

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Loperamid-ratiopharm 2 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg loperamiidvesinikkloriidi.

INN: *Loperamidum*

#### Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 42,8 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valged, ümmargused, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid., mille ühele küljele on graveeritud "L". Tableti läbimõõt on 7,1 mm ja kõrgus 3,1 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Ägeda mittespetsiifilise kõhulahtisuse sümptomaatiline ravi täiskasvanutel ja üle 12-aastastel lastel.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### *Täiskasvanud ja üle 12-aastased lapsed*

Äge kõhulahtisus: ravi algul manustada 4 mg loperamiidvesinikkloriidi, vastavalt 2 tabletti ja seejärel pärast iga väljaheidet 2 mg loperamiidvesinikkloriidi, vastavalt 1 tabletti.

Ööpäevast annust 16 mg loperamiidvesinikkloriidi, vastavalt 8 tabletti, ei tohiks ületada; lastel peab see olema vastavuses kehakaaluga (3 tabletti/20 kg kohta), kuid ei tohiks ületada maksimaalset ööpäevast annust, vastavalt 8 tabletti.

##### *Eakad*

Vanemaealistel ei ole annuse kohandamine vajalik.

##### *Neerufunktsiooni häired*

Neerufunktsiooni häiretega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.4).

### *Maksafunktsiooni häired*

Kuigi maksafunktsiooni häiretega patsientide kohta puuduvad farmakokineetilised andmed, tuleks loperamiidi nendel patsientidel kasutada ettevaatusega aeglustunud esmase metabolismi tõttu (vt lõik 4.4).

### Manustamisviis

Tablett tuleb neelata tervena, mitte närida, peale juua piisav kogus vett.

Kui ägeda kõhulahtisuse korral 48 tundi pärast ravi algust ei ilmne kliinilist paranemist, tuleb ravimi kasutamine lõpetada.

### **4.3 Vastunäidustused**

Loperamiidi ei tohi kasutada järgmistel juhtudel:

- ülitundlikkus toimeaine loperamiidvesinikkloriidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- esmase ravina ei tohiks loperamiidvesinikkloriidi kasutada:
  - patsientidel, kellel esineb äge düsenteeria, kõhulahtisus veriroe ja palavik,
  - patsientidel, kellel esineb äge haavandiline koliit,
  - patsientidel, kellel esineb invasiivsete organismide, sh *Salmonella*, *Shigella* ja *Campylo* bakteri poolt põhjustatud bakteriaalne enterokoliit,
  - patsientidel, kellel esineb pseudomembraanne koliit pärast laia toimespektriga antibiootikumravi;
- alla 12-aastastel lastel.

Loperamiidi ei tohi kasutada seisundite puhul, mille korral tuleb vältida sooleperistaltika aeglustumist oluliste tagajärgede, sh soolesulguse, megakooloni ja toksilise megakooloni võimaliku riski tõttu. Loperamiidi kasutamise peab koheselt lõpetama kõhukinnisuse, kõhupuhituse või soolesulguse esinemise korral.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Kõhulahtisuse ravi loperamiidiga on ainult sümptomaatiline. Kui on võimalik määrata kõhulahtisuse etioloogia, tuleks kasutada spetsiifilist ravi, kui see on asjakohane.

Kõhulahtisuse korral võib (eriti lastel) tekkida vedeliku ja elektrolüütide kaotus, neil juhtudel on eeskätt näidustatud vee ja elektrolüütide tasakaalu taastamine. Loperamiidi ei tohiks anda lastele vanuses 2...6 aastat ilma meditsiinilise näidustuse ja arsti järelevalveta.

Kui raske kõhulahtisuse korral ei ole kliinilist paranemist märgata 48 tunni jooksul, tuleb loperamiidi manustamine lõpetada ning patsiendil on soovitatav küsida nõu oma arstilt.

Kuna püsiv kõhulahtisus võib viidata võimalikele tõsisematele seisunditele, ei tohiks loperamiidi kasutada pikaajaliseks raviks, kuniks kõhulahtisuse põhjus ei ole välja selgitatud.

AIDS-i haigetel, kellel on ravitud kõhulahtisust loperamiidiga, tuleks ravi koheselt katkestada esimeste kõhupuhituse tundemärkide tekkimisel. AIDS-i haigetel, kellel on ravitud nii viiruslikku kui bakteriaalset põletikulist koliiti loperamiidvesinikkloriidiga, on teatatud toksilise megakooloni tekkest.

Kuigi farmakokineetilised andmed puuduvad maksakahjustusega patsientidel, tuleb neil loperamiidi kasutada ettevaatusega vähenenud esmase metabolismi tõttu. Maksafunktsiooni häirega patsientidel tuleb hoolikalt jälgida kesknärvisüsteemi toksilisust.

Raskete maksahaiguste korral võib loperamiidi metabolism olla aeglustunud ning see võib väljenduda üleannustamises ja viia kesknärvisüsteemi toksilisuseni.

Üleannustamisega seoses on teatatud kardiaalsetest tüsistustest, sealhulgas QT-intervalli pikenedusest, QRS-kompleksi laienemist, pöördvate tippude tahhükardiast (*torsade de pointes*). Mõnel neist juhtudest patsient suri (vt lõik 4.9). Üleannustamisel võib avalduda olemasolev Brugada sündroom. Patsiendid ei tohi ületada soovitatavat annust ega ravi kestust.

Ravim sisaldab abiainet laktoosmonohüdraat. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktoosipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Võib eeldada, et sarnaste farmakoloogiliste omadustega ravimid võivad loperamiidi toimet suurendada ning ravimid, mis kiirendavad seedetrakti läbimist, võivad selle toimet vähendada.

Mittekliinilised andmed näitavad, et loperamiid on P-glükoproteiini substraat. Loperamiidi (16 mg üksikannusena) koosmanustamine kinidiini või ritonaviiriga (mõlemad on P-glükoproteiini inhibiitorid) suurenes loperamiidi plasmakontsentratsioon 2..3 korda. Loperamiidi soovitatud annuste manustamise puhul ei ole teada, milline on kirjeldatud farmakokineetiliste koostoimete kliiniline tähendus.

Loperamiidi (4 mg üksikannusena) kooskasutamisel itrakonasooliga (CYP3A4 ja P-glükoproteiini inhibiitor) suurenes loperamiidi plasmakontsentratsioon 3..4 korda. Samas uuringus suurendas CYP2C8 inhibiitor gemfibrosiil loperamiidi plasmasisaldust ligikaudu 2 korda. Itrakonasooli ja gemfibrosiili kombinatsioon suurendas loperamiidi maksimaalset plasmataset 4 korda tõusus ning plasma koguekspositsiooni 13 korda. Neid tõuse ei seostatud kesknärvisüsteemi (KNS) toimetega, mõõdetuna psühhomotoorsete testidega (st subjektiivne unisus ja numbrite/sümbolite DSST test).

Loperamiidi (16 mg üksikannusena) kooskasutamisel ketakonasooliga (CYP3A4 ja P-glükoproteiini inhibiitor) suurenes loperamiidi plasmakontsentratsioon 5 korda. Seda tõusu ei seostatud farmakoloogilise toime suurenemisega, mõõdetuna pupillomeetriga.

Kooskasutamine suukaudse desmopressiiniga suurendas desmopressiini plasmakontsentratsiooni 3 korda, arvatavasti seedetrakti motoorika aeglustumise tõttu.

Kinidiini, verapamiili või ketokonasooli kooskasutamine võivad ägestada respiratoorse depressiooni nähtusid.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Kuigi puuduvad viited, et loperamiidvesinikkloriidil oleks teratogeenseid või embrüotoksilisi omadusi, tuleb ravist oodatavat kasu kaaluda võimalike riskide suhtes enne, kui loperamiidvesinikkloriidi hakatakse kasutama raseduse ajal ning eelkõige esimesel trimestril.

## Imetamine

Loperamiid võib väikeses koguses imenduda rinnapiima. Seetõttu ei soovitata loperamiidvesinikkloriidi rinnaga toitmise ajal kasutada.

### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kõhulahtisuse ravimisel loperamiidiga võib esineda väsimust, pearinglust või unisust. Seetõttu on soovitatav ravimi kasutamisel olla ettevaatlik autot juhtides või masinaid käsitsedes (vt lõik 4.8).

### 4.8 Kõrvaltoimed

*Täiskasvanud ja üle 12-aastased lapsed*

#### **Ohutusprofiili kokkuvõte**

Loperamiidi ohutust hinnati 3076 täiskasvanul ja üle 12-aastasel lapsel, kes osalesid 31 kontrollitud ja kontrollimata kliinilises uuringus, kus raviti kõhulahtisust. Neist 26 uuringut oli ägeda kõhulahtisuse (N=2755) ning 5 kroonilise kõhulahtisuse (N=321) ravi uuringut.

Loperamiidi ägeda kõhulahtisuse uuringutes kõige sagedamini (st  $\geq 1\%$  juhtudest) teatatud kõrvaltoimed olid: kõhukinnisus (2,7%), kõhupuhitus (1,7%), peavalu (1,2%) ja iiveldus (1,1%). Kroonilise kõhulahtisuse uuringutes olid kõige sagedamini (st  $\geq 1\%$  juhtudest) teatatud kõrvaltoimed: kõhupuhitus (2,8%), kõhukinnisus (2,2%), iiveldus (1,2%) ja pearinglus (1,2%).

#### **Kõrvaltoimete esinemine**

Tabel 1 andmed näitavad tulemusi 3076 täiskasvanul ja üle 12-aastasel lapsel, kes osalesid 31 kontrollitud ja kontrollimata kliinilises uuringus, kus raviti kõhulahtisust. Neist 26 uuringut oli ägeda kõhulahtisuse (N=2755) ning 5 kroonilise kõhulahtisuse (N=321) ravi uuringut. Kõrvaltoimete esinemisel kasutatakse järgnevaid sagedusi: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabel 1: Kõrvaltoimete esinemise sagedus loperamiidi kasutamisel kliinilistes uuringutes täiskasvanutel ja üle 12-aastastele lastel.

Organsüsteemi klass	Näidustus	
	Äge kõhulahtisus (N=2755)	Krooniline kõhulahtisus (N=321)
<b>Närvisüsteemi häired</b>		
Peavalu	Sage	Aeg-ajalt
Pearinglus	Aeg-ajalt	Sage
<b>Seedetrakti häired</b>		
Kõhukinnisus, iiveldus, kõhugaasid	Sage	Sage
Kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus, suukuivus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

Ülakõhuvalu, oksendamine	Aeg-ajalt	
Düspepsia		Aeg-ajalt
Kõhupuhitus	Harv	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		
Lööve	Aeg-ajalt	

#### Kõrvaltoimed, millest on teatatud turuletulekujärgsel kasutamisel

Loperamiidi turuletulekujärgsel kasutamisel teatatud kõrvaltoimete määramise protsessis ei eristatud kroonilist ja ägedat kõhulahtisust ega tehtud vahet täiskasvanute ja laste vahel. Seetõttu näitavad allpool loetletud kõrvaltoimed kombineeritud näidustusi ja ja populatsioone. Loperamiidi kasutamisel esinenud kõrvaltoimed, mis tuvastati turustamisjärgselt, on allpool loetletud organsüsteemide kaupa:

##### *Immuunsüsteemi häired:*

Väga harv: Ülitundlikkusreaktsioon<sup>a</sup>, anafülaktiline reaktsioon (sh anafülaktiline šokk)<sup>a</sup>, anafülaktoidne reaktsioon<sup>a</sup>

##### *Närvisüsteemi häired:*

Sage: peavalu

Aeg-ajalt: pearinglus, unisus<sup>a</sup>

Harv: teadvuskadu<sup>a</sup>, stuupor<sup>a</sup>, teadvuse alanemine<sup>a</sup>, hüpertoonia<sup>a</sup>, koordinatsioonihäired<sup>a</sup>

##### *Silma kahjustused:*

Harv: mioos<sup>a</sup>

##### *Seedetrakti häired:*

Harv: iileus<sup>a</sup> (s.h paralüütiline iileus), megakoolon<sup>a</sup> (sh toksiline megakoolon<sup>b</sup>), glossodüünia<sup>a</sup>, kõhupuhitus

##### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused:*

Aeg-ajalt: lööve

Harv: villiline nahalööve<sup>a</sup> (sh Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja multiformne erüteem), angioödeem<sup>a</sup>, urtikaaria<sup>a</sup>, sügelus<sup>a</sup>

##### *Neerude ja kuseteede häired:*

Väga harv: uriinipeetus<sup>a</sup>

##### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:*

Harv: väsimus<sup>a</sup>

<sup>a</sup>: Selle termini kasutus põhineb loperamiidvesinikkloriidi turuletulekujärgsetel teatistel. Et turuletulekujärgsete kõrvaltoimete määratluse protsessis ei eristatud kroonilisi ja ägedaid näidustusi ega täiskasvanuid ja lapsi, siis on sagedus arvatud kõikide loperamiidvesinikkloriidi kliiniliste uuringute põhjal, sh ≤12-aastastel lastel tehtud uuringud (N=3683).

<sup>b</sup>: Vt lõik 4.4.

Kui kliiniliste uuringute kõrvaltoimete osas ei ole esinemissagedusi esitatud, siis seda ei jälgitud ega peetud selle näidustuse kõrvaltoimeks.

#### *Lapsed*

Loperamid-ratiopharm 2 mg ohutust hinnati 607 patsiendil vanuses 10 päeva kuni 13 eluaastat, kes osalesid 13 kontrollitud ja kontrollimata kliinilises uuringus, kus raviti ägedat kõhulahtisust. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil sellel patsientide rühmal sarnane kliinilistes uuringutes täiskasvanute ja üle 12-aastaste laste puhul nähtuga.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise korral (sh suhteline üleannustamine maksafunktsioonihäire tõttu) võivad ilmned kesknärvisüsteemi häired (stuupor, koordinaatsioonihäired, somnolentsus, pupillide ahenemine, lihaste hüpertoonia, respiratoorne depressioon), uriinipeetus ja iileus. Lapsed võivad kesknärvisüsteemi häiretele olla tundlikumad kui täiskasvanud.

Loperamiidi üleannuseid võtnud patsientidel on täheldatud kardiaalseid tüsistusi, näiteks QT-intervalli pikenemist, QRS-kompleksi laienemist, pöörduvate tippude tahhükardiat (*torsade de pointes*), muid raskeid ventrikulaarseid arütmiaid, südameseiskust ja sünkoopt (vt lõik 4.4). Teatatud on ka surmajuhtumitest. Üleannustamisel võib avalduda olemasolev Brugada sündroom.

#### *Ravi*

Kui ilmnevad üleannustamise sümptomid, võib antidoodina anda naloksooni. Kuna loperamiid on pikema toime kestusega kui naloksoon (1...3 tundi), võib näidustatud olla naloksooni korduvmanustamine. Seejärel tuleb patsienti vähemalt 48 tunni jooksul hoolikalt jälgida, avastamaks võimalikku KNS-i depressiooni.

Eemaldamiseks aktiivse toimeaine jääke maost, võib teostada maoloputust ja manustada aktiivsütt.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: kõhulahtisuse vastane aine, sünteetiline opioid/piperidiini derivaat.  
ATC-kood: A07DA03

Loperamiid on piperidiini sünteetiline derivaat, mis sisaldab nii haloperidooli kui ka difenoksülaadi struktuuri. Loperamiid tõstab soole toonust, takistab nii propulsiivset peristaltikat kui ka vähendab iste sagedust kõhulahtisuse korral. Loperamiid on perifeersetes opioidretseptorite agonist.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Loperamiid allub suurel määral esmasele metabolismile, seetõttu on suukaudselt manustatud loperamiidi biosaadavus tühine. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 3...5 tunni möödudes.

Loperamiid penetreerub täiskasvanutel reeglina tühises koguses läbi hematoentsefaalbarjääri. Loperamiid eritub  $\frac{1}{3}$  ulatuses muutumatult ja  $\frac{2}{3}$  ulatuses metaboliitidena koos väljaheitega. Vähem kui 2% toimeainest eritub muutumatul kujul renaalselt. Eliminatsiooni poolväärtuaeg plasmas on 7...15 tundi.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

#### a) Äge toksilisus

Ägeda toksilisuse uuringutes Loperamid-ratiopharm 2 mg-ga ei täheldatud toksilist mõju.

#### b) Krooniline toksilisus

Kroonilise toksilisuse uuringutes Loperamid-ratiopharm 2 mg-ga ei täheldatud toksilist mõju.

#### c) Mutageensuse ja kartsinogeensuse võimalikkus

Loperamiidi ei ole piisavalt uuritud tõestamaks ravimi mutageenset mõju.

Loomkatseid loperamiidi kartsinogeensuse võimalikkuse suhtes ei ole teostatud.

#### d) Mõju reproduksioonile

Loomkatsetes emasloomadele mittetoksiliste dooside manustamise järel ei väljendunud toksilisuse seisukohast olulisi fertiilsusega seotud, embrüoletaalseid ega laktatsiooni efekte. Samuti ei sedastatud teratogeenseid toimeid.

#### e) Mõju südamele

Loperamiidi prekliinilisel *in vitro* ja *in vivo* hindamisel ei leitud loperamiidi kasutamisel terapeutilises kontsentratsioonivahemikus ja sellest oluliselt suuremates (kuni 47 korda) kontsentratsioonides olulisi toimeid südame elektrofüsioloogilistele omadustele. Loperamiidi üleannustamisel äärmiselt suurtes kontsentratsioonides (vt lõik 4.4) mõjutab loperamiid südame elektrofüsioloogilisi omadusi, inhibeerides kaaliumi- (hERG) ja naatriumkanaleid ning põhjustades arütmiaid.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Maisitärklis

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Kopovidoon

Magneesiumstearaat

Kolloidne ränidioksiid, veevaba

Hüpromelloos

Makrogool 6000

Simetikooni emulsioon SE4 (simetikoon, ränidioksiid, sorbiinhape, puhastatud vesi)

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

5 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

2 mg tabletid, 10 tk PVC/Al blisterpakendis.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Acro-Str. 3  
89079 Ulm  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

063894

## **9. ESMASE MÜÜGILOA/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.04.2000  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22.10.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

August 2019