

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lopacut 2 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 2 mg loperamidhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvit, rund og konveks tablett med logo "6". Diameter er 8 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til symptomatisk korttidsbehandling av akutt diaré.

Lopacut er indisert til voksne og ungdommer over 12 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og ungdommer over 12 år

Start med 2 tabletter, etterfulgt av 1 tablett etter hver løs avføring, men ikke tidligere enn 2-3 timer etter startdosen. Maksimal døgndose bør ikke overstige 6 tabletter (12 mg) for voksne og 4 tabletter (8 mg) for ungdommer. Dersom tilstanden ikke bedres innen to dager, bør behandlingen med Lopacut avbrytes.

Eldre

Det er ikke nødvendig å justere dosen for bruk hos eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen ved nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Loperamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se punkt 4.4).

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Barn under 12 år.
- Loperamid bør ikke brukes som primærbehandling hos pasienter med:

- Akutt dysenteri, karakterisert ved blodig avføring og høy feber.
 - Akutt ulcerøs kolitt eller pseudomembranøs kolitt i tilknytning til bruk av bredspektret antibiotikabehandling.
 - Bakteriell enterokolitt forårsaket av invasive organismer inkludert Salmonella, Shigella og Campylobakter.
- Når nedsatt peristaltikk bør unngås, på grunn av fare for alvorlige følger som ileus, megakolon og toksisk megakolon.
 - Kronisk diaré
 - Loperamid må seponeres øyeblikkelig ved utvikling av forstoppelse, abdominal distensjon eller ileus.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved kroniske inflammatoriske tarmsykdommer kan loperamid maskere symptomer på akutt forverring.

Prioritet ved akutt diaré er forebygging eller erstatning av væske- og elektrolytt tap. Dette er særlig viktig hos barn, skrøpelige og eldre pasienter med akutt diaré. I slike tilfeller er hensiktsmessig administrering av væske- og elektrolytterstatning det viktigste tiltaket.

Behandling av diaré med loperamid er kun symptomatisk. Dersom spesifikke underliggende årsaker til diaré kan identifiseres, bør spesifikk terapi gis når dette er hensiktsmessig.

Ved akutt diaré, dersom klinisk bedring ikke observeres innen 48 timer, bør behandlingen med loperamid avbrytes og pasientene bør rådes til å konsultere legen sin.

Siden vedvarende diaré kan være en indikator for potensielt mer alvorlige tilstander, skal ikke loperamid benyttes over lengre tid før den underliggende årsaken har blitt utredet.

Selv om det ikke foreligger noen farmakokinetiske data tilgjengelig på pasienter med nedsatt leverfunksjon, skal loperamid brukes med forsiktighet hos slike pasienter på grunn av redusert first-pass metabolisme. Dette legemidlet må brukes med forsiktighet hos pasienter med redusert leverfunksjon da det kan føre til en relativ overdose som fører til CNS-toksisitet.

Hos AIDS-pasienter som behandles med loperamid mot diaré bør behandlingen stoppes umiddelbart ved tegn til utspilt mage. Isolerte tilfeller av toksisk megakolon er rapportert hos AIDS-pasienter med både viral og bakteriell infeksjons kolitt som ble behandlet med loperamidhydroklorid.

Samtidig administrering av høy dose loperamid og P-glykoproteinheimmere (som kinidin, ritonavir, cyklosporin, verapamil og noen makrolid antibiotikaer som erythromycin og clarithromycin) bør gis med forsiktighet (se punkt 4.5).

Hjertehendelser inkludert QT-intervall og QRS kompleks prolongasjon, torsade de pointes har blitt rapportert i forbindelse med overdose. Noen tilfeller hadde et fatalt utfall (se punkt 4.9). Overdose kan demaskere eksisterende Brugadas syndrom. Pasienter bør ikke overskride den anbefalte dosen og/eller den anbefalte varigheten på behandlingen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kolestyramin

Samtidig administrering av kolestyramin kan minke absorpsjon av loperamid.

P-glykoproteinheimmere

Prekliniske data har vist at loperamid er substrat for P-glykoprotein som for eksempel er å finne i blod-hjerne-barrieren. Samtidig bruk av loperamid(16 mg som enkeltdose) med kinidin og ritonavir, som begge er P-glykoproteinheimmere, førte til en 2-3 ganger økning i plasmanivået av

loperamidhydroklorid. Teoretisk kan det også føre til økt distribusjon i CNS. Klinisk signifikans av denne farmakokinetiske interaksjonen med P-glykoproteinhekkere, når loperamid gis i anbefalte doser (2 mg inntil 12 mg daglig dose), er ukjent. Det foreligger likevel en risiko for redusert sensitivitet for karbondioksid sentralt og man kan derfor ikke utelukke at det kan ha en effekt på respirasjonssystemet. Kombinasjonen av høye doser med loperamid og andre legemidler som inhiberer P-glykoprotein som for eksempel kinidin, ritonavir, cyklosporin, verapamil og noen makrolidantibiotikaer som erythromycin og clarithromycin, bør gis med forsiktighet. Dosejustering bør vurderes.

Itrakonazol

Samtidig administrering av loperamid (4 mg enkeltdose) og itraonazol, en hemmer av CYP3A4 og P-glykoprotein, resulterte i en 3 til 4 ganger økning i loperamid plasmakonsentrasjon. I samme studie økte en CYP2C8 hemmer, gemfibrozil, loperamid til ca. det dobbelte. Kombinasjonen av itraonazol og gemfibrozil resulterte i en 4-ganger økning i maksimale plasmanivåer for loperamid og en 13-ganger økning i total plasmapåvirkning. Disse økningene var ikke forbundet med effekter på sentralnervesystemet (CNS) målt med psykomotoriske tester (f. eks. subjektiv søvnighet og nevropsykologisk testing).

Ketokonazol

Samtidig administrering av loperamid (16 mg enkeltdose) og ketokonazol, en hemmer av CYP3A4 og P-glykoprotein, resulterte i en 5-ganger økning i loperamid plasmakonsentrasjon. Denne økningen var ikke forbundet med økte farmakodynamiske effekter målt med pupillometri.

Desmopressin

Samtidig behandling med oralt desmopressin resulterte i en 3-ganger økning av desmopressin plasmakonsentrasjoner, antagelig på grunn av langsommere gastrointestinal motilitet.

Antikolinerga

Antikolinergika forskinker mage- og tarmtømmingen og kan føre til at effekten av loperamid blir sterkere.

Det er forventet at legemidler med lignende farmakologiske egenskaper kan potensiere loperamids effekt og at legemidler som akselererer gastrointestinal passasje kan redusere dets effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrensede antall kliniske studier på gravide kvinner. Studier på rotter har vist økt forekomst av fosterdød ved høye doser. Inntil det foreligger ytterligere informasjon skal loperamid derfor bare gis etter nøye vurdering under graviditet. Selv om det ikke er indikasjoner på at loperamid innehar teratogene eller embryotoksiske egenskaper, bør forventet terapeutisk effekt veies mot potensiell risiko før loperamid gis under graviditet, spesielt i første trimester.

Amming

Små mengder loperamid kan forekomme i morsmelk hos mennesker. Loperamid HCl anbefales derfor ikke under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tretthet, svimmelhet og døsighet kan oppstå i en situasjon hvor diarésymptomer behandles med Lopacut. Det anbefales derfor å utvise forsiktighet når man kjører bil eller bruker maskiner (se punkt 4.8).

4.8 Bivirkninger

Voksne og barn ≥12 år

Sikkerhet av loperamid HCl ble undersøkt hos 3076 voksne og barn ≥12 år som deltok i 31 kontrollerte og ukontrollerte kliniske studier med loperamid HCl brukt til behandling av diaré. Av disse var 26 studier på akutt diaré (N=2755) og 5 studier var på kronisk diaré (N=321).

De vanligst rapporterte (dvs. ≥1 % forekomst) bivirkningene (ADRs) i kliniske studier med loperamid HCl ved akutt diaré var: forstoppelse (2,75 %), flatulens (1,7 %), hodepine (1,2 %) og kvalme (1,1 %). I kliniske studier på kronisk diaré var de vanligst rapporterte (dvs. ≥1 % forekomst) ADRs: flatulens (2,8 %), forstoppelse (2,2 %), kvalme (1,2 %) og svimmelhet (1,2 %).

Frekvensklassifiseringen av bivirkninger er følgende:

- Svært vanlige (≥1/10)
- Vanlige (≥1/100 til <1/10)
- Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)
- Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)
- Svært sjeldne (<1/10 000)
- Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Følgende bivirkninger har blitt rapportert enten i kliniske studier eller som erfaringer med loperamid etter markedsføring:

Forstyrrelser i immunsystemet:

sjeldne:	allergisk reaksjon/hypersensitivitetsreaksjon ^a og i noen tilfeller alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktisk reaksjon ^a (inkludert anafylaktisk sjokk), anafylaktoid reaksjon ^a
----------	---

Psykiatriske lidelser:

ikke kjent:	døsighet
-------------	----------

Nevrologiske sykdommer:

vanlige:	svimmelhet, hodepine
mindre vanlige:	søvnighet ^a
sjeldne:	tap av bevissthet ^a , sløvhets ^a , nedsatt bevissthet ^a , hypertoni ^a , koordinasjonsforstyrrelser ^a

Øyesykdommer:

sjeldne:	miosis
----------	--------

Gastrointestinale sykdommer:

vanlige:	forstoppelse, kvalme, flatulens, magekrampe og kolikk
mindre vanlige:	abdominale smerter, abdominalt ubehag, munntørrhet, smerter øverst i abdomen, oppkast, dyspepsi
sjeldne:	ileus ^a (inkludert paralytisk ileus), abdominal distensjon, megakolon ^a (inkludert toksisk megakolon ^b)
ikke kjent:	akutt pankreatitt

Hud- og underhudssykdommer:

mindre vanlige	utslett
sjeldne:	urticaria ^a , kløe ^a , angiødem ^a , bulløse utbrudd ^a inkludert Steven-Johnsons syndrom, erythema multiforme og toksisk epidermal nekrolyse

Sykdommer i nyre og urinveier:

sjeldne:

urinretensjon^a

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

sjeldne:

fatigue^a

a: Inklusjon av denne term er basert på rapporter for loperamide HCl etter markedsføring. Da prosessen for å bestemme ADRs etter markedsføring ikke var forskjellig for kroniske og akutte indikasjoner eller voksne og barn, er frekvensene estimert ut fra alle kliniske studier med loperamide HCl kombinert, inkludert studier i barn ≤ 12 år (N=3683).

b: Se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet for loperamid HCl ble undersøkt hos 607 pasienter i alderen 10 dager til 13 år som deltok i 13 kontrollerte og ukontrollerte kliniske studier med loperamid HCl brukt i behandling av akutt diaré. Generelt så man tilsvarende ADR-profil i denne pasientpopulasjonen som den man så i kliniske studier med loperamid HCl hos voksne og barn fra 12 år og oppover.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Toksisitet:

1-2 mg/dag til barn i alderen 1-6 måneder førte til alvorlige-veldig alvorlige forgiftninger. 10 mg til barn i 4 måneders alder førte til veldig alvorlige forgiftninger. 3 mg i løpet av 16 timer til et 4 år gammelt barn gav moderat forgiftning, mens 1 mg til et 1 ½ år gammelt barn og maksimalt 12 mg til et 2 år gammelt barn (som ble behandlet med mageskylling) gav mild forgiftning. 26 mg til en voksen gav ikke noen symptomer etter mageskylling.

Symptomer:

Symptomene er ofte forsinket og kan opptre hos barn etter repeterte terapeutiske doser. I tilfelle overdose (inkludert relativ overdose på grunn av hepatisk dysfunksjon) kan CNS-depresjon (sløvhhet, koordinasjonsforstyrrelser, søvnighet, miosis, muskelsvakhet og respirasjonsdepresjon), urinretensjon og ileus forekomme. Døsighet, svimmelhet, forvirring, hallusinasjoner, nedsatt bevissthet, koma. Apné. Økt eller redusert muskeltonus, opistotonus. Bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler. Hyperglykemi. Kvalme, oppkast, forstoppelse og i sjeldne tilfeller paralytisk ileus. Barn kan være mer sensitive for CNS-effekter enn voksne.

Hos personer som har svelget overdoser av loperamid, har man observert hjertehendelser som QT-intervall og QRS kompleks prolongasjon, torsade de pointes, andre alvorlige hjerterytmier, hjertestans og forskyting av rytme (se avsnitt 4.4). Fatale tilfeller har også blitt rapportert. Overdose kan demaskere eksisterende Brugadas syndrom.

Behandling:

Hvis mageskylling er berettiget, aktivt kull. Oppfølging bør skje i 24 timer dersom en stor dose har blitt tatt. Hvis symptomer på overdose oppstår kan nalokson gis som antidot. Siden virketiden for loperamid er lenger enn for nalokson (1 til 3 timer), kan gjentatt behandling med nalokson være indisert. Pasienten bør derfor overvåkes nøye i minst 48 timer for å oppdage mulig CNS-depresjon. I tilfeller med CNS og respirasjonsdepresjon, gis nalokson 0,4 mg IV (til barn 0,01 mg/kg IV) gjentatte ganger til effekt oppnås og så igjen når det er nødvendig. Kontroller pusten om mulig. Ved dystoniske reaksjoner, muskelkramper gis diazepam. Symptomatisk terapi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidiarriikum
ATC-kode – A07D A03

Loperamid er et syntetisk opiat som inhiberer tarmbevegelsen ved å binde seg til opioidreseptorer i tarmveggen, og kan også redusere gastrointestinale sekresjoner som fører til bedring av diarésymptomer. Loperamid øker også tonus i analsfinkteren. Effekten som motvirket diaré inntrådte så raskt som en time etter inntak av en 4 mg dose med loperamid.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Loperamid absorberes godt fra tarmen.

Biotransformasjon

Loperamid blir tilnærmet fullstendig ekstrahert og metabolisert av leveren via konjugering, og utskilt via gallen. Grunnet høy affinitet til tarmveggen og høy første passasje metabolisme, når veldig lite loperamid den systemiske sirkulasjonen.

Eliminasjon

Halveringstiden er rapportert å være rundt 11 timer (9-14 timer).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier med loperamid ved både akutt og kronisk diaré viser ingen spesifikk toksisitet. Resultater fra utførte *in vivo* og *in vitro* studier utført med loperamid og dets ”prodrug’s” f.eks. loperamidoksid viste at loperamid ikke er genotoksisk. I reproduksjonsstudier hos rotter har svært høye doser loperamid (40 mg/kg/dag - 240 ganger nivå for maksimal human dose) svekket fertilitet og føtal overlevelse assosiert med maternell toksisitet. Lavere doser hadde ingen effekt på maternell eller føtal helse, og påvirket ikke peri- og postnatal utvikling.

Preklinisk *in vitro* og *in vivo* evaluering av loperamid indikerer ingen signifikante hjerterelaterte elektrofysiologiske effekter innenfor det terapeutisk relevante konsentrasjonsområdet, eller ved multiple konsentrasjoner (opptil 47 ganger). Ved ekstremt høye konsentrasjoner forbundet med overdoser (se pkt. 4.4) har imidlertid loperamid hjerterelaterte elektrofysiologiske effekter som består av hemming av kalium- (hERG) og natriumstrømmer, og arytmier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Stivelse, pregelatinisert
Krysskarmellosenatrium
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering:

Polydektrose
Hyppromellose
Tiandioksid (E171)

Makrogol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

8 og 10 filmdrasjerte tabletter, pakket i blister (PVC/Al)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

09-7123

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

07.12.2010 / 14.10.2015

10. OPPDATERINGSDATO

04.04.2022