

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

LORDIAR 2 mg kapsula, tvrda
loperamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 2 mg loperamidklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Laktoza hidrat. Jedna kapsula sadrži 136,6 mg laktoza hidrata.

Bojilo azorubine, carmoisine (E122).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

LORDIAR 2 mg kapsule su kapsule tijela sive boje i kapice tamno zelene boje. Kapsule sadrže bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Loperamid je namijenjen za simptomatsko liječenje akutnog proljeva u odraslih i djece starije od 12 godina.

Loperamid je također namijenjen za simptomatsko liječenje akutnih epizoda proljeva vezanih sa sindromom iritabilnog kolona u odraslih osoba starijih od 18 godina, a nakon inicijalne kliničke potvrde dijagnoze.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Akutni proljev u odraslih i djece starije od 12 godina

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

Najveća dozvoljena dnevna doza je 12 mg loperamida (6 kapsula).

Simptomatsko liječenje akutnih epizoda proljeva pri sindromu iritabilnog kolona u odraslih osoba starijih od 18 godina

Liječenje započinje dozom od 4 mg loperamida (2 kapsule), a zatim se nastavlja dozom od 2 mg loperamida (1 kapsula) nakon svake tekuće stolice ili u dozi određenoj prema procjeni liječnika. Najveća dozvoljena dnevna doza je 12 mg loperamida (6 kapsula).

Pedijatrijska populacija

Primjena LORDIAR 2 mg kapsula je kontraindicirana u djece mlađe od 12 godina.

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 loperamida zbog smanjenog metabolizma prvog prolaza (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Kroz usta. Kapsule se trebaju uzeti s tekućinom.

4.3. Kontraindikacije

Ovaj je lijek kontraindiciran:

- kod preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u djece mlađe od 12 godina
- 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 koji je povezan s primjenom antibiotika širokog spektra.

Loperamid se ne smije primjenjivati kada je potrebno izbjeći inhibiciju peristaltike jer je mogući rizik 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.

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. U liječenju akutnog proljeva prioritet je prevencija gubitka vode i elektrolita ili njihova nadoknada. Ovo je posebice bitno u djece kao i u oslabljenih i starijih osoba s akutnim proljevom. Primjena loperamida ne isključuje primjenu odgovarajuće nadoknade vode i elektrolita.

S obzirom da dugotrajan proljev može biti pokazatelj potencijalno ozbiljnijih poremećaja, loperamid se ne smije koristiti tijekom duljeg razdoblja, već je potrebno utvrditi osnovni uzrok proljeva.

Ako pri primjeni loperamida za liječenje akutnog proljeva 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 s manifestacijom infekcijskog kolitisa virusne ili bakterijske etiologije zabilježeni su pojedinačni slučajevi opstipacije i povećan rizik za razvoj toksičnog megakolona.

Iako farmakokinetički podaci nisu dostupni za bolesnike s oštećenom funkcijom jetre, potreban je oprez pri primjeni loperamida zbog smanjenog metabolizma prvog prolaza što može rezultirati relativnim predoziranjem s posljedičnim toksičnim učinkom na središnji živčani sustav (SZS).

Ako u bolesnika s epizodom proljeva pri sindromu iritabilnog kolona, koji je prethodno klinički potvrđen, nije nastupilo kliničko poboljšanje tijekom 48 sati, potrebno je prekinuti primjenu loperamida i javiti se liječniku. Također je neophodno obavijestiti liječnika ako se promjeni uzorak simptoma bolesti ili ako ponavljanje epizoda proljeva potraje dulje od dva tjedna.

Prijavljena je povezanost predoziranja i kardioloških događaja, uključujući produljenje QT intervala i QRS-kompleksa te *torsades de pointes*. U nekim slučajevima došlo je do smrtnog ishoda (vidjeti dio 4.9.). Bolesnici ne smiju prekoračiti preporučenu dozu i/ili preporučeno trajanje liječenja.

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

LORDIAR kapsule sadrže bojilo azorubine, carmoisine (E122) koje može uzrokovati alergijske reakcije.

Posebna upozorenja za bolesnike sa sindromom iritabilnog kolona uključena u uputu o lijeku:

Koristite ovaj lijek samo ako Vam je liječnik prethodno dijagnosticirao sindrom iritabilnog kolona.

Ne koristite ovaj lijek prije savjetovanja s Vašim doktorom, čak i ako znate da imate sindrom iritabilnog kolona, ako se sljedeće odnosi na Vas:

- ako ste u dobi od 40 ili više godina i ako je proteklo određeno vrijeme od zadnjeg pogoršanja bolesti
- ako ste u dobi od 40 ili više godina i ako su simptomi bolesti ovaj put različiti od prethodnog
- ako ste nedavno imali krvarenje iz crijeva
- ako patite od teškog zatvora (opstipacije)
- ako osjećate mučninu ili povraćate
- ako ste izgubili apetit ili ste izgubili na tjelesnoj masi
- ako imate teškoće ili Vas boli prilikom mokrenja
- ako imate povišenu tjelesnu temperaturu
- ako ste nedavno putovali u inozemstvo.

Obratite se Vašem liječniku ako razvijete nove simptome, ili ako se simptomi pogoršaju ili se simptomi nisu poboljšali unutar dva tjedna.

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 razina 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 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 AUC vrijednost (ukupna plazmatska izloženost) povećana za 13 puta. Ovakva povećanja nisu bila povezana s učincima na SŽS ispitivanim 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. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da loperamid ima teratogena ili embriotoksična svojstva. Međutim, kao i za ostale lijekove, ne preporučuje se njegova primjena 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

Nije ispitivan učinak na plodnost u ljudi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prilikom liječenja proljeva loperamidom može nastupiti gubitak svijesti, smanjena razina svijesti, umor, omaglica i omamljenost. Stoga se preporučuje oprez pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima (vidjeti dio 4.8.).

4.8. Nuspojave

Odrasli i djeca u dobi od 12 i više godina:

Sigurnost primjene loperamida procijenjena je na 2755 odraslih osoba i djece iznad 12 godina, koji su sudjelovali u 26 kontroliranih i nekontroliranih kliničkih ispitivanja liječenja akutnog proljeva loperamidom. Pritom su najčešće zabilježene nuspojave (s incidencijom $\geq 1\%$) bile konstipacija (2,7%), flatulencija (1,7%), glavobolja (1,2%) i mučnina (1,1%).

Tablica 1 prikazuje nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja (kod liječenja akutnog proljeva) ili tijekom post-marketingškog praćenja.

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

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost			Nepoznato
	Često	Manje često	Rijetko	
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti ¹ , anafilaktična reakcija (uključujući anafilaktični šok) ¹ , anafilaktoidna reakcija ¹	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica, pospanost ¹	gubitak svijesti ¹ , stupor ¹ , smanjena razina svijesti ¹ , povišen mišićni tonus ¹ , poremećaj koordinacije ¹	
Poremećaji oka			mioza ¹	

Odobreno
ALMBIH
25.10.2024.

Poremećaji probavnog sustava	konstipacija, mučnina, flatulencija	bol u abdomenu, nelagoda u području abdomena, suha usta, bol u gornjem abdomenu, povraćanje, dispepsija ¹	ileus ¹ (uključujući paralitički ileus), megakolon ¹ (uključujući toksični megakolon ²), distenzija abdomena	akutni pankreatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		kožni osip	bulozne kožne reakcije ¹ (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza i <i>erythema multiforme</i>), angioedem, urtikarija, pruritus	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			retencija urina ¹	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			umor ¹	

¹ Navođenje ovog termina temelji se na post-marketingškim izvješćima. Budući da se tijekom analize post-marketingški zabilježenih nuspojava nije mogla razlikovati kronična od akutne indikacije, kao niti populacija odraslih od djece, učestalost je procijenjena na temelju kliničkih ispitivanja s loperamidom u liječenju akutnog i kroničnog proljeva, uključujući i ispitivanja u djece ≤12 godina (n=3683).

² Vidjeti dio 4.4.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije 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 korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMS. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj 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 Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Simptomi

U slučaju predoziranja (uključujući ovdje i relativno predoziranje zbog oštećenja funkcije jetre) može nastupiti depresija središnjeg živčanog sustava (SŽS) s pojavom stupora, poremećaja koordinacije, pospanosti, mioze, povišenog mišićnog tonusa i respiratorne depresije. Također mogu biti prisutni konstipacija, retencija urina i ileus.

Odobreno
ALMBIH
25.10.2024.

Djeca i bolesnici s oštećenjem funkcije jetre mogu biti osjetljiviji na učinke vezane uz SŽS.

Kod pojedinaca koji su se namjerno predozirali (prijavljen raspon doza je od 40 mg do 792 mg po danu) loperamidkloridom, opaženi su produljenje QT intervala i QRS-kompleksa, *torsades de pointes* i/ili druge ozbiljne ventrikularne aritmije, srčani zastoj i sinkopa (vidjeti dio 4.4.). Prijavljeni su i smrtni slučajevi.

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.

Vežanjem na opijatne receptore u stjenci tankog crijeva loperamid smanjuje propulzivnu peristaltiku, povećava vrijeme prolaza sadržaja kroz tanko crijevo te poboljšava apsorpciju vode i elektrolita. Loperamid također povećava tonus analnog sfinktera što pomaže u smanjenju fekalne inkontinencije i urgentnosti defekacije.

U dvostruko slijepom randomiziranom kliničkom ispitivanju s 56 bolesnika koji su uzimali loperamid zbog akutnog proljeva, početak antidijarealnog djelovanja uočen je unutar 1 sata nakon pojedinačne doze od 4 mg. Kliničke usporedbe s ostalim antidijaroicima potvrdile su izrazito brz početak djelovanja loperamida.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Distribucija

Ispitivanja raspodjele loperamida provedena na štakorskom modelu pokazuju njegov veliki afinitet za stjenku tankog crijeva s osobitom sklonošću vezanja za receptore u uzdužnom mišićnom sloju. Na bjelancevine 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 je 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.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja akutne i kronične toksičnosti nisu pokazala specifičnu toksičnost loperamida. Rezultati provedenih *in vivo* i *in vitro* ispitivanja upućuju da loperamid nije genotoksičan. U reprodukcijским ispitivanjima s vrlo velikim dozama loperamida (40 mg/kg/dan, što je 20 puta više od najveće doze u ljudi) na temelju usporedbe doze prema tjelesnoj površini (mg/m²), uočene su promjene u fertilitetu i fetalnom preživljavanju, što je povezano s toksičnim učincima u ženki štakora. Manje doze (≥10 mg/kg/dan, što je 5 puta više od najveće doze u ljudi) nisu imale učinka na zdravlje ženki i fetusa te nisu utjecale na peri- i postnatalni razvoj.

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.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
talk

magnezijev stearat

tijelo želatinske kapsule, tvrde sadrži:

- azorubine, carmoisine (E122)
- indigo carmine (E132)
- željezov oksid, crni (E172)
- titanijev dioksid (E171)
- želatinu

kapica želatinske kapsule, tvrde sadrži:

- indigo carmine (E132)
- titanijev dioksid (E171)
- željezov oksid, žuti (E172)
- želatinu

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 (1x10) kapsula u PVC/Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Odobreno
ALMBIH
25.10.2024.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje bez ljekarskog recepta.

7. PROIZVOĐAČ:

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, Vogošća, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka:

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, Vogošća, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, Vogošća, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:

LORDIAR, 2 mg, kapsula, tvrda, 10 kapsula: 04-07.3-2-5360/24 od 25.10.2024.

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE TEKSTA

25.10.2024.

**Odobreno
ALMBIH
25.10.2024.**