

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lopex 2 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 2 mg loperamidihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Punaruskea, kova liivatekapseli. Kapselin koko: 15 x 5 mm. Sisältö: valkoista jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Akuutti epäspesifinen ripuli ja krooninen ripuli.
- Ärtävän suolen oireyhtymään liittyvien akuuttien ripulijaksojen oireenmukainen hoito aikuisilla.
- Ileostomian jälkeen, jos päivittäisten ulostamiskertojen määrää on tarvetta vähentää.
- Ilman lääkärin määräystä äkillisen ripulin hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset

Akuutti ripuli

Alkuannos on 2 kapselia (4 mg), minkä jälkeen otetaan 1 kapseli (2 mg) jokaisen ripuliulostuksen jälkeen, kunnes riittävä hoitovaste saavutetaan. Enimmäisannos on 8 kapselia (16 mg) vuorokaudessa. Jos riittävää hoitovastetta ei saavuteta 48 tunnissa, valmisteen käyttö tulee lopettaa.

Krooninen ripuli

Alkuannos on 2 kapselia (4 mg), minkä jälkeen otetaan 1 kapseli jokaisen ripuliulostuksen jälkeen, kunnes riittävä hoitovaste saavutetaan.

Jatkohoidossa annostus on yksilöllinen ja vuorokausiannos voidaan jakaa yhteen tai useampaan osaan annokseen. Keskimääräinen annostus on 2–4 kapselia vuorokaudessa. Enimmäisannos on 8 kapselia vuorokaudessa, eikä sitä saa ylittää. Ellei tällä annoksella saavuteta hoitovastetta 10 vuorokaudessa, valmisteen käyttö on syytä lopettaa. Ylläpitohoitoon lääkärin arvioinnin perusteella.

6–12 -vuotiaat (yli 20 kg) lapset

Akuutti ripuli

Akuutin ripulin hoidossa alkuannos on 1 kapseli (2 mg), jonka jälkeen 1 kapseli (2 mg) jokaisen ripuliulostuksen jälkeen. Jos hoitovastetta akuutissa ripulissa ei saavuteta 48 tunnin kuluessa, valmisteen käyttö lopetetaan.

Krooninen ripuli

Kroonisen ripulin hoidossa alkuannos on 1 kapseli (2 mg) vuorokaudessa ja annos sovitetaan

yksilöllisesti kunnes hoitovaste on saavutettu. Hoitovaste saavutetaan yleensä ylläpitoannoksella 1–6 kapselia (2–12 mg) vuorokaudessa.

Enimmäisannos lapsilla on 3 kapselia/20 kg/vrk, mutta annos ei saa ylittää 8 kapselia (16 mg) vuorokaudessa. Valmiste ei sovellu alle 6-vuotiaiden hoitoon. Alle 12-vuotiaille vain lääkärin määräyksestä.

Lapsen paino kiloissa (kg)	Korkein sallittu vuorokausiannos
20–27 kg	3 kapselia
27–34 kg	4 kapselia
34–40 kg	5 kapselia
40–47 kg	6 kapselia
47–54 kg	8 kapselia

Alle 12-vuotiaat lapset

Tietoja käytöstä alle 12-vuotiaille lapsille on rajoitetusti saatavilla. Ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset.

Aikuiset (yli 18-vuotiaat)

Ärtyvän suolen oireyhtymään liittyvien akuuttien ripulijaksojen oireenmukainen hoito aikuisilla :

Alkuannos on 2 kapselia (4 mg), minkä jälkeen 1 kapseli (2 mg) jokaisen ripuliulostuksen jälkeen. 6 kapselin (12 mg) enimmäisvuorokausiannosta ei pidä ylittää.

Jos hoitovastetta akuutissa ripulissa ei saavuteta 48 tunnin kuluessa, valmisteen käyttö tulee lopettaa. Potilasta on neuvottava hakeutumaan uudelleen lääkäriin, jos oireet eivät parane tai ne pahenevat, ilmaantuu uusia oireita, jos oireet muuttuvat tai jos tiheästi uusiutuvia ripulijaksoja esiintyy yli 2 viikon ajan. Jos ripuli lievittyy merkittävästi 48 tunnin käytön jälkeen (saadaan hoitovaste), mutta ripulioireita on edelleen, tai jos oireiden parannuttua esiintyy uusia akuutteja ripulijaksoja, voi valmisteen käyttöä jatkaa enintään 2 viikkoa.

Iäkkäät potilaat

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

Maksan vajaatoiminta

Vaikka farmakokineettisiä tietoja maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä loperamidia näiden potilaiden hoitoon, koska maksan ensikierron metabolia on tällöin heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Lopex-kapselit niellään kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Alle 6-vuotiaat (alle 20 kg) pediatriset potilaat. Valmistetta saa käyttää alle 12-vuotiaiden lasten ripulin hoitoon ainoastaan lääkärin määräyksellä.

Loperamidia ei tule käyttää ensisijaisena hoitona potilailla, joilla on:

- akuutti dysenteria, jonka oireita ovat veriset ulosteet tai korkea kuume
- akuutti haavainen koliitti
- invasiivisten bakteerien (kuten salmonella-, shigella- ja kampylobakteeri) aiheuttama suolitulehdus
- laajakirjoisten antibioottien käyttöön liittyvä pseudomembranoottinen koliitti.

Loperamidia ei yleensä saa käyttää tilanteissa, joissa suolen peristaltiikan estoa tulee välttää mahdollisen vakavan jälkitaudin, kuten ileuksen, megakoolonin ja toksisen megakoolonin, riskin vuoksi. Lopex-hoito on lopetettava välittömästi, jos potilaalla ilmenee ummetusta, viitteitä ileuksen kehittymisestä ja/tai vatsan pingotusta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Loperamidi on tarkoitettu ripulin oireenmukaiseen hoitoon tiloissa, jolloin riittävää vastetta ei saada dieetillä tai muulla spesifisellä hoidolla. Lopex-hoitoa voidaan tällöin käyttää muun hoidon tukena, mutta ei korvaamaan muuta hoitoa.

Ripulipotilailla, erityisesti lapsilla, saattaa esiintyä neste- ja elektrolyyttivajaus, jolloin oireenmukaiseen hoitoon on syytä liittää riittävä rehydraatio- ja elektrolyyttihoito.

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

Erityiset varoitukset ärtyvän suolen oireyhtymää (IBS) sairastaville: Yli 40-vuotiaiden potilaiden pitkän tauon jälkeen uusiutuneiden tai muuttuneiden ärtyneen suolen oireyhtymän oireiden tai niihin liittyvän laihtumisen tai ummetuksen tausta on selvitettävä. Valmistetta ei pidä käyttää, jos potilaalla esiintyy vaikeaa ummetusta. Jos oireet pahenevat tai muuttuvat tai ilmaantuu uusia oireita, tai jos ripulijaksot uusiutuvat tiheästi, potilasta on neuvottava hakeutumaan uudelleen lääkäriin.

AIDS-potilaan ripulin hoito Lopex-valmisteella on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee vatsan pingotuksen oireita. Virus- tai bakteeriperäistä koliittia sairastavilla ja loperamidia käyttävillä AIDS-potilailla on erittäin harvinaisina tapauksina ilmoitettu toksista megakoolonia.

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

Tietoja käytöstä alle 12-vuotiaille lapsille on rajoitetusti saatavilla. Ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset.

Loperamidin farmakokinetiikasta ei ole tietoa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Valmisteen käytössä maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on kuitenkin noudatettava varovaisuutta, koska maksan ensikierron metabolia on tällöin heikentynyt. Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on syytä seurata tarkoin mahdollisten keskushermostoperäisten haittavaikutusten varalta.

Annostuksen sovittaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, koska suurin osa lääkeaineesta metaboloituu ja sekä metaboliitit että muuttumaton lääkeaine erittyvät ulosteeseen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei-kliiniset tiedot ovat osoittaneet, että loperamidi metaboloituu P-glykoproteiinin kautta. Loperamidin 16 mg:n kerta-annos samanaikaisesti kinidiinin tai ritonaviirin (P-glykoproteiinin estäjiä) kanssa aiheutti plasman loperamidipitoisuuden kaksin- tai kolminkertaistumisen. Yhteisvaikutus on mahdollinen myös muiden P-glykoproteiinin estäjien kanssa, esim. siklosporiinin, verapamiilin ja makrolidiantibioottien kanssa. Tämän P-glykoproteiinin estäjien ja suositelluilla annoksilla (2 mg–

16 mg:n enimmäisvuorokausiannos) käytetyn loperamidin välillä havaitun farmakokineettisen yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

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. Mitatut pitoisuuksien suurentumiset eivät liittyneet psykomotorisilla testeillä (subjektiivinen uneliaisuus ja Digit Symbol Substitution Test) mitattuihin keskushermostovaikutuksiin.

Loperamidin (16 mg:n kerta-annos) samanaikainen anto ketokonatsolin (CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin estäjä) kanssa aiheutti plasman loperamidipitoisuuden viisinkertaistumisen. Tähän pitoisuuden suurenemiseen ei pupillien koon perusteella liittynyt farmakodynaamisten vaikutusten voimistumista.

Loperamidin samanaikainen käyttö oraalisen desmopressiinin kanssa aiheutti plasman desmopressiinipitoisuuksien kolminkertaistumisen. Yhteisvaikutuksen oletetaan johtuvan hidastuneesta mahasuolikanavan motiliteetista.

Samanlaisia farmakologisia ominaisuuksia omaavat aineet voivat voimistaa loperamidin vaikutusta. Ruuansulatuskanavan läpikulkua nopeuttavat aineet voivat heikentää loperamidin vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vaikka loperamidilla ei ole todettu olevan sikiötoksisia tai teratogeenisiä ominaisuuksia, odotettu terapeuttinen hyöty ja mahdolliset haitat on arvioitava, ennen kuin Lopex-hoitoa käytetään raskauden aikana ja etenkin raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Imetys

Pieniä määriä loperamidia voi erittyä ihmisen rintamaitoon. Lopex-hoitoa ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ripulin johdosta voi esiintyä väsymystä, huimausta tai uneliaisuutta Lopex-hoidon aikana. Siksi on noudatettava varovaisuutta autoa ajettaessa ja tarkkuutta vaativia koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Aikuiset ja ≥ 12 -vuotiaat lapset

Loperamidin turvallisuutta ripulin hoidossa on arvioitu kaikkiaan 3076 potilaalle (aikuisia ja yli 12-vuotiaita lapsia) 31 kontrolloidussa ja ei-kontrolloidussa loperamidilla suoritettussa kliinisessä tutkimuksessa. Näistä tutkimuksista 26 käsitteli akuuttia ripulia (N=2755) ja 5 kroonista ripulia (N=321).

Akuutin ripulin hoidossa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset (yleisyys ≥ 1 %) loperamidilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa olivat: ummetus (2,7 %), ilmavaivat (1,7 %), päänsärky (1,2 %), pahoinvointi (1,1 %). Kroonisen ripulin hoidossa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset (yleisyys ≥ 1 %) loperamidilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa olivat: ilmavaivat (2,8 %), ummetus (2,2 %), pahoinvointi (1,2 %) ja huimaus (1,2 %).

Loperamidille kliinisissä tutkimuksissa (akuutti tai krooninen ripuli tai molemmat) raportoidut sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen kokemukseen perustuvat haittavaikutukset on esitetty alla

olevassa taulukossa.

Haittavaikutusten esiintymistiheys ilmoitetaan seuraavasti:

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 esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Käyttöaiheet		
	Akuutti ripuli (N=2755)	Krooninen ripuli (N=321)	Akuutti + krooninen ripuli ja myyntiluvan myöntämisen jälkeinen kokemus
Immuunijärjestelmä Yliherkkyysoireet ^a , anafylaktinen reaktio (mukaan lukien anafylaktinen shokki) ^a , anafylaktoidinen reaktio ^a			Harvinainen
Hermosto Päänsärky	Yleinen	Melko harvinainen	Yleinen
Huimaus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Uneliaisuus ^a			Melko harvinainen
Tajuttomuus ^a , tokkuraisuus, tajunnan tason alentuminen ^a , lisääntynyt lihaskäry ^a , koordinaatiohäiriö ^a			Harvinainen
Silmät Mioosi ^a			Harvinainen
Ruuan sulatuselimistö Ummetus, pahoinvointi, ilmavaivat	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Vatsakipu, vatsavaivat, suun kuivuminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ylävatsakipu, oksentelu	Melko harvinainen		Melko harvinainen
Ruuan sulatushäiriöt		Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ileus ^a (mukaan lukien paralyttinen ileus), megakoolon ^a (mukaan lukien toksinen megakoolon ^b), kielikipu ^{a,c}			Harvinainen
Vatsan pingottuminen	Harvinainen		Harvinainen
Akuutti haimatulehdus			Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudokset			
Ihottuma	Melko harvinainen		Melko harvinainen
Rakkulaihottumat ^a			Harvinainen

(mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja erythema multiforme), angioedeema ^a , urtikaria ^a , kutina ^a			
Munuaiset ja virtsatiet Virtsauampi ^a			Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Väsytys ^a			Harvinainen

a: Haittavaikutus perustuu myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin raportteihin. Koska myyntiluvan myöntämisen jälkeisten haittavaikutusten analysoinnissa ei eroteltu käyttöaiheita tai potilaiden ikäryhmiä, haittavaikutuksen yleisyys on arvioitu kaikista loperamidilla suoritetuista kliinisistä tutkimuksista, mukaan lukien tutkimukset alle 12-vuotiaille lapsille (N=3683).

b: Ks. kohta 4.4.

c: Raportoitu vain suussa liukenevilla tableteilla.

Niitä kliinisiin tutkimuksiin perustuvia haittavaikutuksia, joille ei ole ilmoitettu yleisyyttä, ei ole havaittu tai niiden ei arvioitu olevan haittavaikutuksia kyseisellä käyttöaiheella.

Pediatriset potilaat

Loperamidin turvallisuutta arvioitiin 607 potilaalle (ikä 10 vrk – 13 vuotta), jotka osallistuivat 13 kontrolloituun ja ei-kontrolloituun kliiniseen tutkimukseen akuutin ripulin hoidossa. Yleensä tämän potilasryhmän haittavaikutusprofiili oli samankaltainen kuin looperamidilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille lapsille.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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

Oireet

Yliannostustapauksissa (mukaan lukien maksan vajaatoiminnasta johtuva suhteellinen yliannostus) keskushermostoperäistä depressiota (stupor, koordinaatiohäiriöt, uneliaisuus, mioosi, kohonnut lihastonus, hengityslama), virtsaumpea ja ileusta saattaa esiintyä. Lapset saattavat olla herkempiä lääkkeen keskushermostovaikutuksille.

Henkilöillä, jotka ovat ottaneet liikaa looperamidia, on havaittu sydäntapahtumia, kuten QT-ajan piteneminen, QRS-kompleksin leveneminen, kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes), muut vakavat kammioperäiset rytmihäiriöt, sydänpysähdys ja pyörtyily (ks. kohta 4.4). Myös kuolemantapauksia on raportoitu. Yliannostus saattaa paljastaa olemassa olevan Brugadan oireyhtymän.

Hoito

Yliannostuksessa on aloitettava EKG-seuranta QT-ajan pitenemisen varalta.

Yliannostuksen hoito on oireenmukaista ja supportiivista. Lääkehiiliseos kolmen tunnin kuluessa loperamidin oton jälkeen todennäköisesti vähentää aineen imeytymistä.

Jos keskushermostoon kohdistuvia yliannostusoireita esiintyy, antidoottina 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.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ripulin ja suolistoinfektioiden lääkkeet, suolen liikkuvuutta estävät lääkeaineet, ATC-koodi: A07DA03.

Loperamidi vaikuttaa suoraan ruuansulatuskanavan opiaattireseptoreihin ja sileään lihaksistoon, missä se estää asetyylikoliinin ja prostaglandiinin vapautumista, mikä puolestaan hidastaa suolen motiliteettia. Loperamidi lisää anaalisfinkterin tonusta ja vähentää siten inkontinenssia ja ulostamispakkoa.

Kun satunnaistetussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa annettiin loperamidia 56 potilaalle, joilla oli akuutti ripuli, valmisteen ripulia estävä vaikutus ilmeni havaintojen mukaan yhden tunnin kuluessa 4 mg:n kerta-annoksesta.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suurin osa suun kautta otetusta loperamidista imeytyy suolesta, mutta merkittävästä ensikierron metaboliasta johtuen systeeminen hyötyosuus on vain noin 0,3 %.

Jakautuminen

Rotilla tehdyt jakautumistutkimukset osoittavat, että loperamidilla on voimakas kiinnittymistäipumus suolen seinämään ja erityisesti pitkittäislihaskerroksen reseptoreihin. Loperamidi sitoutuu 95-prosenttisesti plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Ei-kliiniset tiedot ovat osoittaneet, että loperamidi on P-glykoproteiinin substraatti.

Metabolia

Loperamidi erittyy lähes kokonaan maksan kautta, jossa se metaboloituu, konjugoituu ja erittyy etupäässä sappeen. Loperamidi metaboloituu pääasiassa oksidatiivisen N-demetylaation kautta, ja välittäjänä toimivat pääasiassa CYP3A4 ja CYP2C8. Tämän erittäin tehokkaan alkureitin vaikutuksen ansiosta muuttumattoman lääkeaineen pitoisuus plasmassa jää hyvin pieneksi.

Eliminaatio

Loperamidin puoliintumisaika ihmisellä on noin 11 tuntia (vaihteluväli 9–14 tuntia). Muuttumaton loperamidi ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa ulosteen mukana.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty pediatriisilla potilailla. Loperamidin farmakokineettisen

käyttäytymisen ja lääkeaineiden yhteisvaikutusten loperamidin kanssa oletetaan olevan vastaavanlaiset kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirilla ja rotilla tehdyissä 12 kuukauden ja 18 kuukauden pituisissa toksisuustutkimuksissa loperamidin ei todettu aiheuttavan muita toksisia vaikutuksia kuin ruumiinpainon tai painonnousun ja ruoankulutuksen määrän laskua päivittäisillä annoksilla 5 mg/kg/vrk (8 kertaa ihmisen enimmäisannos, 16 mg/50 kg/vrk) ja 40 mg/kg/vrk (20 kertaa ihmisen enimmäisannos). Näissä tutkimuksissa pienin annos, jolla haitallisia vaikutuksia ei esiintynyt (No Observed Effect Level, NOEL) oli koirilla 0,3 mg/kg/vrk (0,5 kertaa ihmisen enimmäisannos) ja rotilla 2,5 mg/kg/vrk (~1,3 kertaa ihmisen enimmäisannos).

In vivo ja *in vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että loperamidi ei ole genotoksinen. Karsinogeenisyydestä ei ole saatu näyttöä. Hedelmällisyystutkimuksissa hyvin suuret annokset loperamidia (40 mg/kg/vrk – 20 kertaa ihmisen enimmäisannos) heikensivät rotilla emoon kohdistuvien toksisten vaikutusten kautta lisääntymiskykyä ja sikiön eloonjäämiskykyä. Alemmilla NOAEL annoksilla (≥ 10 mg/kg – 5 kertaa ihmisen enimmäisannos) ei ollut vaikutusta emon tai sikiön terveyteen eikä peri- ja postnataaliseen kehitykseen.

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

Kapselin sisältö

Talkki

Maltodekstriini

Kapselin kuori

Liivate

Titaanidioksidi E171

Punainen rautaoksidi E172

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiinifoliosta ja PVC-muovista muodostettu läpipainopakkaus; 10 ja 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11553

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.8.1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.6.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.3.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lopex 2 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 2 mg loperamidhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Rödbrun, hård gelatinkapsel. Kapselns storlek: 15 x 5 mm. Innehåll: vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Akut ospecifik diarré och kronisk diarré.
- Symtomatisk behandling av akuta diarréattacker i samband med irriterat tarmsyndrom (irritable bowel syndrome, IBS) hos vuxna.
- Efter ileostomi om antalet dagliga avföringstillfällen behöver minskas.
- Utan läkarordination för behandling av akut diarré.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och barn över 12 år

Akut diarré

Den första dosen är 2 kapslar (4 mg), därefter tas 1 kapsel (2 mg) efter varje avföringstillfälle med diarré tills ett tillräckligt behandlingssvar uppnås. Maximal dos är 8 kapslar (16 mg) per dygn. Om ett tillräckligt behandlingssvar inte uppnås inom 48 timmar ska behandlingen avbrytas.

Kronisk diarré

Den första dosen är 2 kapslar (4 mg), därefter tas 1 kapsel efter varje avföringstillfälle med diarré tills ett tillräckligt behandlingssvar uppnås.

Vid fortsatt behandling är doseringen individuell och dygnsdosen kan delas upp på en eller flera doser. Genomsnittlig dosering är 2–4 kapslar per dygn. Maximal dos är 8 kapslar per dygn och får inte överskridas. Om ett behandlingssvar inte uppnås med denna dosering inom 10 dygn ska behandlingen avbrytas. För underhållsbehandling enligt läkarens bedömning.

Barn 6–12 år (över 20 kg)

Akut diarré

Vid behandling av akut diarré är den första dosen 1 kapsel (2 mg), därefter tas 1 kapsel (2 mg) efter varje avföringstillfälle med diarré. Om behandlingssvar inte uppnås inom 48 timmar vid akut diarré ska behandlingen avbrytas.

Kronisk diarré

Vid kronisk diarré inleds behandlingen med 1 kapsel (2 mg) per dygn och dosen anpassas individuellt tills behandlingssvar uppnås. Behandlingssvar uppnås vanligen med en underhållsdos om 1–6 kapslar (2–12 mg) per dygn.

Hos barn är den maximala dosen 3 kapslar/20 kg/dygn, men dosen får inte överskrida 8 kapslar (16 mg) per dygn. Ej lämpligt för behandling av barn under 6 år. Till barn under 12 år endast enligt läkarordination.

Barnets vikt i kilo (kg)	Högsta tillåtna dygnsdos
20–27 kg	3 kapslar
27–34 kg	4 kapslar
34–40 kg	5 kapslar
40–47 kg	6 kapslar
47–54 kg	8 kapslar

Barn under 12 år

Det finns begränsad data tillgänglig avseende behandling av barn under 12 år. Se avsnitt 4.8 Biverkningar.

Vuxna (över 18 år)

Symtomatisk behandling av akuta diarréattacker i samband med irriterbart tarmsyndrom (irritable bowel syndrome, IBS) hos vuxna:

Den första dosen är 2 kapslar (4 mg), därefter tas 1 kapsel (2 mg) efter varje avföringstillfälle med diarré. Dygnsdosen ska inte överskrida 6 kapslar (12 mg).

Om behandlingssvar inte uppnås inom 48 timmar vid akut diarré ska behandlingen avbrytas. Patienten ska rådaskontaktas på nytt om symtomen inte blir bättre eller om de blir sämre, om det uppstår nya symtom, om symtomen förändras eller om de frekventa diarréattackerna fortsätter i över 2 veckor. Om diarrén lindras avsevärt efter att läkemedlet använts i 48 timmar (behandlingssvar) men patienten fortfarande har diarrésymtom, eller om nya akuta diarréattacker uppstår efter att symtomen försvunnit, kan patienten fortsätta att använda läkemedlet i upp till 2 veckor.

Äldre patienter

Dosjustering är inte nödvändig för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Trots att farmakokinetiska data saknas för patienter med nedsatt leverfunktion, ska loperamid ges med försiktighet till dessa patienter på grund av minskad förstapassagemetabolism (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Lopex-kapslarna ska sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Pediatriska patienter som är under 6 år (under 20 kg). Hos barn under 12 år får läkemedlet

användas för behandling av diarré endast enligt läkarordination.

Loperamid ska inte användas som förstahandsbehandling vid:

- akut dysenteri karakteriserad av blod i avföringen eller hög feber
- akut ulcerös kolit
- enterokolit orsakad av invasiva bakterier (inklusive Salmonella, Shigella och Campylobacter)
- pseudomembranös kolit till följd av behandling med bredspektrumantibiotika.

Loperamid får i allmänhet inte användas när hämmad peristaltik ska undvikas på grund av möjlig risk för allvarliga följdtilstånd, inklusive ileus, megakolon och toxisk megakolon. Vid förstoppning, tecken på utveckling av ileus och/eller spänd mage ska behandling med Lopex omedelbart avbrytas.

4.4 Varningar och försiktighet

Loperamid är avsett för symtomatisk behandling av diarré vid tillstånd där ett tillräckligt svar inte uppnås med hjälp av diet eller annan specifik behandling. I sådana fall kan Lopex användas som stöd till annan behandling, men inte för att ersätta annan behandling.

Vätske- och elektrolytbrist kan uppträda hos patienter med diarré, särskilt hos barn. I sådana fall ska symtomatisk behandling kombineras med tillräcklig rehydrerings- och elektrolytbehandling.

Om behandlingssvar inte uppnås inom 48 timmar vid akut diarré ska behandlingen avbrytas och patienten uppmanas att kontakta läkare.

Särskilda varningar för patienter med irriterbart tarmsyndrom (irritable bowel syndrome, IBS): Bakomliggande orsak ska utredas om patienten är över 40 år och IBS-symtomen kommer tillbaka efter att ha varit borta en längre tid, om symtomen förändras eller om patienten går ner i vikt eller får förstoppning. Detta läkemedel ska inte användas om patienten har svår förstoppning. Patienten ska rådas att kontakta läkare på nytt om symtomen blir sämre eller förändras, om det uppstår nya symtom, eller om diarréattackerna återkommer ofta.

Hos patienter med AIDS som behandlas med Lopex vid diarré ska behandlingen avbrytas vid första tecken på spänd mage. Hos AIDS-patienter med kolit orsakad av virus eller bakterier som behandlats med loperamid har mycket sällsynta fall av toxisk megakolon rapporterats.

Hjärtbiverkningar, inklusive förlängt QT-intervall, breddökat QRS-komplex och torsades de pointes, har rapporterats i samband med överdosering. Vissa fall har haft dödlig utgång (se avsnitt 4.9). Överdosering kan avslöja befintligt Brugadas syndrom. Patienter ska inte överskrida den rekommenderade dosen och/eller den rekommenderade behandlingstiden.

Det finns begränsad data tillgänglig avseende behandling av barn under 12 år. Se avsnitt 4.8 Biverkningar.

Det finns inga farmakokinetiska data tillgängliga för loperamid hos patienter med nedsatt leverfunktion. Läkemedlet ska dock användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion p.g.a. reducerad förstapassagemetabolism. Patienter med nedsatt leverfunktion ska övervakas noga med avseende på eventuella CNS-biverkningar.

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion, eftersom merparten av läkemedlet metaboliseras och både metaboliterna och det oförändrade läkemedlet utsöndras via faeces.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Icke-kliniska data har visat att loperamid metaboliseras via P-glykoprotein. 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 loperamidkoncentrationerna i plasma. Interaktioner kan förekomma även med andra P-glykoproteinhämmare såsom ciklosporin, verapamil och

makrolidantibiotika. Den kliniska relevansen av denna farmakokinetiska interaktion med P-glykoproteinhämmare, när loperamid ges i rekommenderade doser (en maximal dygnsdos om 2–16 mg), är okänd.

Samtidig administrering av loperamid (4 mg som engångsdos) och itrakonazol, en hämmare av CYP3A4 och P-glykoprotein, resulterade i en 3- till 4-faldig ökning av loperamids plasmakoncentrationer. Gemfibrozil, en CYP2C8-hämmare, gav en cirka 2-faldig ökning av loperamidkoncentrationen i samma studie. Kombinationen av itrakonazol och gemfibrozil resulterade i en 4-faldig ökning av de maximala loperamidkoncentrationerna i plasma och en 13-faldig ökning av exponeringen. Dessa ökningarna var inte associerade med CNS-effekter mätta med psykomotoriska tester (d.v.s. subjektiv dåsigthet och Digit Symbol Substitution test).

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

Samtidig behandling med loperamid och peroralt desmopressin ledde till en 3-faldig ökning av desmopressinkoncentrationerna i plasma, förmodligen på grund av långsammare gastrointestinal motilitet.

Ämnen med liknande farmakologiska egenskaper kan potentiellt öka effekten av loperamid. Ämnen som påskyndar mag-tarmpassagen kan minska effekten av loperamid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Trots att inga fetotoxiska eller teratogena egenskaper har observerats för loperamid, ska de förväntade terapeutiska fördelarna och de eventuella riskerna utvärderas innan Lopex-behandling ges under graviditet, speciellt under den första trimestern.

Amning

Små mängder loperamid kan passera över i bröstmjölk. Behandling med Lopex rekommenderas inte under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Som en följd av diarré kan trötthet, yrsel eller sömnhet förekomma under behandling med Lopex. Särskild försiktighet ska därför iaktas vid bilkörning och användning av maskiner som kräver skärpt uppmärksamhet.

4.8 Biverkningar

Vuxna och barn \geq 12 år

Säkerheten av loperamid vid behandling av diarré har utvärderats hos totalt 3076 patienter (vuxna och barn över 12 år) som deltog i 31 kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar av loperamid. Av dessa gällde 26 prövningar akut diarré (n=2755) och 5 prövningar kronisk diarré (n=321).

De vanligaste rapporterade (\geq 1 % incidens) biverkningarna i kliniska prövningar med loperamid för behandling av akut diarré var förstoppning (2,7 %), gasbesvär (1,7 %), huvudvärk (1,2 %), illamående (1,1 %). De vanligaste rapporterade (\geq 1 % incidens) biverkningarna i kliniska prövningar med loperamid för behandling av kronisk diarré var gasbesvär (2,8 %), förstoppning (2,2 %), illamående (1,2 %) och yrsel (1,2 %).

Tabellen nedan visar biverkningar som har rapporterats vid användning av loperamid antingen från

kliniska prövningar (vid akut eller kronisk diarré eller båda) eller från erfarenhet efter godkännande för försäljning.

Biverkningarnas frekvenser anges enligt 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).

Organsystem	Terapeutiska indikationer		
	Akut diarré (n = 2755)	Kronisk diarré (n = 321)	Akut + kronisk diarré och erfarenhet efter godkännande för försäljning
Immunsystemet Överkänslighetsreaktioner ^a , anafylaktisk reaktion (inklusive anafylaktisk chock) ^a , anafylaktoid reaktion ^a			Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet Huvudvärk	Vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Yrsel	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Sömnighet ^a			Mindre vanliga
Medvetslöshet ^a , dåsighet, sänkt medvetande ^a , ökad muskeltonus ^a , koordinationstörning ^a			Sällsynta
Ögon Mios ^a			Sällsynta
Magtarmkanalen Förstoppning, illamående, gasbesvär	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Magsmärtor, magbesvär, muntorrhet	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Smärta i övre delen av magen, kräkningar	Mindre vanliga		Mindre vanliga
Matsmältningsstörningar		Mindre vanliga	Mindre vanliga
Ileus ^a (inkluderande paralytisk ileus), megakolon ^a (inklusive toxisk megakolon ^b), smärta i tungan ^{a,c}			Sällsynta
Spänd mage	Sällsynta		Sällsynta
Akut pankreatit			Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad			

Utslag	Mindre vanliga		Mindre vanliga
Bullösa hudutslag ^a (inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och erythema multiforme), angioödem ^a , urtikaria ^a , klåda ^a			Sällsynta
Njurar och urinvägar Urinstopp ^a			Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Trötthet ^a			Sällsynta

a: Biverkningen baserar sig på rapporter efter marknadsföring. Eftersom analysen av biverkningar som rapporterats efter godkännande för försäljning inte skiljer mellan olika indikationer och åldersgrupper så är frekvensen en uppskattning från alla kliniska prövningar med loperamid, inklusive prövningar på barn under 12 år (n=3683).

b: Se avsnitt 4.4.

c: Rapporterat enbart för munsönderfallande tabletter.

Biverkningar i kliniska prövningar angivna utan frekvens blev inte observerade eller klassificerade som biverkning för denna indikation.

Pediatrik population

Säkerheten för loperamid utvärderades hos 607 patienter (i åldrarna 10 dagar till 13 år) som deltog i 13 kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar för behandling av akut diarré. Generellt var biverkningsprofilen för denna patientpopulation liknande den som sågs i kliniska prövningar av loperamid hos vuxna och minst 12 år gamla barn.

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 till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Vid överdosering (inklusive relativ överdosering orsakad av nedsatt leverfunktion) kan CNS-depression (stupor, koordinationsstörningar, sömnhet, mios, ökad muskeltonus, andningsdepression), urinstopp och ileus förekomma. Barn kan vara mer känsliga för CNS-effekter än vuxna.

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

Behandling

Vid överdosering ska EKG-övervakning påbörjas för att upptäcka eventuell förlängning av QT-intervall.

Behandling av överdosering är symtomatisk och understödande. Administrering av medicinskt kol inom tre timmar efter intag av loperamid resulterar sannolikt i minskad absorption av substansen.

Om CNS-symtom på överdosering uppträder kan naloxon ges som antidot. Eftersom loperamid verkar längre än naloxon (1–3 timmar) så kan det vara nödvändigt med upprepad behandling med naloxon. Patienten skall därför övervakas noggrant under minst 48 timmar för att eventuell CNS-depression ska upptäckas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidiarroika, intestinala antiinflammatoriska och antiinfektiva medel, propulsionsdämpande medel, ATC-kod: A07DA03.

Loperamid verkar direkt på tarmväggens opiatreceptorer och glatta muskulatur där det hämmar frisättning av acetylkolin och prostaglandiner, vilket i sin tur minskar tarmmotiliteten. Loperamid ökar analsfinktertonus och minskar därmed inkontinens och avföringsträngningar.

I en dubbelblind randomiserad klinisk studie utförd på 56 patienter med akut diarré som fick loperamid, observerades diarrémotverkande effekt inom en timme efter intag av 4 mg som en enkeldos.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Merparten av oralt intaget loperamid absorberas från tarmen, men som ett resultat av signifikant förstapassagemetabolism är den systemiska biotillgängligheten endast ca 0,3 %.

Distribution

Studier av distribution i råttor visar att loperamid har hög affinitet till tarmväggen, med en preferens för bindning till receptorer i det longitudinella muskellagret. Proteinbindning av loperamid i plasma, huvudsakligen till albumin, är 95 %. Icke-kliniska data har visat att loperamid är ett P-glykoproteinsubstrat.

Metabolism

Loperamid elimineras nästan fullständigt via levern, där det metaboliseras, konjugeras och utsöndras huvudsakligen i gallan. Loperamid metaboliseras huvudsakligen genom oxidativ N-demetylering via CYP3A4 och CYP2C8. På grund av denna mycket höga förstapassageeffekt förblir plasmakoncentrationerna av oförändrat läkemedel mycket låga.

Eliminering

Halveringstiden för loperamid i människa är ca 11 timmar (intervall 9–14 timmar). Oförändrad loperamid och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via faeces.

Pediatrik population

Farmakokinetiska studier har inte utförts på pediatrika patienter. De farmakokinetiska egenskaperna

för loperamid och interaktioner med andra läkemedel antas vara liknande som hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I 12 månader och 18 månader långa toxicitetsstudier på hundar och råttor orsakade loperamid inga andra toxiska effekter än minskad kroppsvikt eller minskad viktökning och foderkonsumtion vid dagliga doser om 5 mg/kg/dygn (8 gånger maximal human dos, 16 mg/50 kg/dygn) och 40 mg/kg/dygn (20 gånger maximal human dos). I dessa studier var den minsta dosen som inte gav skadliga effekter (No Observed Effect Level, NOEL) 0,3 mg/kg/dygn (0,5 gånger maximal human dos) hos hundar och 2,5 mg/kg/dygn (~1,3 gånger maximal human dos) hos råttor.

Resultat från studier som utförts *in vivo* och *in vitro* tyder på att loperamid inte är genotoxiskt. Karcinogenicitet har inte påvisats. I fertilitetsstudier ledde mycket höga doser av loperamid (40 mg/kg/dag – 20 gånger maximal human dos) till minskad fertilitet och fosteröverlevnad hos råtta till följd av modertoxiska effekter. Lägre NOAEL-doser (≥ 10 mg/kg – 5 gånger maximal human dos) hade ingen effekt på moderns eller fostrets hälsa och påverkade inte peri- och postnatal utveckling.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Talk

Maltodextrin

Kapselhölje

Gelatin

Titandioxid E171

Röd järnoxid E172

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid rumstemperatur (15–25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av aluminiumfolie och PVC-plast; 10 och 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
02200 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11553

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.8.1994
Datum för den senaste förnyelsen: 8.6.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.3.2022