

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lopacut, 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 2 mg loperamiidvesinikkloriidi.

INN: *Loperamidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge, ümmargune ja kumer tablett märgistusega "6". Läbimõõt on 8 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Ägeda kõhulahtisuse sümptomaatiline lühiajaline ravi.

Loperamiid on näidustatud täiskasvanutel ja üle 12-aastastel noorukitel.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

*Täiskasvanud ja üle 12-aastased noorukid*

Esialgult kaks tabletti ja edaspidi 1 tablett pärast iga vedela väljaheitega roojamist, kuid mitte varem kui 2...3 tundi pärast esialgset annust. Maksimaalne ööpäevane annus ei tohi ületada 6 tabletti (12 mg) täiskasvanutel ja 4 tabletti (8 mg) noorukitel. Kui kahe päeva jooksul paranemist ei täheldata, tuleb Lopacut'i kasutamine lõpetada.

*Eakad*

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik.

*Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja ravimi annust kohandada.

*Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel tuleb loperamiidi kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

##### Manustamisviis

Suukaudne.

#### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.
- Alla 12-aasta vanused lapsed.
- Loperamiidi ei tohi kasutada esmase ravina patsientidel, kellel on:
  - äge düsenteeria, mida iseloomustab veri- ja kõrge palavik;
  - äge haavandiline koliit või pseudomembranoosne koliit, mis on seotud laia toimespektriga antibiootikumravi kasutamisega;
  - bakteriaalne enterokoliit, mille on põhjustanud invasiivsed organismid, sealhulgas *Salmonella*, *Shigella* ja *Campylobacter*.
- Kui peristaltika pärssimist tuleb vältida oluliste tagajärgede ohu tõttu, nagu iileus, megakoolon või toksiline megakoolon.
- Krooniline kõhulahtisus.
- Loperamiidi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui tekib kõhukinnisus, kõhu distensioon või iileus.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Krooniliste põletikuliste soolehaiguste korral võib loperamiid haiguse ägenemise sümptomeid maskeerida.

Ägeda kõhulahtisuse puhul on põhiline eesmärk vedeliku ja elektrolüütide kaotuse vältimine või tasakaalu taastamine. See on eriti tähtis laste ja nõrga tervisega ning eakate patsientide puhul, kellel on äge kõhulahtisus. Sellistel juhtudel on asjakohase vedeliku ja elektrolüütide asendusravi rakendamine kõige tähtsam abinõu.

Kõhulahtisuse ravi loperamiidiga on ainult sümptomaatiline. Kui on võimalik tuvastada kõhulahtisuse spetsiifilisi põhjuseid, tuleb sobivuse korral rakendada spetsiifilist ravi.

Kui ägeda kõhulahtisuse korral ei täheldata 48 tunni jooksul kliinilist paranemist, tuleb loperamiidi manustamine katkestada ja patsientidel tuleb soovitada arstiga nõu pidada.

Et püsiv kõhulahtisus võib viidata võimalikele tõsisematele seisunditele, ei tohi loperamiidi kasutada pikaajaliseks raviks, kuni on välja selgitatud kõhulahtisuse põhjus.

Kuigi puuduvad farmakokineetika andmed maksakahjustusega patsientide kohta, tuleb sellistel patsientidel vähenenud esmase metabolismi tõttu kasutada loperamiidi ettevaatusega. Seda ravimit tuleb kasutada ettevaatlikult maksakahjustusega patsientidel, sest võib tekkida suhteline üleannustamine, mis põhjustab KNS-i toksilisust.

AIDS-iga patsiendid, kellel kõhulahtisust ravitakse loperamiidiga, peavad ravi lõpetama niipea, kui nad täheldavad kõhu piirkonnas puhitustunnet. AIDS-iga patsientidel on täheldatud üksikuid toksilise megakooloni juhtumeid, kui infektsiooset (nii viiruslikku kui ka bakteriaalset) koliiti raviti loperamiidvesinikloriidiga.

Suurte annuste loperamiidi ja P-glükoproteiini inhibeerivate ravimite (nt kinidiin, ritonaviir, tsüklosporiin, verapamiil ja mõned makroliidantibiootikumid, nt erütromütsiin ja klaritromütsiin) kombineerimisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Üleannustamisega seoses on teatatud kardiaalsetest tüsistustest, sealhulgas QT-intervalli pikenemisest ja pöörduvate tippude tahhükardiast (*torsade de pointes*). Mõnel neist juhtudest patsient suri (vt lõik 4.9). Seetõttu ei tohi loperamiidi kasutamisel ületada soovitatavat annust ega ravi kestust.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

##### Kolestüramiin

Kolestüramiini samaaegne manustamine võib loperamiidi imendumist vähendada.

### P-glükoproteiini inhibiitorid

Mittekliinilised uuringud on näidanud, et loperamiid on P-glükoproteiini substraat, mida võib leida näiteks hematoentsefaalbarjäärist. Loperamiidi (16 mg ühekordse annusena) samaaegne kasutamine koos kinidiini või ritonaviiriga, mis on mõlemad P-glükoproteiini inhibiitorid, põhjustas loperamiidi plasmasisalduse 2- kuni 3-kordse suurenemise. Teoreetiliselt võib suureneda ka jaotumine kesknärvisüsteemi. Selle P-glükoproteiini inhibiitoritega tekkiva farmakokineetilise koostoime kliiniline tähtsus loperamiidi soovitatavate annuste puhul (2...12 mg maksimaalne ööpäevane annus) ei ole teada, kuid välistada ei saa nõrgenenud tundlikkust süsinikdioksiidi suhtes ja sellest tulenevat toimet hingamisele. Suurte annuste loperamiidi ja P-glükoproteiini inhibeerivate ravimite, nt kinidiini, ritonaviiri, tsüklosporiini, verapamiili ja mõnede makroliidantibiootikumide (erütromütsiin ja klaritromütsiin) kombineerimisel tuleb olla ettevaatlik. Vajalik võib olla annuse kohandamine.

### Itrakonasool

Loperamiidi (4 mg üksikannus) ning CYP3A4 ja P-glükoproteiini inhibiitori itrakonasooli samaaegne manustamine põhjustas loperamiidi plasmakontsentratsioonide 3...4-kordset suurenemist. Samas uuringus suurendas CYP2C8 inhibiitor gemfibrosiil loperamiidi sisaldust ligikaudu kaks korda. Itrakonasooli ja gemfibrosiili kombinatsioon põhjustas loperamiidi maksimaalse plasmakontsentratsiooni 4-kordse suurenemise ja kogu plasmaekspositsiooni 13-kordse suurenemise. Need suurenemised ei olnud seotud kesknärvisüsteemi (KNS) toimetega, mida mõõdeti psühhomotoorsete testidega (nt subjektiivne uimasus ja numbri-sümboli asendamise test).

### Ketokonasool

Loperamiidi (16 mg üksikannus) ning CYP3A4 ja P-glükoproteiini inhibiitori ketokonasooli samaaegne manustamine põhjustas loperamiidi plasmakontsentratsioonide 5-kordse suurenemise. See suurenemine ei olnud seotud suurenenud farmakodünaamilise toimega, mida mõõdeti pupillomeetria abil.

### Desmopressiin

Samaaegne ravi suukaudse desmopressiiniga põhjustas desmopressiini plasmakontsentratsioonide 3-kordse suurenemise, arvatavasti aeglustunud seedetrakti peristaltika tõttu.

### Antikolinergilised ravimid

Antikolinergilised ravimid aeglustavad mao- ja soolte tühjenemist ning võivad tugevdada loperamiidi toimet.

Arvatakse, et sarnaste farmakoloogiliste omadustega ravimid võivad loperamiidi toimet potentseerida ja seedetrakti läbimist kiirendavad ravimid võivad selle toimet vähendada.

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

### Rasedus

Kliinilised andmed rasedate kohta on piiratud. Rottidel läbiviidud uuringutes on suurte annuste puhul täheldatud loodete suremuse tõusu. Seetõttu kuni täiendavate kogemuste saamiseni tohib loperamiidi raseduse ajal kasutada ainult pärast hoolikat kaalumist. Ehkki ei ole tõendeid, et loperamiidil oleks teratogeenseid või embrüotoksilisi omadusi, tuleb enne loperamiidi manustamist raseduse ajal (eriti esimese trimestri ajal) kaaluda oodatava terapeutilise kasu ja võimalike riskide suhet.

### Imetamine

Inimese rinnapiimas võib leiduda loperamiidi väikeseid annuseid. Seetõttu ei soovitata loperamiidvesinikkloriidi rinnaga toitmise ajal kasutada.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kõhulahtisuse sündroomide ravimisel Lopacut'iga võivad tekkida väsimus, pearinglus ja unisus. Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik autojuhtimisel või masinate käsitlemisel (vt lõik 4.8).

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Täiskasvanud ja ≥ 12-aastased lapsed

Loperamiidvesinikkloriidi ohutust hinnati 3076 täiskasvanul ja ≥12-aastasel lapsel, kes osalesid 31-s kontrollitud ja kontrollita kliinilises uuringus loperamiidvesinikkloriidi kasutamisest kõhulahtisuse raviks. Nendest 26 uuringus hinnati ägedat kõhulahtisust (n = 2755) ja 5 uuringus kroonilist kõhulahtisust (n = 321).

Kõige sagedamini kirjeldatud (st ≥ 1% esinemissagedusega) ravimi kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes loperamiidvesinikkloriidi kasutamise tõttu ägeda kõhulahtisuse puhul olid kõhukinnisus (2,7%), kõhupuhitus (1,7%), peavalu (1,2%) ja iiveldus (1,1%). Kroonilise kõhulahtisuse kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini kirjeldatud (st ≥ 1% esinemissagedusega) ravimi kõrvaltoimed kõhupuhitus (2,8%), kõhukinnisus (2,2%), iiveldus (1,2%) ja pearinglus (1,2%).

Kõrvaltoimete esinemissagedus on esitatud järgmiselt:

- väga sage (≥ 1/10),
- sage (≥ 1/100 kuni < 1/10),
- aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100),
- harv (≥ 1/10000 kuni < 1/1000),
- väga harv (< 1/10000),
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Loperamiidi kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgses kogemuses on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

#### Immuunsüsteemi häired

Harv: allergiline reaktsioon/ülitundlikkusreaktsioon<sup>a</sup> ja mõnel juhul rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaktiline reaktsioon<sup>a</sup> (sealhulgas anafülaktiline šokk), anafülaktoidne reaktsioon<sup>a</sup>.

#### Psühhiaatrilised häired

Teadmata: uimasus.

#### Närvisüsteemi häired

Sage: pearinglus, peavalu.

Aeg-ajalt: unisus.

Teadmata: teadvuse kaotus<sup>a</sup>, stuupor<sup>a</sup>, teadvuse hägustumine<sup>a</sup>, hüpertoonia<sup>a</sup>, koordinatsioonihäired<sup>a</sup>.

#### Silma kahjustused

Harv: mioos.

#### Seedetrakti häired

Sage: kõhukinnisus, iiveldus, kõhupuhitus, kõhukrambid ja koolikud.

Aeg-ajalt: kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus, suukuivus, ülakõhu valu, oksendamine, düspepsia.

Harv: iileus<sup>a</sup> (sealhulgas paralüütiline iileus), kõhu distensioon, megakoolon<sup>a</sup> (sealhulgas toksiline megakoolon<sup>b</sup>).

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: nahalõve.

Harv: urtikaaria<sup>a</sup>, sügelemine<sup>a</sup>, angioödem<sup>a</sup>, bulloossed lööbed<sup>a</sup> sh Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem ja toksiline epidermaalne nekrolüüs.

#### Neerude ja kuseteede häired

Harv: kusepeetus<sup>a</sup>.

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv: väsimus<sup>a</sup>.

a: Selle termini kaasamine põhineb loperamiidvesinikkloriidi turuletulekujärgsetel aruannetel. Et turuletulekujärgsete ravimi kõrvaltoimete määramise protsess ei erinenud kroonilise ja ägeda näidustuse korral ega täiskasvanute ja laste vahel, on esinemissagedust hinnatud ühiselt kõikides loperamiidvesinikkloriidiga tehtud uuringutes, sealhulgas ≤ 12-aastaste lastega tehtud uuringutes (n = 3683).

b: Vt lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel.

### Lapsed

Loperamiidvesinikkloriidi ohutust hinnati 607-l kümne päeva kuni kolmeteistkümne aasta vanusel patsiendil, kes osalesid 13-s kontrollitud ja kontrollita kliinilises uuringus loperamiidvesinikkloriidi kasutamise kohta ägeda kõhulahtisuse raviks. Üldiselt oli ravimi kõrvaltoimete profiil selles patsientide rühmas sarnane sellega, mida nähti loperamiidvesinikkloriidi kliinilistes uuringutes täiskasvanutel ja 12-aastastel ning vanematel lastel.

### 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**

### *Toksilisus*

1...2 mg ööpäevas põhjustas 1...6-kuu vanustel lastel raske või väga raske mürgistuse. 10 mg annus põhjustas 4-kuu vanustel lastel väga raske mürgistuse. 3 mg annus 16 tunni jooksul põhjustas 4-aastastel lastel keskmise raskusega mürgistuse, samas kui 1 mg annus 1½-aastasel ja maksimaalne annus 12 mg 2-aastasel (keda raviti maoloputusega) põhjustas kerge mürgistuse. 26 mg annus ei põhjustanud täiskasvanul pärast maoloputust mingeid sümptomeid.

### *Sümptomid*

Sümptomid tekivad sageli hiljem ja võivad tekkida lastel pärast terapeutiliste annuste korduvat kasutamist. Üleannustamise korral (sealhulgas suhtelise üleannustamise korral maksafunktsiooni häirimise tõttu) võib tekkida KNS-i depressioon (stuupor, koordinatsioonihäired, unisus, mioos, lihaste hüpertonia ja hingamise depressioon), kusepeetus ja iileus. Letargia, pearinglus, segasus, hallutsinatsioonid, teadvuse hägustumine, kooma. Apnoe. Lihastoonuse suurenemine või vähenemine, opistotoonus. Bradükardia, ventrikulaarsed ekstrasüstolid. Hüperglükeemia. Iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus ja harvadel juhtudel paralüütiline iileus. Lapsed võivad KNS-i toimete suhtes olla tundlikumad kui täiskasvanud.

Loperamiidvesinikkloriidi üleannuseid võtnud patsientidel on täheldatud kardiaalseid tüsistusi, näiteks QT-intervalli pikenedamist, pöörduvate tippude tahhükardiat (*torsade de pointes*), muid raskeid ventrikulaarseid arütmiaid, südameseiskust ja sünnikoopi (vt lõik 4.4). Teatatud on ka surmajuhtumitest.

### *Ravi*

Kui see on põhjendatud, siis maoloputus, aktiivsöe manustamine. Pärast suure annuse manustamist tuleb jälgimisperioodi pikendada 24 tunnini. Kui tekivad üleannustamise sümptomid, võib manustada antidoodina naloksooni. Et loperamiidi toime kestus on pikem kui naloksoonil (1 kuni 3 tundi), võib olla näidustatud korduv ravi naloksooniga. Seetõttu tuleb patsienti vähemalt 48 tundi hoolikalt jälgida, et märgata võimalikku KNS-i depressiooni. Kesknärvisüsteemi ja hingamise pärssimise korral manustatakse naloksooni intravenoosselt annuses 0,4 mg (lastele 0,01 mg/kg intravenoosselt) ning korratakse seda soovitud toime saabumiseni, seejärel vajaduse korral uuesti. Võimalik, et vajalik on juhitud hingamine. Düstooniiliste reaktsioonide ja lihaskrampide korral manustatakse diasepaami. Sümptomaatiline ravi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: soole mootorikat pärssivad ained  
ATC-kood: A07DA03

Loperamiidvesinikkloriid on sünteetiline opioid, mis pärsib soolemotoorikat. Ta seondub opioidretseptoritega soole seinas ja see võib ka vähendada gastrointestinaalset sekretsiooni, mis leevendab kõhulahtisuse sümptomeid. Loperamiid suurendab ka anaalsfinkteri toonust. Kõhulahtisusevastane toime ilmneb juba tunni jooksul pärast loperamiidi 4 mg annuse võtmist.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Loperamiid imendub soolest hästi.

### Biotransformatsioon

Loperamiid eraldatakse ja metaboliseeritakse peaaegu täielikult maksas, kus see konjugeeritakse ning eritatakse sapi kaudu roojaga. Suure affiinsuse tõttu soole seina suhtes ja suure esmase maksapassaaži tõttu jõuab süsteemsesse vereringesse väga vähe loperamiidi.

### Eritumine

Eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 11 tundi (9...14 tundi).

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ägeda ja kroonilise toksilisuse uuringutes ei ole loperamiidil spetsiifilist toksilisust täheldatud. Loperamiidi ja selle eelravimitega (nt loperamiidoksiidiga) läbiviidud *in vivo* ja *in vitro* uuringute tulemused viitavad sellele, et loperamiid ei ole genotoksiline. Rottidel läbiviidud reproduktiivtoksilisuse uuringutes seostati loperamiidi väga suurte annuste (40 mg/kg ööpäevas, mis on 240-kordne maksimaalne inimestel kasutatav annus) kasutamist toksiliste toimetega emasloomale ning kahjulike mõjudega viljakusele ja loote elulemusele. Väiksematel annustel ei olnud mingit toimet emaslooma ega loote tervisele ning see ei mõjutanud peri- ega postnataalset arengut.

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

#### Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos

Preželatiniseeritud tärklis

Kroskarmelloosnaatrium

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Polüdekstroos

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Makrogool

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

8 ja 10 õhukese polümeerikattega tabletti blistris (PVC/Al).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Vitabalans Oy  
Varastokatu 8  
FI-13500 Hämeenlinna  
SOOME  
Tel +358 3615600  
Faks +358 36183130

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

726210

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.12.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.12.2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuli 2017