekara specijaliste.

Kao kratkotrajna terapija u kontroli post-operativne dijareje, uključujući i ileostomu.

Djeca

Kao simptomatska terapija kod pogoršanja hronične dijareje, za period korištenja ne duži od 5 dana kod djece iznad devet godina starosti.

4.2. Doziranje i način primjene

Tablete Loperamid Zdravlje se primjenjuju oralno.

Kao dopuna terapiji akutne dijareje

Odrasli i djeca 9-17 godina starosti:

Inicijalna doza je 2-4 mg, a zatim po 2mg tri puta dnevno. Maksimalno 10 mg (5 tableta) za 24 sata.

Djeca ispod 9 godine:

Loperamid Zdravlje tablete se ne preporučuju djeci ispod 9 godina starosti.

Upotreba kod starih pacijenata:

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starih pacijenata.

Upotreba kod oštećene bubrežne funkcije:

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom.

Upotreba kod oštećene funkcije jetre :

Iako odgovarajući farmakokinetički podaci nisu dostupni, kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, loperamid se koristi uz oprez, zbog redukovano metabolizma prvog prolaska kroz jetru. (Vidjeti poglavlje 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*).

Upotreba u simptomatskoj terapiji dijareje udružene sa hroničnim crijevnim poremećajima

Samo odrasli

Studije su pokazale da je doziranje loperamida individualno. Početna doza je između 4 i 8 mg (2 do 4 tablete) na dan, podjeljeno u više pojedinačnih doza. Ukoliko je potrebno doza se može prilagoditi u zavisnosti od težine kliničke slike i terapijskog odgovora. Uobičajeno je da se dnevna doza održavanja dijeli u dvije pojedinačne doze.

4.3. Kontraindikacije

Loperamid Zdravlje tablete 2mg su kontraindikovane kod:

- osoba sa utvrđenom preosjetljivošću na loperamid-hlorid, ili na bilo koju pomoćnu supstancu (vidjeti odeljak 6.1).
- Loperamid se ne treba koristiti kod djece ispod 2 godine starosti

Loperamid se ne treba koristiti kao primarna terapija:

- kod pacijenata sa akutnom dizenterijom kada se javlja krv u stolici i povišena temperatura.
- kod pacijenata sa akutnim ulceroznim kolitisom.
- kod pacijenata sa bakterijskim enterokolitisom prouzrokovanim invazivnim mikroorganizmima kao što su *Salmonella*, *Shigella* i *Campylobacter*.
- kod pacijenata sa pseudomembranoznim kolitisom povezanim sa primjenom antibiotika širokog spektra.

Loperamid se ne smije primjenjivati kada je potrebno izbjeći inhibiciju peristaltike, zbog mogućeg rizika od ozbiljnih posljedica uključujući ileus, megakolon i toksični megakolon. Primjena ovog lijeka mora da se odmah prekine ako dođe do razvoja ileusa, konstipacije ili abdominalne distenzije, naročito kod teško dehidrirane djece.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Terapija dijareje loperamidom je isključivo simptomatska. Uvijek kada je moguće da se utvrdi primarno oboljenje, treba primjeniti specifičnu terapiju. S obzirom da dugotrajan proliv može biti pokazatelj ozbiljnih bolesti, loperamid se ne smije primjenjivati duže vrijeme, već se mora ustanoviti osnovni uzrok proliva.

Kod akutnog proliva je najvažnije spriječiti gubitak tečnosti i elektrolita, odnosno nadoknaditi izgubljenu tečnost i elektrolite. Ovo je naročito važno kod male djece i kod starijih i pacijenata slabijeg zdravlja, sa akutnim prolivom. Liječenje loperamidom ne isključuje primjenu odgovarajućih preparata za nadoknadu tečnosti i elektrolita. Loperamid se ne treba davati djeci od 2 do 6 godina starosti.

Ako se kod akutnog proliva u toku 48 sati ne primijeti kliničko poboljšanje, primjena loperamida se mora odmah prekinuti, a pacijenta savjetovati da kontaktira svog ljekara.

Iako nema raspoloživih farmakokinetičkih podataka o primjeni ovog lijeka kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, potreban je oprez kod primjene loperamida kod ovih pacijenata zbog smanjenog metabolizma prvog prolaza. Ovo za posledicu može imati relativno predoziranje koje dovodi to toksičnog djelovanja na centralni nervni system (CNS).

Pacijenti sa rijetkim poremećajem netolerancije galatoze, nedostatkom lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne trebaju koristiti ovaj lijek jer sadrži laktozu.

Pacijenti sa upalnim bolestima crijeva koji primaju loperamid trebaju se pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave znakova toksičnog megakolona.

Kod pacijenata oboljelih od AIDS-a koji su zbog proliva liječeni loperamidom liječenje se mora prekinuti čim se pojave prvi znaci abdominalne distenzije. Zabilježeni su izolovani slučajevi opstipacije sa povećanim rizikom od razvoja toksičnog megakolona kod pacijenata sa AIDS-om liječenih loperamidom, sa infektivnim kolitisom bilo virusnog ili bakterijskog porijekla.

Istovremena primjena antipsihotika sa antiholinergičkim svojstvima sa loperamidom uzrokuje opstipaciju i oslabljenu crijevnu pokretljivost (motilitet) kod pacijenata sa gastroenteritisom i takva kombinacija se treba pažljivo razmotriti. Pacijenti na ovako kombinovanoj terapiji trebaju se pažljivo pratiti.

Istovremeni unos hinidina i loperamida može uzrokovati znakove respiratorne depresije.

Ako pacijent uzima loperamid za kontrolu epizoda proliva povezanih sa sindromom iritabilnog kolona dijagnostikovanog od strane ljekara i ako do kliničkog poboljšanja ne dođe u toku 48 časova, primjena lijeka se mora prekinuti i pacijent se mora javiti svom ljekaru. Pacijent takođe mora biti upozoren da se ponovo obrati ljekaru u slučaju promjene izgleda simptoma ili ako epizode proliva traju duže od 2 nedjelje.

Prijavljena je povezanost između predoziranja i kardioloških događaja, uključujući produženje QT intervala ili QRS kompleksa i pojavu „*torsades de pointes*“. U nekim slučajevima došlo je do smrtnog ishoda (vidjeti odjeljak 4.9). Predoziranje može da maskira postojeći *Brugada* sindrom. Pacijenti ne treba da prekorače preporučene doze i/ili preporučeno trajanje terapije.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Pretklinički podaci pokazuju da je loperamid supstrat P-glikoproteina. Istovremena primjena loperamida (u pojedinačnoj dozi od 16 mg) sa hinidinom ili ritonavikom koji su inhibitori P-glikoproteina, dovela je do porasta nivoa loperamida u plazmi 2 do 3 puta. Nije poznat klinički značaj ove farmakokinetičke interakcije sa inhibitorima P-glikoproteina, kod primjene loperamida u preporučenim dozama (2 mg do 16 mg maksimalna dnevna doza). U svakom slučaju ova interakcija može doprinjeti razvoju ozbiljnih toksičnih efekata i pogoršanju stanja.

Istovremena primjena loperamida (u pojedinačnoj dozi od 4 mg) sa itrakozanolom (inhibitorom CYP3A4 i P glikoproteina), dovela je do porasta koncentracije loperamida u plazmi 3 do 4 puta. U istom ispitivanju je gemfibrozil (inhibitor CYP2C8) uzrokovao porast koncentracije loperamida približno 2 puta. Kombinacija itrakonazola i gemfibrozila rezultirala je četverostrukim povećanjem maksimalne koncentracije loperamida u plazmi, odnosno zabilježeno je i 13-struko povećanje ukupne ekspozicije u plazmi. Ova povećanja nisu uticala na centralni nervni sistem, što je utvrđeno psihomotornim testovima (npr. Testom subjektivnog ocjenjivanja pospanosti i Testom izmjenjenih tipografskih znakova (*Digit Symbol Substitution Test-DDST*)).

Istovremena primjena loperamida (u pojedinačnoj dozi od 16 mg) sa ketokonazolom, inhibitorom CYP3A4 i P-glikoproteinom, je dovela do povećanja koncentracije loperamida u plazmi 5 puta. Ovo povećanje nije imalo za posljedicu povećan farmakodinamički efekat, što je utvrđeno pupilometrom.

Istovremena oralna primjena sa dezmpresinom je dovela do povećanja koncentracije dezmpresina u plazmi 3 puta, vjerovatno zbog sporijeg gastrointestinalnog motiliteta.

Može se očekivati da će lijekovi sa sličnim farmakološkim svojstvima pojačati dejstvo loperamida, dok bi lijekovi koji ubrzavaju gastrointestinalni prolaz trebalo da umanje njegovo djelovanje.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Nije utvrđena bezbjednost primjene loperamida kod ljudi u toku trudnoće. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da loperamid ima bilo teratogena ili embriotoksična svojstva, očekivana terapijska korist treba se uporediti sa mogućim štetnim dejstvima prije davanja loperamida tokom trudnoće naročito tokom prvog trimestra.

Kao i kod drugih lijekova i loperamid nije preporučljivo primjenjivati u trudnoći, naročito tokom prvog trimestra.

Dojenje

Male količine loperamida mogu se pojaviti u majčinom mlijeku. Zato se ne preporučuje primjena loperamida tokom dojenja.

Ženama koje su u drugom stanju ili doje treba savjetovati da se konsultuju sa svojim ljekarom oko odgovarajuće terapije.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Kod primjene loperamida u liječenju dijareje može doći do gubitka svijesti, smanjenog nivoa svijesti, umora, nesvjestice ili pospanosti. Pacijente treba savjetovati da ne upravljaju vozilima ili rukuju mašinama ako se javi nešto od navedenog (vidjeti dio 4.8 *Neželjena dejstva*)

4.8. Neželjena dejstva

Odrasli i djeca uzrasta iznad 12 godina starosti

Bezbjednost primjene loperamida u liječenju akutnog proliva je procijenjena analizom rezultata 31 kontrolisanih i nekontrolisanih kliničkih ispitivanja u kojima je bilo uključeno 3076 odraslih i djece uzrasta od 12 godina. 26 studija je bilo sa akutnom dijarejom (N=2755), a 5 istraživanja je bilo sa hroničnom dijarejom (N=321).

Najčešće prijavljena neželjena dejstva (npr. ona sa učestalošću $\geq 1\%$) tokom kliničkih ispitivanja u kojima je loperamid primjenjen za liječenje akutnog proliva su: konstipacija (2,7%), naduvenost (1,7%), glavobolja (1,2%) i mučnina (1,1%). U kliničkim ispitivanjima primjene loperamida kod hronične dijareje, najčešće prijavljena neželjena dejstva ($\geq 1\%$ učestalosti) su: nadutost (2,8%), opstipacija (2,2%), mučnina (1,2%) i vrtoglavica (1,2 %).

Tabela 1 prikazuje sva prijavljena neželjena dejstva povezana sa primjenom loperamida tokom kliničkih ispitivanja (akutni proliv) ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Neželjena dejstva su grupisana prema klasama sistema organa i učestalosti javljanja:

Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može biti procijenjeno iz raspoloživih podataka)

Klasa sistema organa	Indikacije		
	Akutna dijareja	Hronična dijareja	Akutna + Hronična dijareja, postmarketinška iskustva
Imunološki poremećaji reakcija preosjetljivosti ^a , anafilaktička reakcija (uključujući anafilaktički šok) ^a anafilaktoidna reakcija ^a			Rijetko

<p>Poremećaji nervnog sistema Glavobolja nesvjestica, pospanost^a gubitak svijesti^a, stupor^a,</p> <p>smanjen nivo svijesti,^a mišićna hipertonija,^a poremećaj koordinacije pokreta^a</p>	<p>Često, Manje često</p>	<p>Manje često Često</p>	<p>Često Često Manje često</p> <p>Rijetko</p>
<p>Poremećaji na nivou oka Mioza</p>			<p>Rijetko</p>
<p>Gastrointestinalni poremećaji konstipacija, mučnina, nadutost</p> <p>bol u abdomenu, nelagoda u abdomenu, suha usta,</p> <p>bol u gornjem dijelu abdomena povraćanje</p> <p>dispepsija^a</p> <p>Ileus^a (uključujući paralitički ileus), Megakolon^a (uključujući toksični megakolon^b),</p> <p>bol u jeziku^a (glosodinija),</p> <p>abdominalna distenzija</p> <p>akutni pankreatitis</p>	<p>Često</p> <p>Manje često</p> <p>Manje često</p> <p>Rijetko</p> <p>Nepoznato</p>	<p>Često</p> <p>Manje Često</p> <p>Manje često</p> <p>Nepoznato</p>	<p>Često</p> <p>Manje često</p> <p>Manje često</p> <p>Manje često</p> <p>Rijetko</p> <p>Rijetko</p> <p>Nepoznato</p>

<p>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</p> <p>Osip</p> <p>Urtikarija^a, Svrbež^a Bulozne erupcije^a (uključujući</p> <p>Stevens-Johnson sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i multiformni eritem), angioedema^a,</p>	<p>Manje često</p>		<p>Manje često</p> <p>Rijetko</p>
<p>Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema</p> <p>Retencija mokraće^a</p>			<p>Rijetko</p>
<p>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</p> <p>Umor^a</p>			<p>Rijetko</p>

^a: Uključivanje ovih neželjenih dejstava je bazirano na post-marketinškim izvještajima za loperamid. S obzirom da postupak za utvrđivanje neželjenih dejstava nakon stavljanja lijeka u promet ne razlikuje hronične i akutne indikacije ili odrasle osobe i djecu, učestalost je zbog toga procijenjena na osnovu podataka iz svih kliničkih ispitivanja sa loperamidom (akutne i hronične indikacije), uključujući ispitivanja kod djece ≤ 12 godina (N = 3683).

^b: Vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka. Za klinička istraživanja neželjena dejstva gdje nije prikazana učestalost, smatra se da neželjeno dejstvo nije primjećeno za ovu indikaciju

Pedijatrijska primjena

Sigurnost loperamida je procijenjena na 607 pacijenata uzrasta 10 dana do 13 godina koji su učestvovali u 13 kontrolisanih i nekontrolisanih istraživanja korištenja loperamida u terapiji akutne dijareje. Uopšteno profil neželjenih dejstava kod pacijenata iz ove populacije su slična kao ona viđena u kliničkim istraživanjima primjene loperamida kod odraslih i djece starije od 12 godina.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Simptomi

U slučaju predoziranja (uključujući relativno predoziranje usljed oštećene funkcije jetre) mogu se javiti: opstipacija, retencija mokraće, ileus i neurološki simptomi (depresija CNS-a- stupor, poremećaj koordinacije, mioza, mišićna hipertoničnost, pospanost i respiratorna depresija).

Djeca i pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre mogu biti osjetljiviji na efekte na centralni nervni sistem.

Kod pojedinaca koji su se predozirali loperamidom, uočeni su kardiovaskularni događaji kao što su produženi QT interval i QRS kompleks, *torsades de pointes*, druge ozbiljne ventrikularne aritmije, srčani arrest i sinkopa (vidjeti odjeljak 4.4). Prijavljeni su i smrtni slučajevi. Predoziranje može da demaskira postojeći *Brugada* sindrom.

Terapija:

Ako se pojave simptomi predoziranja treba odmah primijeniti protiv-otrov nalokson.

Budući da je trajanje djelovanja loperamida duže od djelovanja naloksona (1 do 3 sata), može biti potrebna ponovna primjena naloksona. Pacijenta zbog toga treba intenzivno nadzirati najmanje 48 sati kako bi se pravovremeno uočila eventualna depresija centralnog nervnog sistema.

Djeca i pacijenti sa oštećenom jetrenom funkcijom mogu biti osjetljiviji na efekte na CNS. Dati oralno aktivni ugalj, obezbijediti prohodnost disajnih puteva, ukoliko se značajne količine unesu u toku 2 sata.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska grupa: Antidijaroik, intestinalni antiinflamatorni/antiinfektivni lijek

ATC kod: A07DA03 antipropulziv

Loperamid se vezuje za opijatne receptore u zidu crijeva, zahvaljujući čemu redukuje propulzivne peristaltičke pokrete, povećava intestinalno tranzitno vrijeme i poboljšava resorpciju vode i elektrolita.

To ne mijenja fiziološku floru.

Loperamid povećava tonus analnog sfinktera. On nema centralno dejstvo, zbog njegovog visokog afiniteta za zid crijeva i visokog metabolizma prvog prolaza, vrlo male količine se mogu naći u sistemskej cirkulaciji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Poluživot loperamida kod ljudi iznosi 10.8 sati u rasponu od 9 do 14 časova. Pretklinička ispitivanja distribucije lijeka kod pacova su pokazala da lijek loperamid ima jak afinitet prema zidu crijeva, sa izrazitom sklonošću za vezivanje na receptore uzdužnih mišića crijeva.

Loperamid se dobro resorbuje iz crijeva, ali se u potpunosti ekstrahuje i metaboliše putem jetre, a izlučuje se konjugovan putem žuči.

Zbog značajnog metabolizma prvog prolaza, plazma koncentracije nepromjenjenog lijeka ostaju vrlo niske.

Izlučivanje lijeka obavlja se uglavnom putem fecesa.

5.3. Predkliničke studije o bezbjednosti lijeka

Nema dokaza o teratogenom dejstvu loperamida. Pretklinička ispitivanja akutne i hronične toksičnosti loperamida nisu utvrdila neko određeno toksično djelovanje. Rezultati sprovedenih *in vivo* i *in vitro* ispitivanja pokazuju da loperamid nije genotoksičan.

U pretkliničkim ispitivanjima uticaja na reprodukciju, vrlo visoke doze (40 mg/kg/dan-240 puta veća od maksimalne doze primijenjene kod ljudi) loperamida umanjile su plodnost i stepen preživljavanja fetusa uz toksično djelovanje na skotne ženke pacova. Niže doze nisu imale uticaja na zdravlje ženki ili fetusa i nisu uticale na njegov perinatalni i postnatalni razvoj.

Pretklinička *in vitro* i *in vivo* procjena loperamida ne ukazuje na značajna dejstva na elektrofiziologiju srca u rasponu terapijski relevantnih koncentracija, kao ni pri značajnim višestrukim vrijednostima tog raspona (do 47 puta). Međutim, pri izrazito velikim koncentracijama povezanim sa predoziranjem (vidjeti odjeljak 4.4), loperamid ima dejstvo na elektrofiziologiju srca koje se sastoji od inhibicije struja kalijuma (hERG) i natrijuma, kao i aritmija.

6. FARMACEUTSKE POJEDINOSTI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat; skrob, kukuruzni; skrob, rastvorni; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; magnezijum-stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe 60 mjeseci.

Lijek se ne smije koristiti nakon isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju.

6.4. Posebna upozorenja koja se odnose na čuvanje lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Čuvati lijek van domašaja i pogleda djece!

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: PVC/Alu blister

Spoljašnje pakovanje: Kartonska kutija sa 2x10 tableta u blisteru i uputstvo.

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrebljenih lijekova, ili otpadnih materija dobijenih iz ovih lijekova

Neupotrijebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6.7. Način i mjesto izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Zdravlje A.D. Leskovac

Vlajkova 199

16000 Leskovac
Republika Srbija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Zdravlje A.D. Leskovac
Vlajkova 199,
16000 Leskovac,
Republika Srbija

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pliva d.o.o. Sarajevo
Trg heroja 10
Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-3978/16 od 06.03.2017.

Datum revizije:

14.07.2023.god