

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Lopacut 2 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2 mg loperamidijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bela, okrogla in izbočena tableta z oznako "6". Premer je 8 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Za simptomatsko kratkotrajno zdravljenje akutne driske.

Zdravilo Lopacut je indicirano pri odraslih in mladostnikih nad 12 let.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### *Odrasli in mladostniki nad 12 let starosti*

Zdravljenje se začne z dvema tabletama in nadaljuje z 1 tableto po vsakem tekočem odvajanju, vendar ne prej kot 2-3 ure po začetnem odmerku. Največji dnevni odmerek ne sme biti več kot 6 tablet (12 mg) za odrasle in 4 tablete (8 mg) za mladostnike. Če v dveh dneh ni izboljšanja, je potrebno zdravljenje z zdravilom Lopacut prekiniti.

##### *Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih odmerka ni potrebno prilagajati.

##### *Okvarjeno delovanje ledvic*

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni potrebno prilagajati.

##### *Okvarjeno delovanje jeter*

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je potrebno loperamid uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

##### Način uporabe

Peroralna uporaba.

#### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na loperamid ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Starost pod 12 let.

- Loperamid se ne sme uporabljati kot primarna terapija pri bolnikih z:
  - Akutno dizenterijo, za katero je značilna kri v blatu in visoka telesna temperatura.
  - Akutnim zagonom ulceroznega kolitisa ali psevdomembranskim kolitisom kot posledico zdravljenja s širokospektralnimi antibiotiki.
  - Bakterijskim enterokolitisom, ki je povzročen z invazivnimi organizmi kot so Salmonella, Shigella in Campylobacter.
- Kadar se je potrebno izogniti zaviranju peristaltike zaradi tveganja pomembnih nadaljnjih posledic, ki vključujejo ileus, megakolon ali toksični megakolon.
- Kronična driska.
- Zdravljenje z loperamidom je treba nemudoma prekiniti, če se pojavi zaprtje, napihnjenost trebuha ali ileus.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri kroničnih vnetnih boleznih črevesa lahko loperamid prikrije simptome akutnega poslabšanja.

Prednostna naloga pri akutni driski je preprečevanje ali nadomeščanje izgubljene tekočine in elektrolitov. To je še posebej pomembno pri otrocih in pri slabotnih ter starejših bolnikih z akutno drisko. V takih primerih je najpomembnejši ukrep nadomestno zdravljenje z uporabo ustreznih tekočin in elektrolitov.

Zdravljenje driske z loperamidom je samo simptomatsko. Če je mogoče identificirati specifične vzroke driske, je treba te zdraviti s posebno terapijo, če je primerno.

Če pri akutni driski ni opaziti kliničnega izboljšanja v 48 urah, je treba zdravljenje z loperamidom prekiniti in bolnikom svetovati, da se pogovorijo s svojim zdravnikom.

Ker je lahko trdovratna driska pokazatelj potencialno resnejših stanj, se loperamid ne sme uporabljati skozi daljše obdobje, dokler ni raziskan osnovni vzrok driske.

Čeprav ni farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter, je treba pri takih bolnikih loperamid uporabljati previdno, zaradi zmanjšanega metabolizma prvega prehoda. To zdravilo se mora uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro jeter, ker lahko pride do relativno prevelikega odmerjanja in do toksičnosti za centralni živčni sistem.

Bolniki, ki imajo AIDS in so za drisko zdravljeni z loperamidom, bi morali zdravljenje prekiniti ob prvih znakih napihnjenosti trebuha. Obstajajo posamična poročila o toksičnem megakolonu pri bolnikih z AIDS-om z virusnim in bakterijskim infekcijskim kolitisom, ki so bili zdravljeni z loperamidijevim kloridom.

Kombinacijo visokega odmerka loperamida in zdravil, ki zavirajo P-glikoprotein (npr. kinidin, ritonavir, ciklosporin, verapamil in nekateri makrolidni antibiotiki, npr. eritromicin in klaritromicin), je treba dajati previdno (glejte poglavje 4.5).

V povezavi s prevelikim odmerjanjem so poročali o srčnih dogodkih, vključno s podaljšanjem intervala QT in kompleksa QRS ter pojavom torsades de pointes. Nekateri primeri so se končali s smrtjo (glejte poglavje 4.9). Preveliko odmerjanje lahko razkrije obstoječi Brugadaov sindrom. Bolniki ne smejo preseči priporočenega odmerka in/ali priporočenega trajanja zdravljenja.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

##### Holestiramin

Sočasna uporaba holestiramina lahko zmanjša absorpcijo loperamida.

##### Zaviralci P-glikoproteina

Neklinične študije so pokazale, da je loperamid substrat za P-glikoprotein, ki ga lahko na primer najdemo v krvno-možganski barieri. Sočasna uporaba loperamida (enkratni odmerek 16 mg) s

kinidinom ali ritonavirjem, ki sta zaviralca P-glikoproteina, je povzročila za 2 do 3-kratno povečanje količine loperamida v plazmi. Teoretično bi lahko prišlo tudi do povečanja njegove porazdelitve v CZS. Klinični pomen te farmakokinetične interakcije z zaviralci P-glikoproteina, ko se daje loperamid v priporočenih odmerkih (2 mg, do največjega dnevnega odmerka 12 mg), ni znan, vendar tveganja za centralno zmanjšano občutljivost za ogljikov dioksid in s tem vpliva na dihanje, ni mogoče izključiti. Kombinacijo visokega odmerka loperamida in zdravil, ki zavirajo P-glikoprotein, npr. kinidina, ritonavira, ciklosporina, verapamila in nekaterih makrolidnih antibiotikov, npr. eritromicina in klaritromicina, je treba dajati previdno. Lahko se razmisli o prilagoditvi odmerka.

#### Itrakonazol

Sočasna uporaba loperamida (enkratni odmerek 4 mg) in itrakonazola, ki je zaviralec CYP3A4 in P-glikoproteina, je povzročila 3 do 4-kratno povečanje plazemskih koncentracij loperamida. V isti raziskavi je zaviralec CYP2C8, gemfibrozil, povečal plazemsko koncentracijo loperamida za približno 2-krat. Kombinacija itrakonazola in gemfibrozila je povzročila 4-kratno povečanje najvišjih ravni loperamida v plazmi in 13-kratno povečanje skupne plazemske izpostavljenosti. Ta povečanja niso bila povezana z učinki centralnega živčnega sistema (CŽS), merjenimi s psihomotoričnimi testi (t.j., subjektivna zaspanost in Digit Symbol Substitution Test).

#### Ketokonazol

Sočasna uporaba loperamida (enkratni odmerek 16 mg) in ketokonazola, ki je zaviralec CYP3A4 in P-glikoproteina, je povzročila 5-kratno povečanje plazemskih koncentracij loperamida. To povečanje ni bilo povezano s povečanimi farmakodinamičnimi učinki, merjenimi s pupilometrijo.

#### Dezmopresin

Sočasno zdravljenje z dezmopresinom vzetim peroralno je povzročilo 3-kratno povečanje plazemskih koncentracij dezmopresina, verjetno zaradi počasnejše gibljivost prebavil.

#### Antiholinergiki

Antiholinergiki upočasnijo praznjenje želodca in črevesja, zato je lahko učinek loperamida močnejši.

Pričakuje se, da lahko zdravila s podobnimi farmakološkimi lastnostmi potencirajo učinek loperamida in da lahko zdravila, ki pospešujejo prebavo zmanjšajo njegov učinek.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Obstaja omejeno število kliničnih podatkov pri nosečnicah. Študije na podganah so pokazale povečano umrljivost zarodkov pri visokih odmerkih. Zato se, dokler ni dodatnih izkušenj, loperamid lahko uporablja med nosečnostjo samo po temeljitem premisleku. Čeprav ni nobenih znakov, da ima loperamid teratogene ali embriotoksične lastnosti, bi bilo potrebno pretehtati pričakovane terapevtske koristi in možne nevarnosti, preden se da loperamid med nosečnostjo, še posebej v prvem trimesečju.

#### Dojenje

Majhna količina loperamida lahko prehaja v materino mleko, zato loperamidijev klorid med dojenjem odsvetujemo.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Med zdravljenjem driske z zdravilom Lopacut se lahko pojavijo utrujenost, omotica in zaspanost. Zato je potrebna pozornost pri vožnji avtomobila ali upravljanju s stroji (glejte poglavje 4.8).

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Odrasli in otroci stari $\geq 12$ let

Varnost loperamidijevega klorida je bila ovrednotena pri 3076 odraslih in otrocih, starih  $\geq 12$  let, ki so sodelovali v 31 kontroliranih in nekontroliranih kliničnih preskušanjih z loperamidijevim kloridom, ki

se je uporabljal za zdravljenje driske. Od teh je bilo 26 preskušanj pri akutni driski (N = 2755) in 5 preskušanj pri kronični driski (N = 321).

Najpogosteje poročani (t.j. pogostnost  $\geq 1\%$ ) neželeni učinki v kliničnih preskušanjih z loperamidijevim kloridom pri akutni driski so: zaprtje (2,7%), vetrovi (1,7%), glavobol (1,2%) in navzea (1,1 %). V kliničnih preskušanjih pri kronični driski so najpogosteje poročani (t.j. pogostnost  $\geq 1\%$ ), neželeni učinki: vetrovi (2,8%), zaprtje (2,2%), navzea (1,2%) in omotica (1,2%).

Pogostnosti neželenih učinkov so določene kot:

- Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )
- Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )
- Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )
- Zelo redki ( $< 1/10.000$ )
- neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V kliničnih preskušanjih ali postmarketinških izkušnjah z loperamidom so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

#### Bolezni imunskega sistema

redki: alergijska reakcija/preobčutljivostna reakcija<sup>a</sup> in v nekaterih primerih hude preobčutljivostne reakcije vključno z anafilaktično reakcijo (tudi anafilaktični šok)<sup>a</sup>, anafilaktoidna reakcija<sup>a</sup>

#### Psihiatrične motnje

neznana pogostnost: zaspanost

#### Bolezni živčevja

pogosti: omotica, glavobol

občasni: somnolenca<sup>a</sup>

redki: izguba zavesti<sup>a</sup>, stupor<sup>a</sup>, zmanjšana stopnja zavesti<sup>a</sup>, hipertonijska, nenormalnosti v koordinaciji<sup>a</sup>

#### Očesne bolezni

redki: mioza

#### Bolezni prebavil

pogosti: zaprtje, navzea, napenjanje, trebušni krči in kolike

občasni: bolečina v trebuhu, neprijeten občutek v trebuhu, suha usta, bolečina v zgornjem delu trebuha, bruhanje, dispepsija

redki: ileus<sup>a</sup> (vključno s paralitičnim ileusom), napihnjenost v trebuhu, megakolon<sup>a</sup> (vključno s toksičnim megakolonom<sup>b</sup>)

neznana pogostnost: akutni pankreatitis

#### Bolezni kože in podkožja

občasni: izpuščaji,

redki: urtikarija<sup>a</sup>, srbenje<sup>a</sup>, angioedem<sup>a</sup>, bulozni izbruhi<sup>a</sup> vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, multififormnim eritemom in toksično epidermalno nekrolizo

#### Bolezni sečil

redki: zastoj urina<sup>a</sup>

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

redki: utrujenost<sup>a</sup>

a: Vključitev temelji na postmarketinških poročilih za loperamidijev klorid. Ker postopek za ugotavljanje postmarketinških neželenih učinkov ni razlikoval med kroničnimi in akutnimi indikacijami ali odraslimi in otroci, je pogostnost ocenjena iz vseh kliničnih preskušanj z loperamidijevim kloridom vključno s poskusi pri otrocih  $\leq 12$  let ( $N = 3.683$ ).

b: Glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Pediatrična populacija

Varnost loperamidijevega klorida je bila ovrednotena pri 607 bolniki starih od 10 dni do 13 let, ki so sodelovali v 13 kontroliranih in nekontroliranih kliničnih preskušanjih z loperamidijevim kloridom, ki se je uporabljal za zdravljenje akutne driske. Na splošno je bil profil neželenih učinkov v tej populaciji podoben kot v kliničnih preskušanjih z loperamidijevim kloridom pri odraslih in otrocih starih 12 let in več.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

#### *Toksičnost:*

Odmerek 1 - 2 mg/dan je pri otrocih, starih 1 - 6 mesecev, povzročil hudo do zelo hudo zastrupitev. Odmerek 10 mg je pri otroku, starem 4 mesece, povzročil zelo hudo zastrupitev. Odmerek 3 mg v 16 urah je pri otroku, starem 4 leta, povzročil zmerno zastrupitev, medtem ko je odmerek 1 mg pri 1 ½ leta starem otroku in največ 12 mg pri 2 leti starem otroku (ki so mu izpirali želodec), povzročil blago zastrupitev. Odmerek 26 mg pri odraslem ni povzročil nobenih simptomov po izpiranju želodca.

#### *Simptomi:*

Simptomi pogosto nastopijo z zamudo in se lahko pojavijo pri otrocih po večkratnih terapevtskih odmerkih. V primeru prevelikega odmerjanja (vključno z relativno prevelikim odmerjanjem zaradi motenega delovanja jeter), depresije centralnega živčnega sistema (stupor, nenormalnosti v koordinaciji, somnolenca, mioza, mišična hipertoničnost, in depresija dihanja), lahko pride do zastoja urina in ileusa. Letargija, omotičnost, zmedenost, halucinacije, zmanjšana zavest, koma, apneja, povečan ali zmanjšan mišični tonus, opistotonus, bradikardija, ventrikularne ekstrasistole, hiperglikemija, slabost, bruhanje, zaprtje in v redkih primerih paralitični ileus. Otroci so lahko bolj občutljivi za učinke na CŽS kot odrasli.

Pri posameznikih, ki so zaužili prevelike odmerke loperamida, so opazili srčne dogodke, kot so podaljšanje intervala QT in kompleksa QRS, pojav torsades de pointes, druge resne ventrikularne aritmije, srčni zastoj in sinkopa (glejte poglavje 4.4.). Poročali so tudi o smrtnih primerih. Preveliko odmerjanje lahko razkrije obstoječi Brugada sindrom.

#### *Zdravljenje:*

Če je to utemeljeno, izpiranje želodca in aktivno oglje. Spremljanje je treba podaljšati na 24 ur, če je bil zaužit velik odmerek. Če se pojavijo simptomi prevelikega odmerjanja se lahko da kot protistrupt nalokson. Ker je trajanje delovanja loperamida daljši od naloksona (1 do 3 ure), bo morda potrebno ponoviti zdravljenje z naloksonom. Zato je treba bolnika skrbno spremljati najmanj 48 ur, da bi odkrili

morebitno depresijo CŽS. V primeru depresije CŽS in dihanja dajemo večkrat po 0,4 mg naloksone i.v. (za otroke 0,01 mg/kg i.v.), dokler se ne pokaže učinek in nato ponovno, kadar je to potrebno. Morebiti nadzorovano dihanje. Pri distoničnih reakcijah in mišičnih krčih se da diazepam. Zdravljenje je simptomatsko.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiperistaltiki, oznaka ATC: A07DA03

Loperamidijev klorid je sintetični opioid, ki zavira gibljivost črevesja z vezavo na opiatne receptorje v črevesni steni in lahko tudi zmanjša gastrointestinalno sekrecijo, kar privede do izboljšanja simptomov driske. Loperamid tudi poveča tonus zadnjika. Antidiaroični učinek nastopi v eni uri po zaužitju 4 mg odmerka loperamida.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija

Loperamid se dobro absorbira iz črevesja.

#### Biotransformacija

Loperamid se skoraj povsem presnovi v jetrih, kjer se konjugira in izloči prek žolča v blato. Zaradi visoke afinitete do črevesne stene in visoke presnove prvega prehoda zelo malo loperamida doseže sistemski krvni obtok.

#### Izločanje

Razpolovni čas izločanja je približno 11 ur (9-14 ur).

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave akutne in kronične toksičnosti niso pokazale posebne toksičnosti loperamida. Rezultati *in vivo* ter *in vitro* raziskav izvedenih z loperamidom in njegovimi predzdravili, npr. loperamidoksida, so pokazali, da loperamid ni genotoksičen. V raziskavah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah so zelo veliki odmerki loperamida (40 mg/kg/dan - 240-kratni najvišji odmerek za ljudi) povezani s toksičnostjo za mater, slabšo plodnostjo in preživetjem ploda. Nižji odmerki niso imeli učinka na zdravje matere ali ploda in niso vplivali na peri- in postnatalni razvoj.

Neklinično vrednotenje loperamida *in vitro* ter *in vivo* znotraj terapevtsko pomembnega razpona koncentracij in pri precejšnjih večkratnikih (do 47-kratnikih) tega razpona ni pokazalo pomembnih elektrofizioloških učinkov na srce. Pri izjemno velikih koncentracijah, povezanih s prevelikim odmerjanjem (glejte poglavje 4.4), pa ima loperamid elektrofiziološki učinek na srce, ki vključuje zaviranje tokov kalija (hERG) in natrija ter aritmije.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza  
predgelirani škrob  
premreženi natrijev karmelozat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

Obloga tablete:  
polidekstroza  
hipromeloza  
titanov dioksid (E 171)  
makrogol

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

8 in 10 filmsko obloženih tablet v pretisnem omotu (PVC/Al).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/11/00938/001-002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 24.5.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 11.2.2016

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

04.04.2022