

1.3.1	Loperamide hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Seldiar 2 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 2 mg loperamidijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

laktoza	120,7 mg
kinolinsko rumeno (E104)	0,06 mg
rdeče 4R (E124)	0,1 µg
briljantno črno BN (E151)	0,01 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Telo trde kapsule je modrosive, pokrovček pa zelene barve; vsebina kapsule je bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje akutnih in kroničnih drisk neinfekcijskega izvora (npr. po resekciji črevesa, pri kronični vnetni bolezni črevesa, neoplaziji širokega črevesa, driski hormonskega vzroka ali sindromu iritabilnega črevesa).

Zmanjšanje števila in količine iztrebljanja pri bolnikih z ileostomo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in otroci, stari od 6 do 17 let

Zdravljenje akutne driske

Začetni odmerek je 2 kapsuli (4 mg) za odrasle in 1 kapsula (2 mg) za otroke, nato pa naj nadaljujejo z 1 kapsulo (2 mg) po vsakem tekočem odvajanju.

Zdravljenje kronične driske

Začetni odmerek je 2 kapsuli (4 mg) na dan za odrasle in 1 kapsula (2 mg) na dan za otroke. Začetni odmerek je treba prilagoditi bolniku, dokler nima od 1 do 2 trdih iztrebljanj na dan. To ponavadi dosežemo z vzdrževalnim odmerkom od 1 do 6 kapsul (2 mg do 12 mg) na dan.

Za odrasle je največji dovoljeni odmerek pri zdravljenju akutne ali kronične driske 8 kapsul (16 mg) na dan. Največji odmerek za otroke je odvisen od telesne mase (3 kapsule na 20 kg), vendar ne sme biti

1.3.1	Loperamide hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

večji od 8 kapsul (16 mg) na dan.

Otroci, mlajši od 6 let

Kapsule Seldiar se ne smejo uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let (glejte poglavje 4.3).

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom odmerkov ni treba prilagajati.

Bolniki z ledvično okvaro

Bolnikom z ledvično okvaro odmerkov ni treba prilagajati.

Bolniki z jetrno okvaro

Čeprav farmakokinetični podatki pri bolnikih z jetrno okvaro niso znani, je treba loperamid pri teh bolnikih, zaradi zmanjšane učinka prvega prehoda skozi jetra, uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Kapsule je treba pogoltniti cele s tekočino.

4.3 Kontraindikacije

Kapsule Seldiar so kontraindicirane pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kapsule Seldiar se ne smejo uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let (glejte poglavje 4.2).

Loperamid se ne sme uporabljati kot osnovno zdravljenje pri:

- bolnikih z akutno dizenterijo (značilna sta kri na blatu in visoka vročina),
- bolnikih z akutnim ulceroznim kolitisom,
- bolnikih z bakterijskim enterokolitisom, ki ga povzročajo invazivni organizmi vključno z bakterijami *Salmonella*, *Shigella* in *Campylobacter*,
- bolnikih s psevdomembranskim kolitisom, ki je povezan z jemanjem širokospektralnih antibiotikov.

Loperamid se ne sme uporabljati pri stanjih, pri katerih je zaviranje peristaltike lahko škodljivo, kot so ileus, megakolon in toksični megakolon. Če se pojavijo zaprtje, abdominalna distenzija ali ileus, mora bolnik takoj nehati z jemanjem loperamida.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje driske z loperamidom je samo simptomatsko. Kadarkoli je mogoče ugotoviti vzrok zanjo, je treba uporabiti specifično zdravljenje.

Pri bolnikih z drisko, še posebej pri otrocih, lahko pride do pomanjkanja tekočin in elektrolitov. V teh primerih je najustreznejši ukrep nadomeščanje ustrezne tekočine in elektrolitov.

Če se akutna driska po 48 urah zdravljenja ne izboljša, je zdravljenje treba prekiniti in ponovno preveriti vzroke driske.

Če se učinek zdravljenja kronične driske ne pokaže v 10 dneh, nadaljnje zdravljenje odsvetujemo.

Pri bolnikih z AIDS-om, ki so zaradi driske zdravljeni z loperamidom, je treba zdravljenje prekiniti ob prvih znakih abdominalne distenzije. Pri bolnikih z AIDS-om, ki so bili zaradi virusnega ali bakterijskega kolitisa zdravljeni z loperamidom, so znani posamični primeri zaprtja s povečanim tveganjem za toksični megakolon.

Čeprav farmakokinetični podatki pri bolnikih z jetrno okvaro niso znani, je treba loperamid pri teh

1.3.1	Loperamide hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

bolnikov, zaradi zmanjšane učinka prvega prehoda skozi jetra, uporabljati previdno. Bolnike z jetrno okvaro je treba skrbno spremljati glede znakov toksičnosti na osrednje živčevje.

V povezavi s prevelikim odmerjanjem so poročali o srčnih dogodkih, vključno s podaljšanjem intervala QT in kompleksa QRS ter pojavom *torsades de pointes*. Nekateri primeri so se končali s smrtjo (glejte poglavje 4.9). Preveliko odmerjanje lahko razkrije obstoječi Brugadaov sindrom. Bolniki ne smejo preseči priporočenega odmerka in/ali priporočenega trajanja zdravljenja.

Posebne informacije o nekaterih sestavinah zdravila

Zdravilo Seldiar vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Kinolinsko rumeno (E104), rdeče 4R (E124) in briljantno črno BN (E151) lahko povzročijo alergijske reakcije. Lahko imajo neželen vpliv na aktivnost in pozornost pri otrocih.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Neklinični podatki kažejo, da je loperamid substrat za P-glikoprotein. Sočasno jemanje loperamida (16 mg v enem odmerku) in kinidina ali ritonavirja, oba sta zaviralca P-glikoproteina, je povzročilo 2- do 3-kratno povečanje plazemske koncentracije loperamida. Kliničen pomen te farmakokinetične interakcije s P-glikoproteinom, ko je loperamid uporabljen v priporočenih odmerkih, ni znan.

Sočasno jemanje loperamida (4 mg v enem odmerku) in itrakonazola, je zaviralec CYP3A4 in P-glikoproteina, je povzročilo 3- do 4-kratno povečanje plazemske koncentracije loperamida. V isti raziskavi je gemfibrozil, zaviralec CYP2C8, povečal plazemske koncentracije loperamida za približno 2-krat. Kombinacija itrakonazola in gemfibrozila je povzročila 4-kratno povečanje plazemske koncentracije loperamida in 13-kratno povečanje skupne plazemske izpostavljenosti. Ta povečanja niso bila povezana z motnjami centralnega živčevja, kar so ocenjevali s psihomotoričnimi testi (subjektivna ocena zaspanosti in test DSST - *Digit Symbol Substitution Test*).

Sočasno jemanje loperamida (16 mg v enem odmerku) in ketokonazola, je zaviralec CYP3A4 in P-glikoproteina, je povzročilo 5-kratno povečanje plazemske koncentracije loperamida. To povečanje ni bilo povezano s povečanimi farmakodinamskimi učinki, merjenimi s pupilometrijo.

Sočasno zdravljenje s peroralnim desmopresinom je povzročilo 3-kratno povečanje plazemske koncentracije desmopresina, verjetno zaradi upočasnjene motilitete prebavil.

Pričakujemo lahko, da zdravila s podobnimi farmakološkimi učinki povečajo učinek loperamida, in da zdravila, ki pospešijo prehod skozi prebavila, zmanjšajo njegov učinek.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Čeprav ni znano, da bi imel loperamid teratogene ali embriotoksične učinke, je treba pred uporabo loperamida v nosečnosti pričakovane koristi zdravljenja primerjati z možnimi nevarnostmi, še posebej v prvem trimesečju.

Dojenje

Majhna količina zdravila se izloča v materino mleko, zato dojenje med zdravljenjem odsvetujemo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Loperamid ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Loperamid lahko povzroči utrujenost, omotičnost in zaspanost. Bolnika je treba opozoriti na

1.3.1	Loperamide hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

previdnost glede vožnje vozil in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Odrasli in otroci, stari 12 let ali več

Varnost loperamida je bila preverjena pri 3076 odraslih in otrocih, starih 12 let ali več, ki so sodelovali v 31 kontroliranih in nekontroliranih kliničnih raziskavah, v katerih je bil loperamid uporabljen za zdravljenje driske. Izmed teh je bilo 26 raziskav za akutno drisko (N = 2755) in 5 raziskav za kronično drisko (N = 321).

Najpogostejši (1 % ali več) neželeni učinki loperamida v kliničnih raziskavah za akutno drisko so bili: zaprtje (2,7 %), flatulenca (1,7 %), glavobol (1,2 %) in navzea (1,1 %). V kliničnih raziskavah za kronično drisko so bili najpogostejši (1 % ali več) neželeni učinki: flatulenca (2,8 %), zaprtje (2,2 %), navzea (1,2 %) in omotica (1,2 %).

V tabeli 1 so prikazani neželeni učinki ob uporabi loperamida, o katerih so poročali v kliničnih raziskavah (za akutno ali kronično drisko ali oboje) ali v obdobju trženja zdravila.

Neželeni učinki, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Tabela 1: Neželeni učinki zdravila

Organski sistem	Indikacija		
	akutna driska (N = 2755)	kronična driska (N = 321)	akutna in kronična driska, ter izkušnje iz obdobja trženja zdravila
Bolezni imunskega sistema preobčutljivostne reakcije ^a , anafilaktična reakcija (vključno z anafilaktičnim šokom) ^a , anafilaktoidna reakcija ^a			redki
Bolezni živčevja glavobol omotica somnia ^a izguba zavesti ^a , stupor ^a , zmanjšana stopnja zavesti ^a , hipertonija ^a , motnja koordinacije ^a	pogosti občasni	občasni pogosti	pogosti pogosti občasni redki
Očesne bolezni mioza			redki
Bolezni prebavil zaprtje, navzea, flatulenca	pogosti	pogosti	pogosti

1.3.1	Loperamide hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Organski sistem	Indikacija		
	akutna driska (N = 2755)	kronična driska (N = 321)	akutna in kronična driska, ter izkušnje iz obdobja trženja zdravila
bolečine v trebuhu, neugodje v trebuhu, suha usta bolečine v zgornjem delu trebuha, bruhanje dispepsija ileus ^a (vključno s paraličnim ileusom), megakolon ^a (vključno z toksičnim megakolonom ^b), glosodinija ^{a,c} abdominalna distenzija	občasni občasni redki	občasni občasni	občasni občasni občasni redki redki
Bolezni kože in podkožja kožni izpuščaj bulozni izpuščaj ^a (vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in multiformnim eritemom), angioedem ^a , urtikarija ^a , pruritus ^a	občasni		občasni redki
Bolezni sečil retenca urina ^a			redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije utrujenost ^a			redki

a: Vključitev teh učinkov temelji na poročilih iz obdobja trženja zdravila. Ker se v procesu ugotavljanja neželenih učinkov v obdobju trženja zdravila ni razlikovalo med kroničnimi ali akutnimi indikacijami ali odraslimi in otroci, je pogostnost ugotovljena iz vseh kliničnih raziskav z loperamidom, vključno z raziskavami pri otrocih starih 12 let ali manj (N = 3683).

b: Glejte poglavje 4.4.

c: Poročila o tem učinku so bila samo ob jemanju orodisperzibilnih tablet.

Kjer pogostnost neželenega učinka pri raziskavah ni navedena, ta učinek ni bil opažen ali se ni smatral za neželeni učinek pri tej indikaciji.

Pediatrična populacija

Varnost loperamida je bila preverjena pri 607 bolnikih starih od 10 dni do 13 let, ki so sodelovali v 13 kontroliranih in nekontroliranih kliničnih raziskavah, v katerih je bil loperamid uporabljen za zdravljenje akutne driske. Na splošno je bil profil neželenih učinkov pri tej populaciji podoben kot je bil opažen v kliničnih raziskavah pri odraslih in otrocih, starih 12 let ali več.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

1.3.1	Loperamide hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

V primeru prevelikega odmerjanja (vključno z relativnim prevelikim odmerkom zaradi jetrne okvare) se lahko pojavijo depresija osrednjega živčevja (stupor, motnje koordinacije, somnolenca, mioza, hipertoničnost mišic in depresija dihanja), retenca urina in ileus. Otroci so lahko bolj občutljivi za neželene učinke na osrednje živčevje kot odrasli.

Pri posameznikih, ki so zaužili prevelike odmerke loperamida, so opazili srčne dogodke, kot so podaljšanje intervala QT in kompleksa QRS, pojav *torsades de pointes*, druge resne ventrikularne aritmije, srčni zastoj in sinkopa (glejte poglavje 4.4.). Poročali so tudi o smrtnih primerih. Preveliko odmerjanje lahko razkrije obstoječi Brugadaov sindrom.

Zdravljenje

Če se pojavijo simptomi zaradi prevelikega odmerka, je treba dati antidot nalokson. Ker loperamid učinkuje bistveno dalj časa kot nalokson (1 do 3 ure), je treba včasih odmerek naloksona ponoviti. Zato je treba bolnika skrbno spremljati najmanj 48 ur, da bi ugotovili morebitne znake depresije osrednjega živčevja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidiaroiiki, protivnetna in protimikrobna zdravila, antiperistaltiki, oznaka ATC: A07DA03.

Loperamid je močan sintezni antidiaroiik. Zmanjšuje peristaltično gibanje črevesa in preprečuje izgubo vode in elektrolitov iz organizma. Antidiaroični učinek loperamida je rezultat večplastnega delovanja: zavira peristaltiko črevesa (z vezavo na opiatne receptorje v mienteričnem pleksusu) in poveča tonus zadnjika, deluje antisekretorno (verjetno prek kalmodulina), neposredno deluje na črevesno steno (preko holinergičnih in neholinergičnih mehanizmov), zavira s holecistokininom sproženo krčenje žolčnika, v velikih odmerkih pa zavira tudi izločanje želodčne kisline. Čeprav se veže na opiatne receptorje, nima analgetičnega delovanja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po zaužitju se absorbira od 40 % do 65 % loperamida. Največjo serumsko koncentracijo doseže po 5 urah.

Porazdelitev in biotransformacija

Zaradi intenzivne presnove v črevesni steni in jetrih ter izločanja med prvim prehodom skozi jetra je največja koncentracija v serumu sorazmerno majhna. Večina (97 %) loperamida se veže na plazemske beljakovine. Zaradi majhnih serumskih koncentracij običajno ne prehaja skozi krvno možgansko bariero in le majhna količina se ga izloči v mleko. O prehodu skozi posteljico ni natančnih podatkov.

Izločanje

1.3.1	Loperamide hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Razpolovni čas izločanja je od 10 do 12 ur. Približno od 30 % do 40 % loperamida se izloči nespremenjenega z blatom in 1 % z urinom. Pri bolnikih z jetrno okvaro je izločanje lahko upočasnjeno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave akutne toksičnosti so pokazale majhno toksičnost loperamida.

Pri peroralnem vnosu so ugotovili naslednje vrednosti LD₅₀: pri miših 105 mg/kg, pri podganah 185 mg/kg in pri morskih prašičkih 41,5 mg/kg telesne mase. Akutni odmerki do 5 mg/kg so pri psih povzročili bruhanje in parezo zadnjih okončin. Toksičnost loperamida je verjetno povezana z njegovim opioidnim delovanjem.

Pri psih, ki so jim daljše obdobje dajali loperamid, do 5 mg/kg na dan, so se pojavili močna salivacija, bruhanje, depresija, hujšanje in hemoragični enteritis.

Raziskave reproduktivnosti pri podganah in zajcih niso pokazale okvar plodnosti ali škodljivega delovanja na plod pri odmerkih, ki so do 30-krat presegali običajne humane odmerke. Zelo veliki odmerki (od 150 do 200-krat večji od običajnih humanih) pa lahko zmanjšajo plodnost samic in samcev. Pri loperamidu niso ugotovili teratogenih učinkov.

Pri podganah, ki so dobivale 133-krat večje odmerke loperamida od običajnih humanih, niso ugotovili kancerogenih učinkov. O mutagenosti ni podatkov.

Neklinično vrednotenje loperamida *in vitro* ter *in vivo* znotraj terapevtsko pomembnega razpona koncentracij in pri precejšnjih večkratnikih (do 47-kratnikih) tega razpona ni pokazalo pomembnih elektrofizioloških učinkov na srce. Pri izjemno velikih koncentracijah, povezanih s prevelikim odmerjanjem (glejte poglavje 4.4), pa ima loperamid elektrofiziološki učinek na srce, ki vključuje zaviranje tokov kalija (hERG) in natrija ter aritmije.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
smukec (E553b)
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsule:

titanov dioksid (E171)
kinolinsko rumeno (E104)
rdeče 4R (E124)
patentno modro V (E131)
briljantno črno BN (E151)
črni železov oksid (E172)
želatina (E441)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

1.3.1	Loperamide hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica (rumenkasto rjavo steklo, Ph. Eur. tip III), aluminijasta zaporka: 20 trdih kapsul, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/01401/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. 10. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 10. 9. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 8. 2020