

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) aiheuttamassuolitulehdus.
- 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 suolistosairauksessa.

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, ritonaviri, 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: pyöräytys, 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)

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: virtsaumppi^a

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

harvinainen: väsymys^a

a: Tämän termin sisällyttäminen haittavaikutuksiin perustuu loperamidin markkinoille tulon jälkeisiin raportteihin. Koska markkinoille tulon jälkeisiä haittavaikutuksia määrittelevä prosessie 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 varotoimet.

Pediatriiset potilaat

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

FI-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 mahahuuhtelulla) aiheutti lievän myrkytyksen. 26 mg ei aiheuttanut aikuiselle mitään oireita mahahuuhtelun jälkeen.

Oireet:

Oireet tulevat usein viiveellä ja voivat ilmaantua lapsille toistuvien terapeuttien 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, pyöräytyminen, 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 kammiooperäisiä rytmihäiriöitä, sydänpysähdyksiä ja pyörtyilyä (ks. kohta 4.4). Myös kuolemantapauksia on ilmoitettu. Yliannostus saattaa paljastaa olemassa olevan Brugadan oireyhtymän.

Hoito:

Jos aiheellista, tehdään mahahuuhtelu ja annetaan aktiivihiltä. 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 toistetusti 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 synteettinen 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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Loperamidi imeytyy hyvin suolistosta.

Biotransformaatio

Loperamidi metaboloituu lähes täydellisesti konjugoitumalla maksassa ja erittyy sapen kautta ulosteeseen. Se affiniteetti suolen seinämään ja ensikierron metabolia ovat suuria, joten sitä esiintyy systeemisessä 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 emoilte 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

10. TEKSTIN MUUTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2019-08-15