

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lopacut 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2 mg loperamidihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoinen, pyöreä ja kupera tabletti, jossa on merkintä "6". Halkaisija on 8 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin ripulin oireenmukainen, lyhytaikainen hoito.

Lopacut on tarkoitettu aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Aloitusannos on 2 tablettia, jonka jälkeen 1 tabletti jokaisen ripuliulostuksen jälkeen, aikaisintaan 2-3 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Suurin päivittäinen annos ei saa ylittää 6 tablettia (12 mg) aikuisilla ja 4 tablettia (8 mg) nuorilla. Jos paranemista ei tapahdu 2 päivän sisällä, Lopacutin käyttö tulisi lopettaa.

Iäkkäät henkilöt

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä henkilöillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminta -potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Loperamidia tulee käyttää varoen maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

- Alle 12-vuotiaat lapset.
- Loperamidia ei pidä käyttää ensisijaisena hoitona potilailla, joilla on:
 - akuutti dysenteria (tilalle ominaisia oireita ovat mm. veriset ulosteet ja korkea kuume).
 - akuutti haavainen paksusuolentulehdus tai laajakirjoisten antibioottien käyttöön liittyvä pseudomembranoottinen koliitti.
 - invasiivisten bakteerien (kuten salmonella-, shigella- ja kampylobakteeri) aiheuttama suolitulehdus.
- Tilanteet, joissa peristaltiikan estoa tulee välttää vakavan jälkitaudin kuten ileuksen, megakoolonin ja toksisen megakoolonin riskin vuoksi.
- Krooninen ripuli.
- Loperamidin käyttö on lopetettava välittömästi, jos potilaalla ilmenee ummetusta, vatsan pingotusta tai viitteitä ileuksen kehittymisestä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Loperamidi voi peittää akuutit pahenemisoireet kroonisessa tulehduksellisessa suolistosairaudessa.

Akuutissa ripulissa ensisijaista on estää ja hoitaa neste- ja elektrolyyttivajaus. Erityisen tärkeää tämä on lasten sekä hauraiden ja iäkkäiden potilaiden akuutissa ripulissa. Tällaisissa tapauksissa asianmukaisesta neste- ja elektrolyyttikorvaushoidosta huolehtiminen on tärkein toimenpide.

Loperamidin käyttö ripulin hoidossa on ainoastaan oireenmukaista. Jos ripulin aiheuttaja saadaan selville, on käytettävä siihen tarkoituksenmukaisinta hoitoa.

Jos hoitovastetta akuutissa ripulissa ei saavuteta 48 tunnin kuluessa, valmisteen käyttö lopetetaan ja potilasta kehoitetaan kääntymään lääkärin puoleen.

Koska jatkuva ripuli voi olla merkki mahdollisesta vakavammasta sairaudesta, loperamidia ei tule käyttää pitkäaikaisesti ennen kuin ripulin perimmäinen syy on selvitetty.

Vaikka tietoa lääkkeen farmakokinetiikasta maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole saatavilla, on loperamidia käytettävä näille potilaille varoen, koska maksan ensikierron metabolia on tällöin heikentynyt. Valmisteen käytössä maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, koska seurauksena voi olla yliannostuksesta johtuva keskushermostoperäinen myrkytys.

AIDS-potilaiden ripulin hoidossa loperamidin käyttö tulee lopettaa heti, jos ilmaantuu ensimmäisiä merkkejä vatsan turvotuksesta. Toksista megakoolonia on raportoitu yksittäisinä tapauksina AIDS-potilailla, joiden virus- tai bakteeriperäistä paksusuolentulehdusta on hoidettu loperamidihydrokloridilla.

Suurten loperamidin annosten yhdistäminen P-glykoproteiinia estäviin lääkevalmisteisiin (esim. kinidiini, ritonaviiri, siklosporiini, verapamiili ja jotkut makrolidiantibiootit, kuten erytromysiini ja klaritromysiini) tulee tehdä varoen (ks. kohta 4.5).

Yliannostuksen yhteydessä on ilmoitettu sydäntapahtumista, kuten QT-ajan ja QRS-kompleksin pitenemisestä ja kääntyvien kärkien takykardiasta. Joissakin tapauksissa potilas menehtyi (ks. kohta 4.9). Yliannostus saattaa paljastaa olemassa olevan Brugadan oireyhtymän. Potilaiden ei tule ylittää suositeltua annosta ja/tai suositeltua hoidon kestoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kolestyramiini

Samanaikainen kolestyramiinin käyttö voi vähentää loperamidin imeytymistä.

P-glykoproteiinin estäjät

Ei-kliniiset tutkimukset ovat osoittaneet, että loperamidi on substraatti P-glykoproteiinille, jota löytyy esim. veri-aivoesteestä. Samanaikainen loperamidin (16 mg kerta-annoksena) ja P-glykoproteiinin estäjien kinidiinin tai ritonaviirin anto johti loperamidipitoisuuden 2 – 3 -kertaistumiseen plasmassa. Teoriassa on mahdollista, että myös jakaantuminen keskushermostoon lisääntyy. Tämän farmakokineettisen yhteisvaikutuksen merkitystä ei tunneta, kun loperamidia annetaan suositeltuina annoksina (2 mg, vuorokausiannos korkeintaan 12 mg), mutta riskiä keskushermoston alentuneelle hiilidioksidiherkkyydelle ja siten vaikutusta hengitykseen ei voida sulkea pois. Suurten loperamidin annosten yhdistäminen P-glykoproteiinia estäviin lääkevalmisteisiin (esim. kinidiini, ritonaviiri, siklosporiini, verapamiili ja jotkut makrolidiantibiootit, kuten erytromysiini ja klaritromysiini) tulee tehdä varoen. Annoksen säätämistä on ehkä harkittava.

Itrakonatsoli

Loperamidin 4 mg:n kerta-annos samanaikaisesti itrakonatsolin (CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin estäjä) kanssa aiheutti plasman loperamidipitoisuuden kolmin- tai nelinkertaistumisen. Samassa tutkimuksessa CYP2C8:n estäjä gemfibrotsiili suurensi loperamidin pitoisuuden noin kaksinkertaiseksi. Itrakonatsolin ja gemfibrotsiilin yhdistelmä nelinkertaisti loperamidin huippupitoisuuden plasmassa ja suurensi altistuksen 13-kertaiseksi. Pitoisuuksien suurentumiset eivät liittyneet keskushermostovaikutuksiin, joita mitattiin psykomotorisin testein (so. subjektiivinen uneliaisuus ja numero-merkki -korvaustesti).

Ketokonatsoli

Loperamidin 16 mg:n kerta-annos samanaikaisesti ketokonatsolin (CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin estäjä) kanssa aiheutti plasman loperamidipitoisuuden viisinkertaistumisen. Tämä pitoisuuden suureneminen ei liittynyt lisääntyneisiin farmakodynaamisiin vaikutuksiin, joita mitattiin pupillometrillä.

Desmopressiini

Samanaikainen suun kautta annosteltu desmopressiinihoito johti desmopressiinin plasmapitoisuuden kolminkertaistumiseen, mikä oletettavasti johtuu hitaammasta maha-suolikanavan motiliteetista.

Antikolinergit

Antikolinergit hidastavat mahan ja suoliston tyhjenemistä, mikä voi johtaa loperamidin vaikutuksen voimistumiseen.

Odotettavissa on, että farmakologisilta ominaisuuksiltaan samankaltaiset lääkkeet voivat lisätä loperamidin vaikutusta ja että lääkkeet, jotka nopeuttavat ruoansulatuskanavan toimintaa, voivat vähentää sen vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lääkkeen käytöstä raskaana olevilla naisilla on vähän kliinistä tietoa. Rotilla on havaittu lisääntynyttä sikiökuolleisuutta suurilla annoksilla. Ennen kuin loperamidin käytöstä saadaan enemmän kokemusta, sitä tulisi antaa raskaana oleville naisille vain huolellisen harkinnan jälkeen. Vaikka loperamidilla ei ole todettu olevan teratogeenisiä tai sikiötoksisia ominaisuuksia, odotettu terapeuttinen hyöty ja mahdolliset haitat tulee arvioida ennen kuin loperamidia käytetään raskauden aikana ja etenkin raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Imetys

Rintamaidossa voi esiintyä pieniä määriä loperamidia. Siksi loperamidihydrokloridia ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ripulin johdosta voi esiintyä väsymystä, huimausta tai uneliaisuutta Lopacut-hoidon aikana. Siksi on syytä noudattaa varovaisuutta autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Aikuiset ja ≥ 12 -vuotiaat lapset

Loperamidihydrokloridin turvallisuutta arvioitiin 3076 aikuisella ja ≥ 12 -vuotiailla lapsilla, jotka ottivat osaa loperamidihydrokloridin käyttöä ripulin hoidossa tutkineeseen 31 kontrolloituun ja ei-kontrolloituun kliiniseen tutkimukseen. Näistä 26 tutkimusta tehtiin akuuttia ripulia sairastaneilla potilailla (N=2755) ja 5 tutkimusta kroonista ripulia sairastaneilla potilailla (N=321).

Yleisimmin raportoidut (so. yleisyys 1,0 % tai suurempi) haittavaikutukset akuuttia ripulia sairastaneilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa olivat: ummetus (2.7 %), ilmavaivat (1.7 %), päänsärky (1.2 %) ja pahoinvointi (1.1 %). Kroonista ripulia sairastaneilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoidut (so. yleisyys 1,0 % tai suurempi) haittavaikutukset olivat: ilmavaivat (2.8 %), ummetus (2.2. %), pahoinvointi (1.2 %) ja pyöräytys (1.2 %).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa:

- Hyvin yleinen ($\geq 1/10$),
- Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
- Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),
- Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),
- Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$),
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt joko loperamidin kliinisissä tutkimuksissa tai ne perustuvat kokemuksiin myyntiluvan myöntämisen jälkeen:

Immuunijärjestelmä:

harvinainen: allergisia reaktioita/yliherkkyysoireita^a ja joissakin tapauksissa vaikeita yliherkkyysoireita mukaan lukien anafylaktinen reaktio (mukaan lukien anafylaktinen shokki)^a ja anafylaktoidinen reaktio^a

Psyykkiset häiriöt:

tuntematon: raukeus

Hermosto:

yleinen: heitehuimaus, päänsärky

melko harvinainen: uneliaisuus^a

harvinainen: tajunnan menetys^a, tokkuraisuus^a (stupor), tajunnan tason lasku^a, lisääntynyt lihasjänteys^a (hypertonia), poikkeava koordinaatio^a

Silmät:

harvinainen: mioosi

Ruoansulatuselimistö:

yleinen: ummetus, pahoinvointi, ilmavaivat, vatsakrampit ja koliikki

melko harvinainen: vatsakipu, epämiellyttävä tunne vatsan alueella, suun kuivuminen, ylävatsakipu, oksentelu, dyspepsia

harvinainen: ileus^a (mukaan lukien paralyttinen ileus), vatsan turvotus, megakoolon^a (mukaan lukien toksinen megakoolon^b)

tuntematon: akuutti haimatulehdus

Iho ja ihonalainen kudokset:

melko harvinainen: ihottuma
harvinainen: urtikaria^a, kutina^a, angioedeema^a, rakkulaihottumat^a mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, eryteema multiforme ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Munuaiset ja virtsatie:

harvinainen: virtsaumpi^a

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

harvinainen: väsymys^a

a: Tämän termin sisällyttäminen haittavaikutuksiin perustuu loperamidihydrokloridin markkinoille tulon jälkeisiin raportteihin. Koska markkinoille tulon jälkeisiä haittavaikutuksia määrittelevä prosessi ei erottele kroonista ja akuuttia ripulia sairastavia potilaita tai aikuisia ja lapsia, esiintyvyys on arvioitu kaikista loperamidihydrokloridilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, mukaan lukien ≤ 12-vuotiailla lapsilla tehdyistä tutkimuksista (N=3683).

b: Ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet.

Pediatriiset potilaat

Loperamidihydrokloridin turvallisuutta arvioitiin 607 potilaalla, jotka olivat iältään 10 päivästä 13-vuoteen, ja jotka ottivat osaa loperamidihydrokloridin käyttöä akuutin ripulin hoidossa tutkineeseen 13 kontrolloituun ja ei-kontrolloituun kliiniseen tutkimukseen. Tämän potilasryhmän haittavaikutusprofiili oli yleisesti samanlainen kuin aikuisilla ja 12-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla tehdyissä loperamidihydrokloridin kliinisissä tutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Toksisuus:

Loperamidi 1-2 mg:n vuorokausiannoksella aiheutti 1-6 kuukauden ikäisille lapsille vakavia / erittäin vakavia myrkytystapauksia. 10 mg aiheutti 4 kuukauden ikäisille lapsille erittäin vakavan myrkytyksen. 3 mg 16 tunnin kuluessa aiheutti 4-vuotiaalle kohtalaisen myrkytyksen, kun taas 1 mg 1½-vuotiaalle ja enintään 12 mg 2-vuotiaalle (jota hoidettiin mahahuutelulla) aiheutti lievän myrkytyksen. 26 mg ei aiheuttanut aikuiselle mitään oireita mahahuutelun jälkeen.

Oireet:

Oireet tulevat usein viiveellä ja voivat ilmaantua lapsille toistuvien terapeuttisten annosten jälkeen. Yliannostustapauksissa (myös maksan vajaatoiminnasta johtuva suhteellinen yliannostus) saattaa esiintyä keskushermoston lamaantumista (stupor, koordinaatiohäiriöt, uneliaisuus, mioosi, lisääntynyt lihasjänteys, hengityksen lamaantuminen), virtsaumpea ja suolen tukkeumaa. Velttous, pyörtyys, sekavuus, hallusinaatiot, tajunnantason aleneminen, kooma. Apnea. Kohonnut tai alentunut lihastonus, opistotonus (selkälihaskouristus). Bradycardia, kammiolisälyöntisyys. Hyperglykemia. Pahoinvointi,

öksentelu, ummetus ja harvoissa tapauksissa paralyyttinen ileus. Lapset saattavat olla aikuisia herkempiä lääkkeen keskushermostovaikutuksille.

Henkilöillä, jotka ovat ottaneet liikaa loperamidia, on havaittu sydäntapahtumia, kuten QT-ajan ja QRS-kompleksin pitenemistä, kääntyvien kärkien takykardiaa, muita vakavia kammioperäisiä rytmihäiriöitä, sydänpysähdyksiä ja pyörtyilyä (ks. kohta 4.4). Myös kuolemantapauksia on ilmoitettu. Yliannostus saattaa paljastaa olemassa olevan Brugada-oireyhtymän.

Hoito:

Jos aiheellista, tehdään mahahuuhtelu ja annetaan aktiivihäilyä. Seuranta tulee jatkaa 24 tuntia, jos loperamidiannos on ollut suuri. Jos yliannostusoireita esiintyy, vasta-aineena voidaan antaa naloksonia. Koska loperamidin vaikutusaika on pidempi kuin naloksonin (1–3 tuntia), naloksonia voi olla tarpeen antaa toistamiseen. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin vähintään 48 tunnin ajan mahdollisen keskushermoston lamaantumisen havaitsemiseksi. Keskushermosto- ja hengityslamassa annetaan toistuvasti 0.4 mg naloksonia laskimonsisäisesti (lapsille 0.01 mg/kg i.v.), kunnes vaste saavutetaan. Annostus voidaan uusia tarvittaessa. Mahdollisesti on aloitettava kontrolloitu hengitys. Dystonisissa reaktioissa lihaskrampeihin annetaan diatsepaamia. Hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suolen liikkuvuutta estävät lääkeaineet, ATC-koodi: A07DA03

Loperamidi on syntetinen opioidi, joka inhiboi suolen liikkeitä sitoutumalla suolen seinämässä oleviin opiaattireseptoreihin. Se voi myös vähentää maha-suolikanavan eritystä parantaen näin ripulin oireita. Loperamidi myös lisää peräaukon sulkijalihaksen tonusta. Hoitovaikutus alkaa tunnin kuluttua 4 mg loperamidiannoksen ottamisesta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Loperamidi imeytyy hyvin suolistosta.

Biotransformaatio

Loperamidi metaboloituu lähes täydellisesti konjugoitumalla maksassa ja erittyy sapen kautta ulosteeseen. Sen affiniteetti suolen seinämään ja ensikierron metabolia ovat suuria, joten sitä esiintyy systeemissä verenkierrossa erittäin vähän.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisajan on raportoitu olevan noin 11 tuntia (vaihteluväli 9-14 tuntia).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Loperamidilla tehdyt akuutit ja krooniset tutkimukset eivät ole osoittaneet erityistä toksisuutta. Loperamidilla ja sen aihiolääkkeellä, esim. loperamidoksidilla, tehtyjen *in vivo*- ja *in vitro*-tutkimusten perusteella loperamidi ei ole genotoksinen. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa rotille annetut hyvin suuret loperamidiannokset (40 mg/kg/vrk – 240 kertaa ihmisen enimmäisannos), jotka olivat emoille toksisia, heikensivät hedelmällisyyttä ja sikiöiden eloonjäämistä. Alemmilla annoksilla ei ollut vaikutusta emojen tai sikiöiden terveyteen, eikä niillä ollut vaikutusta sikiön peri- ja postnataalikehitykseen.

Loperamidin ei-kliinisen *in vitro*- ja *in vivo*-arvioinnin mukaan loperamidin hoidollisesti asianmukaiset pitoisuudet sekä huomattavan moninkertaiset (jopa 47-kertaiset) pitoisuudet eivät

aiheuta merkittäviä elektrofysiologisia vaikutuksia sydämeen. Erittäin suurina pitoisuuksina, jotka liittyvät yliannostukseen (ks. kohta 4.4), loperamidilla on sydämeen kohdistuvia elektrofysiologisia vaikutuksia, jotka muodostuvat kalium- (hERG) ja natriumvirtojen estämisestä ja rytmihäiriöistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Selluloosa, mikrokiteinen
Tärkkelys, esigelatinisoitu
Kroskarmelloosinatrium
Piidioksidi, kolloidinen vedetön
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Polydeksstroosi
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

8 ja 10 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/Al).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vitalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
Suomi
Puh: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28073

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2010-11-12 / 2015-10-14

10. TEKSTIN MUUTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2022-04-04

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lopacut 2 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 2 mg loperamidhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund och konvex tablett med märkning "6". Diametern är 8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För symptomatisk korttidsbehandling av akut diarré.
Lopacut är avsett för vuxna och ungdomar över 12 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar över 12 år

Två tabletter initialt, därefter 1 tablett efter varje avföringstillfälle med diarré, tidigast 2-3 timmar efter första dosen. Den maximala dagliga dosen bör inte överstiga 6 tabletter (12 mg) för vuxna och 4 tabletter (8 mg) för ungdomar. Om förbättring inte inträder inom två dagar, skall behandlingen med Lopacut upphöra.

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Loperamid skall användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Barn under 12 år.
- Loperamid ska inte användas som primär behandling hos patienter:
 - Vid akut dysenteri, karakteriserad av blod i avföringen och hög feber.
 - Vid akut ulcerös kolit eller pseudomebranös kolit till följd av behandling med bredspektrumantibiotika.
 - Vid bakteriell enterokolit orsakad av invasiva organismer, inklusive *Salmonella*, *Shigella* och *Campylobakter*.
- När hämning av peristaltiken skall undvikas på grund av risk för betydande sequelae, inklusive ileus, megakolon och toxisk megakolon.
- Kronisk diarré.
- Loperamid måste avbrytas omedelbart när förstoppning, utspänd buk eller ileus utvecklas.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar, eftersom loperamid kan dölja symtomen vid akut försämring.

Prioritet i akut diarré är att förebygga eller återställa vätske- och elektrolytsbrist. Detta är särskilt viktigt för barn och för bräckliga och äldre patienter med akut diarré. I sådana fall är tillförsel av lämplig vätske- och elektrolytssubstitution den viktigaste åtgärden.

Behandling av diarré med loperamid är enbart symptomatisk. Om särskilda bakomliggande orsaker till diarré identifieras, bör speciell behandling ges vid behov.

Om klinisk förbättring inte kan iaktas inom 48 timmar, ska administrering av loperamid vid akut diarré avbrytas och patienterna skall uppmanas att kontakta läkare.

Eftersom ihållande diarré kan vara en indikator på ett allvarligare tillstånd bör loperamid inte användas för längre perioder förrän den bakomliggande orsaken till diarrén har undersökts.

Även om inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion, skall loperamid användas med försiktighet hos dessa patienter på grund av minskad förstapassagemetabolism. Detta läkemedel måste användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eftersom det kan leda till en relativ överdos som leder till CNS-toxicitet.

Hos patienter med AIDS som behandlas med loperamid skall behandlingen avbrytas vid första tecken på utspänd buk. Enstaka fall av toxisk megakolon har rapporterats hos AIDS-patienter med infektiös kolit orsakad av både virus och bakterier som behandlats med loperamidhydroklorid.

Kombination med hög dos loperamid och läkemedel som hämmar P-glykoprotein (kinidin, ritonavir, ciklosporin, verapamil samt vissa makrolidantibiotika t ex erytromycin och klaritromycin) bör ske med försiktighet (se avsnitt 4.5).

Hjärtbiverkningar, inklusive förlängning av QT-intervall och QRS-komplex samt torsade de pointes har rapporterats i samband med överdosering. Vissa fall har haft en dödlig utgång (se avsnitt 4.9). Överdoserings kan avslöja befintligt Brugadas syndrom. Patienter ska inte överskrida den rekommenderade dosen och/eller den rekommenderade behandlingens längden.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kolestyramin

Samtidig administrering av kolestyramin kan minska absorptionen av loperamid.

P-glykoproteinhämmare

Icke-kliniska studier har visat att loperamid är ett substrat för transportproteinet P-glykoprotein som bl.a. finns i blod-hjärnbarriären. Samtidig administrering av loperamid (16 mg som engångsdos) med kinidin eller ritonavir, som båda är p-glykoproteinhämmare, resulterade i en 2- till 3-faldig ökning av loperamids plasmanivåer. Teoretiskt kan också ökad distribution till CNS erhållas. Den kliniska relevansen av denna farmakokinetiska interaktion, när loperamid ges i rekommenderade doser (2 mg, upp till 12 mg dagligen) är ej känd, men risk för centralt minskad känslighet för koldioxid och därmed påverkan på andningen kan inte uteslutas. Kombination med hög dos loperamid och läkemedel som hämmar P-glykoprotein tex kinidin, ritonavir, ciklosporin, verapamil samt vissa makrolidantibiotika tex erytromycin och klaritromycin, bör ske med försiktighet. Dosjustering bör övervägas.

Itrakonazol

Samtidig administrering av loperamid (4 mg som engångsdos) med itraconazol, en hämmare av CYP3A4- och p-glykoprotein, resulterade i en 3- till 4-faldig ökning av loperamids plasmanivåer. I samma studie ökade en hämmare av CYP2C8, gemfibrozil, loperamids plasmanivåer med cirka 2-faldigt. Kombinationen av itraconazol och gemfibrozil resulterade i en 4-faldig ökning av maximal plasmanivå av loperamid och en 13-faldig ökning av total exponering i plasma. Dessa höjningar var inte associerade med effekter på centrala nervsystemet (CNS) mätt med psykomotoriska tester (dvs subjektiv sömnhet och neuropsykologiskatest (Digit symbol substitution test (DSST))).

Ketokonazol

Samtidig administrering av loperamid (16 mg engångsdos) och ketokonazol, en hämmare av CYP3A4 och P-glykoprotein, resulterade i en 5-faldig ökning av loperamids plasmanivåer. Denna ökning var inte associerad med ökade farmakodynamiska effekter mätt med pupillometri.

Desmopressin

Samtidig behandling med oralt desmopressin resulterade i en 3-faldig ökning av desmopressins plasmanivåer, sannolikt på grund av långsammare gastrointestinal motilitet.

Antikolinergika

Antikolinergika förlångsammare magens och tarmarnas tömning och effekten av loperamid kan förstärkas.

Det förväntas att läkemedel med liknande farmakologiska egenskaper kan förstärka loperamids effekt och att läkemedel som påskyndar mag-tarmkanalens passage kan minska deras effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Försök på råttor har visat ökad fosterdödlighet vid höga doser. Under graviditet bör därför, tills ytterligare erfarenhet föreligger, Lopacut ges först efter särskilt övervägande. Även om det inte finns indikationer på att loperamid har teratogena eller embryotoxiska egenskaper, bör den förväntade terapeutiska effekten vägas mot den potentiella risken innan loperamid ges under graviditet, särskilt under den första trimestern.

Amning

Små mängder loperamid kan förekomma i bröstmjölk. Därför är loperamidhydroklorid inte rekommenderad under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Trötthet, yrsel och dåsighet kan förekomma i en situation där diarrésymtom behandlas med Lopacut. Därför är det tillrådligt att använda försiktighet vid bilkörning eller användning av maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Vuxna och barn ≥ 12 år

Säkerheten av loperamidhydroklorid utvärderades hos 3076 vuxna och barn ≥ 12 år som deltog i 31 kontrollerade och okontrollerade kliniska studier med loperamidhydroklorid vid behandling av diarré. Av dessa var 26 studier vid akut diarré (N = 2755) och 5 studier vid kronisk diarré (N = 321).

De vanligaste rapporterade (dvs ≥ 1 % incidens) biverkningarna (ADRs) i kliniska studier med loperamidhydroklorid vid akut diarré var: förstoppning (2,7 %), flatulens (1,7 %), huvudvärk (1,2 %) och illamående (1,1 %). I kliniska studier av kronisk diarré var de vanligaste rapporterade (dvs ≥ 1 % incidens) biverkningarna: flatulens (2,8 %), förstoppning (2,2 %), illamående (1,2 %) och yrsel (1,2 %).

Klassificering av biverkningarnas frekvenser är följande:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$),
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$),
- ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Följande biverkningar har rapporterats antingen i kliniska prövningar eller som erfarenheter med loperamid efter marknadsföring:

Immunsystemet:

sällsynta: allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner^a och i enstaka fall allvarliga överkänslighetsreaktioner inkl. anafylaktiska reaktioner (inkl. anafylaktisk chock)^a, anafylaktoida reaktioner^a

Psykiska störningar:

ingen känd frekvens: dåsighet

Centrala och perifera nervsystemet:

vanliga: yrsel, huvudvärk

mindre vanliga: sömnhet^a

sällsynta: förlust av medvetandet^a, stupor^a, sänkt medvetandegrad^a, hypertoni^a, onormal koordination^a

Ögon:

sällsynta: mios

Magtarmkanalen:

vanliga: förstoppning, illamående, flatulens, bukkramper och kolik

mindre vanliga: buksmärtor, magbesvär, muntorrhet, övre buksmarta, kräkningar, dyspepsi

sällsynta: ileus^a (inkl. paralytisk ileus), utspänd buk, megakolon^a (inkl. toxisk megakolon^b)

ingen känd frekvens: akut pankreatit

Hud och subkutan vävnad:

mindre vanliga: utslag

sällsynta: urtikaria^a, pruritus^a, angioödem^a, bullösa eruptioner^a inklusive Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme och toxisk epidermal nekrolys

Njurar och urinvägar:

sällsynta: urinretention^a

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

sällsynta: trötthet^a

a: Införandet av detta begrepp är baserat på rapporter av loperamidhydroklorid efter marknadsföring. Eftersom processen för att bestämma biverkningar efter marknadsföringen inte skilja mellan kronisk och akut indikationer eller vuxna och barn, är frekvenser uppskattas från alla kliniska studier kombinerat med loperamidhydroklorid inklusive studier på barn ≤ 12 år (N = 3683).

b: Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.

Pediatrik population

Säkerhet för loperamidhydroklorid utvärderades hos 607 patienter i ålderna 10 dagar till 13 år som deltog i 13 kontrollerade och okontrollerade kliniska studier med loperamidhydroklorid används vid behandling av akut diarré. I allmänhet, var biverkningsprofil liknande i denna patientgrupp som ses i kliniska studier med loperamidhydroklorid hos vuxna och barn i åldern 12 år och äldre.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Toxicitet:

1-2 mg/dygn till 1-6 månaders barn gav allvarlig - mycket allvarlig intoxication. 10 mg till 4 månaders barn gav mycket allvarlig intoxication. 3 mg fördelat på 16 tim till 4-åring gav måttlig, medan 1 mg till 1 1/2-åring samt max 12 mg till 2-åring (som ventrikeltömts) gav lindrig intoxication. 26 mg till vuxen gav efter ventrikeltömning inte några symtom.

Symtom:

Symtomen är ofta fördröjda och kan hos barn uppträda efter upprepad terapeutisk dosering. I fall av överdosering (inkl. relativ överdos till följd av nedsatt leverfunktion) kan CNS-depression (stupor, onormal koordination, sömnhet, mios, muskulös hypertoni, och andningsdepression), urinretention och ileus uppträda. Slöhet, yrsel, förvirring, hallucinationer, medvetandesänkning, koma. Apné. Ökad eller minskad muskeltonus, opistotonus. Bradykardi, ventrikulära extraslag (VES). Hyperglykemi. Illamående, kräkningar, förstoppning och i sällsynta fall paralytisk ileus. Barn kan vara känsligare för CNS-effekter än vuxna.

Hos enskilda personer som överdoserat loperamid har hjärtbiverkningar såsom förlängt QT-intervall och QRS-komplex, torsade de pointes, andra svåra ventrikulära arytmier, hjärtstillestånd och synkope observerats (se avsnitt 4.4). Fall med dödlig utgång har också rapporterats. Överdoser kan avslöja befintligt Brugadas syndrom.

Behandling:

Om befogat ventrikeltömning, kol. Övervakning bör utsträckas till 24 timmar om stor dos intagits. Om symtom på överdosering uppträder, naloxon kan ges som antidot. Eftersom duration av loperamid är längre än naloxon (1 till 3 timmar), kan upprepad behandling med naloxon anges. Därför patienten bör övervakas noggrant under minst 48 timmar för att upptäcka eventuell CNS-depression. Vid CNS- och andningsdepression naloxon 0,4 mg i.v. (till barn 0,01 mg/kg i.v.) upprepat tills effekt erhålles och därefter åter vid behov. Eventuellt kontrollerad andning. Vid dystoniska reaktioner, muskeltkramp, ges diazepam. Symtomatisk terapi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Propulsionsdämpande medel
ATC-kod: A07DA03

Loperamid är en syntetisk opioid som hämmar tarmmotilitet genom bindning till opiatreceptorer i tarmväggen och kan också minska förekomsten av gastrointestinalt sekret, vilket resulterar i att diarrésymtomen förbättras. Loperamid ökar också analsfinktertonus. Den antidiarroiska effekten inträffar så snart som en timme efter intag av en 4 mg dos av loperamid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Loperamid absorberas väl från tarmen.

Metabolism

Loperamid tas nästan fullständigt upp och metaboliseras av levern, där det konjugeras och utsöndras via gallan i faeces. På grund av dess höga affinitet för tarmväggen och dess höga första passage-metabolism, når mycket små mängder av loperamid den systemiska cirkulationen.

Eliminering

Halveringstiden för elimination rapporteras vara ca 11 timmar (9-14 timmar).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akuta och kroniska studier med loperamid visade ingen specifik toxicitet. Resultat från *in vivo* och *in vitro*-studier som genomförts med loperamid och dess prodrug, t.ex. loperamidoxid tyder på att loperamid inte är genotoxiskt. I reproduktionstoxikologiska studier på råttor, har mycket höga doser (40 mg/kg/dag – 240 gånger den maximala dosen för människa) av loperamid associerats med maternell toxicitet, minskad fertilitet och fosteröverlevnad. Lägre doser hade ingen effekt på moderns eller fostrets hälsa och påverkade inte peri- och postnatal utveckling.

Toxikologisk utvärdering *in vitro* och *in vivo* av loperamid visar inte på några signifikanta elektrofysiologiska hjärteffekter inom det behandlingsrelevanta koncentrationsintervallet eller vid relevanta multipler av detta intervall (upp till 47 gånger). Vid extremt höga koncentrationer i samband med överdosering (se avsnitt 4.4) har emellertid loperamid elektrofysiologiska hjärteffekter bestående av hämning av kalium- (hERG) och natriumströmmar samt arytmier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin
Stärkelse, pregelatiniserad
Kroskarmellosnatrium
Kiseldioxid, vattenfri kolloidal
Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Polydextros
Hypromellos
Titandioxid (E 171)
Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

8 och 10 filmdragerade tabletter i blister (PVC/Al).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vitalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
FINLAND
Tel: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28073

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-11-12 / 2015-10-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-04-04