

1.3.1	Loperamide hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

### ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

#### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Seldiar – Селдиар тврди капсули од 2 mg

#### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја тврда капсула содржи 2 mg лоперамид хидрохлорид.

Екципиенси:

лактоза	120,7 mg
кинолин жолта боја (E104)	0,06 mg
црвена боја 4R (E124)	0.1 µg
црна боја PN (E151)	0,01 mg

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

#### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Тврда капсула.

Телото на капсулата има сино-сива боја, а капачето има зелена боја; капсулата содржи бел прав.

#### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

##### 4.1 Терапевтски индикации

Симптоматски третман на акутна и хронична дијареа од неинфективно потекло (на пр. по цревна ресекција, при хронични инфламаторни заболувања на цревата, неоплазија на дебело црево, дијареа од хормонално потекло или синдром на иритабилни црева).

Намалување на број и волумен на столица кај пациенти со илеостома.

##### 4.2 Дозирање и начин на употреба

Возрасни и деца на возраст од 6 до 17 години

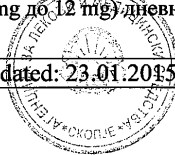
Капсулите треба да се голтнат цели со малку течност.

*Терапија на акутна дијареа*

Почетна доза е 2 капсули (4 mg) за возрасни и 1 капсула (2 mg) за деца, проследено со 1 капсула (2 mg) после секоја мека столица.

*Терапија на хронична дијареа*

Почетна доза е 2 капсули (4 mg) за возрасни и 1 капсула (2 mg) за деца. Оваа почетна доза треба да се прилагодува се до постигнување на 1 до 2 цврсти столица што вообичаено се постигнува со доза на одржување од 1 до 6 капсули (2 mg до 12 mg) дневно.



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

1.3.1	Loperamide hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Максимална доза за акутна и хронична дијареа е 8 капсули (16 mg) дневно за возрасни; кај деца мора да биде во корелација со телесната тежина (3 капсули/20 kg), но не треба да го надминува максимумот од 8 капсули (16 mg) дневно.

#### Деца на возраст до 6 години

Не се препорачува употреба на капсулите Селдиар кај деца до 6 години (погледнете во точка 4.3).

#### Постари пациенти

Не е потребно прилагодување на дозирањето кај постари пациенти.

#### Пациенти со ренални нарушувања

Не е потребно прилагодување на дозирањето кај пациенти со ренални нарушувања.

#### Пациенти со хепатални нарушувања

Иако не се достапни фармакокинетски податоци за пациентите со хепатални нарушувања, потребна е претпазливост при употреба на лоперамид кај овие пациенти поради намалениот метаболизам при прв премин (погледнете во точка 4.4).

### **4.3 Контраиндикации**

Контраиндицирана е употребата на капсулите Селдиар кај пациенти со позната преосетливост на лоперамид или на некој од екипиенсите.

Не се препорачува употреба на капсулите Селдиар кај деца до 6 години (погледнете во точка 4.2).

Лоперамид не треба да се употребува како примарна терапија кај:

- пациенти со акутна дизентерија (која се карактеризира со крвави столици и покачена телесна температура),
- пациенти со акутен улцерозен колитис,
- пациенти со бактериски ентероколитис предизвикан од инвазивни микроорганизми, вклучувајќи *Salmonella*, *Shigella* и *Campylobacter*,
- пациенти со псевдомембранозен колитис поврзан со употреба на антибиотици со широк спектар.

Не се препорачува употреба на лоперамид кога треба да се избегнува инхибиција на перисталтиката поради можниот ризик за значајни последици, вклучувајќи илеус, мегаколон и токсичен мегаколон. Во случај на развој на опстипација, абдоминална дистензија или илеус, терапијата со лоперамид мора веднаш да се прекине.

### **4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања**

Третманот на дијареа со лоперамид е само симптоматски. Секогаш кога може да се утврди постоечката етиологија, кога е соодветно може да се даде специфичен третман.

Кај пациентите со дијареа, особено кај деца, може да дојде до намалување на течностите и електролитите. Во овој случаи, најважна мерка е давање на соодветна терапија за надоместување на течностите и електролитите.

Доколку не се постигне подобрување при акутна дијареа во тек на 48 часа, терапијата треба да се прекине и повторно да се испитаат причините за дијареа.

Не се препорачува продолжување на терапијата при хронична дијареа ако не се постигне ефект за 10 дена.



1.3.1	Loperamide hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Кај пациентите со СИДА кои го земаат лоперамид за третман на дијареа, терапијата треба да се прекине при најраните знаци на абдоминална дистензија. Постојат поединечни извештаи за опстипација со зголемен ризик за токсичен мегаколон кај пациенти со СИДА кои имаат инфективен колитис предизвикан од вирусни и бактериски патогени микроорганизми кои се третирани со лоперамид.

Иако не се достапни фармакокинетски податоци за пациенти со хепатални нарушувања, потребна е претпазливост при употреба на лоперамид кај овие пациенти поради намалениот метаболизам при прв премин. Потребно е внимателно следење на пациентите со хепатална дисфункција заради знаци на токсичност на централниот нервен систем (ЦНС).

*Посебни информации за некои од екципиентите на лекот*

Селдиар содржи лактоза. Пациентите со тешки наследни проблеми на интолеранција на галактоза, Ларр-лактаза дефицит или глюкозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

Азо боите црвена 4R (E124) и црна PN (E151) може да предизвикаат алергиски реакции.

Боите кинолин жолта (E104) и црвена 4R (E124) може негативно да влијаат врз активноста и концентрацијата кај децата.

#### 4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Неклиничките податоци покажаа дека лоперамид е супстрат на Р-гликопротеин. Истовремената администрација на лоперамид (16 mg еднократна доза) со кинидин или ритонавир, и двата се инхибитори на Р-гликопротеин, резултираше со 2- до 3-кратно зголемување на нивоата на лоперамид во плазмата. Не е позната клиничката значајност на оваа фармакокинетска интеракција со инхибиторите на Р-гликопротеин кога лоперамид се дава во препорачаните дози.

Истовремената администрација на лоперамид (4 mg еднократна доза) и итраконазол, инхибитор на СYP3A4 и Р-гликопротеин, резултираше со 3- до 4-кратно зголемување на концентрациите на лоперамид во плазмата. Во истата студија, СYP2C8 инхибиторот гемфиброзил ги зголеми концентрациите на лоперамид во плазмата за приближно 2 пати. Комбинацијата од итраконазол и гемфиброзил резултираше со 4-кратно зголемување на максималните нивоа на лоперамид во плазмата и со 13-кратно зголемување на вкупната изложеност во плазмата. Овие зголемувања не беа поврзани со ефекти на централниот нервен систем измерено со психомоторни тестови (односно субјективна малаксаност и Digit Symbol Substitution Test).

Истовремената администрација на лоперамид (16 mg еднократна доза) и кетоназол, инхибитор на СYP3A4 и Р-гликопротеин, резултираше со 5-кратно зголемување на концентрациите на лоперамид во плазмата. Зголемувањето не беше поврзано со зголемени фармакодинамски ефекти како што беше измерено со пупилометрија.

Истовремената терапија со орален десмопресин резултираше со 3-кратно зголемување на концентрациите на десмопресин во плазмата, веројатно поради побавниот гастроинтестинален мотилитет.

Се очекува дека лековите со слични фармаколошки својства може да го потенцираат дејството на лоперамид и дека лековите кои го забрзуваат гастроинтестиналниот премин може да го намалат неговото дејство.

#### 4.6 Бременост и лактација

Иако нема индикации дека лоперамид има тератогени или ембриотоксични својства, пред да се даде лоперамид во тек на бременоста треба да се процени очекуваната терапевтска корист наспроти можната опасност, особено за време на првото тромесечје од бременоста.



1.3.1	Loperamide hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Мали количини на лоперамид може да се појават во мајчиното млеко кај луѓето. Според тоа, не се препорачува употреба на лоперамид при доене.

#### 4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Лоперамид има мало или умерено влијание врз способноста за возење или за ракување со машини. Лоперамид може да предизвика замор, зашеметеност и малаксаност. На пациентите треба да им се советува да внимаваат при возење или при ракување со машини.

#### 4.8 Несакани дејства

##### Возрасни и деца на возраст $\geq 12$ години

Безбедноста на лоперамид беше испитувана кај 3076 возрасни деца на возраст  $\geq 12$  години кои учествуваа во 31 контролирани и неконтролирани клинички испитувања со лоперамид кој бил употребуван за терапија на дијареа. Од нив, 26 испитувања биле кај акутна дијареа (N = 2755), а 5 кај хронична дијареа (N = 321).

Најчесто забележани (со инциденца  $\geq 1\%$ ) несакани дејства во клиничките испитувања со лоперамид при акутна дијареа биле: опстипација (2.7%), гасови (1.7%), главоболка (1.2%) и гадење (1.1%). Во клиничките испитувања кај хронична дијареа, најчесто забележани (со инциденца  $\geq 1\%$ ) несакани дејства биле: гасови (2.8%), опстипација (2.2%), гадење (1.2%) и зашеметеност (1.2%).

Во Табела 1 прикажани се несаканите дејства кои беа забележани при употреба на лоперамид или од клиничките испитувања (при акутна или хронична дијареа или двете) или од постмаркетинското искуство.

Несаканите дејства кои можат да се појават за време на терапијата со лоперамид се класифицирани во следните групи по редослед на честота:

- многу чести ( $\geq 1/10$ ),
- чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ),
- помалку чести ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ ),
- ретки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ ),
- многу ретки ( $< 1/10,000$ ),
- непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

**Табела 1: Несакани дејства од лекот**

Група на органски системи	Индикација		
	Акутна дијареа (N = 2755)	Хронична дијареа (N = 321)	Акутна и хронична дијареа и постмаркетиншко искуство
Нарушувања на имунолошкиот систем алергиска реакција <sup>a</sup> , анафилактична реакција (вклучувајќи анафилактичен шок) <sup>a</sup> , анафилктоидна реакција <sup>a</sup>			ретки
Нарушувања на нервниот систем Главоболка Зашеметеност поспаност <sup>a</sup>	чести помалку чести	помалку чести чести	чести чести помалку чести





1.3.1	Loperamide hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	МК

#### Симптоми

Во случај на предозирање (вклучувајќи и предозирање поради хепатална дисфункција), може да се појави депресија на ЦНС (ступор, абнормалности во координацијата, поспаност, миоза, мускулна хипертонија и респираторна депресија), ретенција на урина и илеус. Децата може да бидат поосетливи на ЦНС ефектите отколку возрасните.

#### Третман

Во случај на појава на симптоми на предозирање, како антидот може да се даде налоксон. Бидејќи времетраењето на дејството на лоперамид е подолго од она на налоксон (1 до 3 часа), може да има потреба од повторен третман со налоксон. Според тоа, потребно е внимателно следење на пациентот најмалку 48 часа со цел да се утврди можна депресија на ЦНС.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: антипропулзиви, АТС код: A07DA03.

Лоперамид е силен синтетски антидијароичен лек. Ја намалува перисталтичната активност на цревата и го спречува губитокот на вода и електролити од телото. Антидијароичното дејство на лоперамид е резултат на неколку дејства: ја инхибира интестиналната перисталтика (преку врзување со опиоидните рецептори во миентеричниот плексус) и го зголемува тонусот на аналниот сфинктер, има антисекреторно дејство (веројатно преку калмодулинот), дејствува директно на сидот на цревата (преку холинергични и нехолинергични механизми), ги инхибира контракциите на жолчното кесе предизвикани од холецистокининот, а во високи дози ја инхибира и секрецијата на желудечната киселина. Иако лоперамид се врзува за опиоидните рецептори, нема аналгетско дејство.

### 5.2 Фармакокинетика

#### *Апсорпција*

По ингестијата, се апсорбира 40% до 65% лоперамид. Максимални концентрации во серумот се јавуваат за 5 часа.

#### *Дистрибуција и метаболизам*

Поради интензивниот метаболизам во сидот на цревата и црниот дроб и елиминацијата на прв премин (first-pass), максималните концентрации во серумот се релативно ниски. Лоперамид во висок процент (97%) е врзан со плазматските протеини. Поради ниските серумски концентрации, лоперамид вообичаено не ја минува крвно-мозочната бариера и само мали количини се излучуваат во млекото. Нема дефинитивни податоци за минувањето на плацентната бариера.

#### *Елиминација*

Полу-животот на елиминација е 10 до 12 часа. Околу 30% до 40% од лоперамид се излучува непроменет преку фецесот и 1% преку урината. Кај пациенти со хепатални нарушувања, екскрецијата може да биде забавена.

### 5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Студиите за акутна токсичност покажаа ниска токсичност на лоперамид.

По орална администрација, беа утврдени следните LD<sub>50</sub> вредности: 105 mg/kg кај глвци, 185 mg/kg кај стаорци и 41.5 mg/kg телесна тежина кај гвинејски прасиња. Кај кучињата,



1.3.1	Loperamide hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

акутните дози до 5 mg/kg предизвикаа повраќање и пареза на задните екстремитети. Токсичноста на лоперамид веројатно е поврзана со неговото опиоидно дејство.

Кај кучињата на кои им беше даван лоперамид подолго време, до 5 mg/kg дневно, се појави хиперсаливација, повраќање, губиток на телесна тежина и хеморагичен ентеритис.

Студиите за репродукција кај стаорци и кучиња со дози до 30 пати поголеми од вообичаените дози за луѓето, не покажаа докази за нарушување на плодноста или штетност за плодот. Сепак, многу високите дози (150 до 200 пати поголеми од вообичаените дози кај луѓето) можат да ја намалат плодноста кај женките и мажјациите. Не беа забележани тератогени ефекти на лоперамид.

Кај стаорци на кои им беа дадени 133 пати поголеми дози на лоперамид од вообичаената доза за луѓето, не беа забележани канцерогени ефекти. Не се достапни податоци за мутагеност.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 Листа на екципиенси

Содржина на капсулата:  
 лактоза монохидрат  
 пченкарен скроб  
 талк (E553b)  
 магнезиум стеарат (E572)

Обвивка на капсулата:  
 титаниум диоксид (E171)  
 кинолин жолта боја (E104)  
 црвена боја 4R (E124)  
 сина боја V (E131)  
 црна боја PN (E151)  
 црн железо оксид (E172)  
 желатин (E441)

### 6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

### 6.3 Рок на употреба

5 години.

### 6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.

### 6.5 Пакување

Шише (жолтеникаво кафено стакло, Ph. Eug. тип III), алуминиумско капаче: 20 тврди капсули, во кутија.

### 6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

## 7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ



1.3.1	Loperamide hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	МК

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Македонија.

**8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

10.11.1995/

**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

