

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LOPERAN 2 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Loperamid HCl (2 mg Loperamid'e eşdeğer) .....2,16 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz (inek sütü kaynaklı).....40,50 mg

Kroskarmelloz sodyum.....4,50 mg

Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli, bir yüzü ortadan tek çentikli muntazam tabletler.

Çentiğin amacı, yutmak için tabletin kırılmasını kolaylaştırmaktır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

-12 yaş üzeri çocuklar ve yetişkinlerde akut diyarenin semptomatik tedavisinde  
-18 yaş ve üzeri yetişkinlerde, bir doktor tarafından başlangıç tanısı konulmuş İrritabl Bağırsak Sendromu ile birlikte görülen akut diyarenin semptomatik tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

##### Akut diyare:

Yetişkinler ve 12 yaş ve üzeri çocuklar:

Yaşlılar dahil olmak üzere yetişkinler ve 12 yaş üstü çocuklarda, tedaviye 2 tablet (4 mg) ile başlanır ve her sulu defekasyondan sonra 1 tablet (2 mg) daha verilir.

Günlük doz 6 tablet'i (12 mg) geçmemelidir.

Günlük ortalama doz, 3-4 tablettir (6 mg-8 mg).

18 yaş ve üzerindeki yetişkinlerde, başlangıç tanısı konulmuş İrritabl Bağırsak Sendromu ile birlikte görülen akut diyarenin semptomatik tedavisi:

2 tablet (4 mg) ile tedaviye başlanmalıdır

Ardından her sulu dışkılamadan sonra veya doktorunuzun daha önce önerdiği şekilde 1 tablet (2 mg) alınmalıdır.

Maksimum günlük doz 6 tableti (12 mg) geçmemelidir.

**Uygulama şekli:**

LOPERAN, oral yolla alınır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek / Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise, ilk geçiş metabolizması azaldığı için, LOPERAN dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

**Pediyatrik popülasyon:**

12 yaş altı çocuklarda kullanılmamalıdır.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

-LOPERAN, etken maddesi olan loperamid veya içeriğindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir.

-12 yaş altı çocuklarda kullanılmamalıdır.

-LOPERAN, ateş ve kanlı dışkı ile seyreden akut dizanteri hastalarında kullanılmaz.

-Akut ülseratif kolitte kullanılmamalıdır.

-Bağırsak mukozasında yerleşen *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* gibi mikroorganizmaların neden oldukları enfeksiyonlarla (bakteriyel enterokolit) birlikte seyreden akut diyarede kullanılmaz.

-Geniş spektrumlu antibiyotiklerin (sefalosporinler, linkomisin ya da penisilinler gibi) neden oldukları psödomembranöz kolitte kullanılmaz.

-Özellikle ileus ya da megakolon ve toksik megakolon gibi bağırsak hareketliliğinin inhibisyonundan kaçınılması gereken durumlarda loperamid kullanılmamalıdır. Konstipasyon, abdominal gerginlik ve ileus gelişirse kullanım kesilmelidir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

İshalin LOPERAN ile tedavisi sadece semptomatiktir. Altta yatan bir etiyoloji belirlenebildiğinde, uygun olduğunda spesifik tedavi uygulanmalıdır.

Akut ishalde öncelik sıvı ve elektrolit kaybının önlenmesi veya tersine çevrilmesidir. Bu özellikle küçük çocuklarda ve akut ishalleri zayıf ve yaşlı hastalarda önemlidir. Bu ilacın kullanılması uygun sıvı ve elektrolit replasman tedavisinin uygulanmasını engellemez.

Kalıcı ishal, potansiyel olarak daha ciddi durumların bir göstergesi olabileceğinden, ishalin altında yatan neden araştırılana kadar bu ilaç uzun süre kullanılmamalıdır.

Akut ishalde 48 saat içinde klinik iyileşme gözlenmezse LOPERAN uygulaması durdurulmalı ve hastalara doktorlarına başvurmaları önerilmelidir.

Diyare tedavisi için LOPERAN alan AIDS hastalarında, abdominal gerginlik hissettikleri anda tedavi kesilmelidir LOPERAN ile tedavi edilen hem viral hem de bakteriyel patojenlerden kaynaklanan enfeksiyöz kolitli AIDS hastalarında toksik megakolon riskinin arttığına dair izole raporlar bulunmaktadır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik veriler mevcut olmasa da ilk geçiş metabolizmasının azalması nedeniyle loperamid bu tür hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu ilaç, SSS toksisitesine yol açan göreceli doz aşımına yol açabileceğinden, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hastalar, daha önce doktorları tarafından teşhis edilen İrritabl Bağırsak Sendromu ile ilişkili ishal ataklarını kontrol etmek için bu ilacı kullanıyorsa ve 48 saat içinde klinik iyileşme gözlenmiyorsa, loperamid HCl uygulaması durdurulmalı ve doktorlarına danışılmalıdır. Ayrıca semptomların şekli değişirse veya tekrarlanan ishal atakları iki haftadan uzun sürerse hastalar doktorlarına başvurmalıdır.

Doz aşımı ile ilişkili olarak QT aralığı ve QRS kompleksi uzaması ve torsades de pointes gibi kardiyak olaylar rapor edilmiştir. Bazı vakaların ölümcül sonuçları olmuştur (bkz. Bölüm 4.9). Doz aşımı mevcut Brugada sendromunu aşık hale getirebilir. Hastalar önerilen dozu ve/veya önerilen tedavi süresini aşmamalıdır.

İlaç kötüye kullanımı öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Loperamidin kötüye kullanımı ve yanlış kullanımı tanımlanmıştır (bkz. Bölüm 4.9). Loperamid, biyoyararlanımı düşük ve terapötik dozlarda kan beyin bariyerini geçme potansiyeli sınırlı olan bir moleküldür. Ancak opioidlerde sınıf olarak bağımlılık görülmektedir.

Laktoz:

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ilaç her film kaplı tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Klinik dışı veriler, loperamidin bir P-glikoprotein substratı olduğunu göstermiştir. Loperamid (16 mg'lık tek dozu) ile birer P-glikoprotein inhibitörü olan kinidinin ya da ritonavirin birlikte uygulanması sonucunda loperamid plazma seviyelerinde 2-3 kat artış gözlenmiştir. P-glikoprotein inhibitörleri ile Loperamidin önerilen dozları kullanıldığında oluşan bu farmakokinetik etkileşimlerin klinik açıdan bağlantısı net olarak bilinmemektedir.

Loperamid (4 mg'lık tek dozu) ile bir CYP3A4 ve P-glikoprotein inhibitörü olan itrakonazolün birlikte uygulanması sonucunda, loperamid plazma konsantrasyonunda 3-4 kat artış gözlenmiştir. Aynı çalışmada, bir CYP2C8 inhibitörü olan gemfibrozil, loperamid konsantrasyonunu yaklaşık 2 kat arttırmıştır. İtrakonazol ve gemfibrozil kombinasyonu, loperamidin pik plazma seviyesinde 4 kat artışa ve toplam plazma maruziyetinde 13 kat artışa

neden olmuştur. Bu artışlar psikomotor testlerle (subjektif sersemlik ve Sayı Sembol İkame Testi gibi) ölçüldüğü üzere, merkezi sinir sistemi (MSS) etkisi ile ilişkilendirilmemiştir.

Loperamid (16 mg'lık tek dozu) ve bir CYP3A4 ve P-glikoprotein inhibitörü olan ketokonazol'un birlikte uygulanması, loperamid plazma konsantrasyonunda 5 kat artışa neden olmuştur. Bu artış, pupillometre ile ölçülen farmakodinamik etkilerin artışı ile ilişkili değildir.

Oral desmopressinler ile birlikte kullanım, muhtemelen yavaşlayan gastrointestinal hareketten dolayı, desmopressin plazma konsantrasyonunda 3 kat artışa yol açmıştır.

Benzer farmakolojik özelliklere sahip ilaçların loperamid'in etkisini potansiyalize etmesi ve gastrointestinal geçişi hızlandıran ilaçların loperamid'in etkisini düşürmesi beklenmektedir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Loperamid'in doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi bilinmemektedir.

##### **Gebelik dönemi**

Hayvan deneylerinde loperamid HCl'nin herhangi bir teratojenik veya embriyotoksik özelliğe sahip olduğuna dair bir belirti olmamasına rağmen, insan hamileliğinde güvenliği kanıtlanmamıştır. Diğer ilaçlarda olduğu gibi bu ilacın da hamilelikte, özellikle de ilk trimesterde kullanılması tavsiye edilmez.

##### **Laktasyon dönemi**

Anne sütüne az miktarda loperamid geçebilir. Bu nedenle emzirme döneminde bu ilacın kullanılması önerilmez.

Hamile veya bebek emziren kadınların uygun tedavi için doktorlarına danışmaları tavsiye edilmelidir.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

İnsanlarda üreme yeteneği üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

İshal LOPERAN ile tedavi edildiğinde bilinç kaybı, depresif bilinç durumu, yorgunluk, baş dönmesi veya uyuşukluk meydana gelebilir. Bu nedenle hastalara araç veya makine kullanırken dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.8).

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Yetişkinler ile 12 yaş ve üstü çocuklar

Loperamid HCl'in güvenliliği, diyare tedavisinde kullanılan loperamid HCl'in 26 adet kontrollü ve kontrolsüz klinik çalışmalarına katılan 2755 yetişkin ve yaşları 12 ve üstü olan çocuklarda değerlendirildi.

Akut diyarede loperamid HCl ile yapılan klinik çalışmalarda en sık bildirilen (örn.  $\geq 1$  sıklıkla) advers ilaç reaksiyonları: kabızlık (%2,7), şişkinlik (%1,7), baş ağrısı (%1,2) ve bulantı (%1,1) idi.

Tablo 1, Loperamid HCl kullanımı ile hem klinik çalışmalardan (akut diyare) hem de pazarlama sonrası deneyim sonucu raporlanan advers ilaç reaksiyonlarını göstermektedir.

İstenmeyen etkiler, Sistem Organ Sınıfına göre sıralanmış ve şu sıklık tanımları kullanılarak başlıklar altında toplanmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Tablo 1 Advers İlaç Reaksiyonları**

| Sistem Sınıfı                          | Organ                            | Endikasyon                                                                                                           |                                      |                                                                                                                                                  |                 |
|----------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|                                        |                                  | Yaygın                                                                                                               | Yaygın olmayan                       | Seyrek                                                                                                                                           | Bilinmiyor      |
| <b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b> |                                  |                                                                                                                      |                                      | Aşırı duyarlılık reaksiyonu <sup>a</sup><br>Anafilaktik reaksiyon<br>(Anafilaktik şok dahil) <sup>a</sup><br>Anafilaktoid reaksiyon <sup>a</sup> |                 |
| <b>Sinir sistemi hastalıkları</b>      | Baş ağrısı                       |                                                                                                                      | Baş dönmesi<br>Uyuklama <sup>a</sup> | Bilinç kaybı <sup>a</sup><br>Sersemlik<br>Depresif bilinç düzeyi<br>Hipertoni <sup>a</sup><br>Koordinasyon anormalliği <sup>a</sup>              |                 |
| <b>Göz hastalıkları</b>                |                                  |                                                                                                                      |                                      | Miyozis <sup>a</sup>                                                                                                                             |                 |
| <b>Gastrointestinal hastalıklar</b>    | Kabızlık<br>Bulantı<br>Şişkinlik | Karında ağrı<br>Karında rahatsızlık hissi<br>Ağız kuruluğu<br><br>Üst karın ağrısı<br>Kusma<br>Dispepsi <sup>a</sup> |                                      | İleus <sup>a</sup> (Paralitik ileus dahil),<br>Megakolon <sup>a</sup><br>(Toksik megakolon dahil <sup>b</sup> )<br>Karında şişkinlik             | Akut pankreatit |

|                                                                    |  |            |                                                                                                                                                                                        |  |
|--------------------------------------------------------------------|--|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>                         |  | Kızarıklık | Büllöz döküntüsü <sup>a</sup> (Stevens-Johnson Sendromu, Toksik epidermal nekroliz ve Eritema multiforme dahil), Anjiyoödem <sup>a</sup> , Ürtiker <sup>a</sup> , Kaşıntı <sup>a</sup> |  |
| <b>Renal ve üriner hastalıklar</b>                                 |  |            | İdrar retansiyonu <sup>a</sup>                                                                                                                                                         |  |
| <b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b> |  |            | Yorgunluk <sup>a</sup>                                                                                                                                                                 |  |

<sup>a</sup>: Loperamid HCl'in pazarlama sonrası raporlarına dayanmaktadır. Yetişkinler ve çocuklar için kronik ve akut endikasyonlar arasında pazarlama sonrası advers ilaç reaksiyonlarını belirleme prosesleri birbirinden farklı olmadığı için, sıklık loperamid HCl ile yapılan, 12 yaş ve altı çocuklarla yapılanlar dahil (N=3683) tüm klinik çalışmalardan kombine edilip tahmin edilmiştir.

<sup>b</sup>: Bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri'ne bakınız.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

##### **Semptomlar**

Doz aşımı durumunda (karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı göreceli doz aşımı dahil), SSS depresyonu (sersemlik, koordinasyon anormalliği, uyuklama, miyozis, kas hipertonusu ve solunum depresyonu), kabızlık, idrar retansiyonu ve ileus meydana gelebilir. Çocuklar ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar SSS etkilerine karşı daha duyarlı olabilir.

Aşırı dozda loperamid alan kişilerde QT aralığı ve QRS kompleksi uzaması, torsades de pointes, diğer ciddi ventriküler aritmiler, kalp durması ve senkop gibi kardiyak olaylar gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Ölümcül vakalar da bildirilmiştir. Doz aşımı mevcut Brugada sendromunun maskesini düşürebilir.

Loperamidin aşırı yüksek dozlarını kötüye kullanan, yanlış kullanan veya kasıtlı olarak aşırı dozda alan kişilerde, ilacın bırakılmasının ardından ilaç yoksunluğu sendromu vakaları gözlemlenmiştir.

##### **Tedavi:**

Doz aşımı durumlarında QT aralığı uzamasına yönelik EKG takibi başlatılmalıdır.

Doz aşımına bağlı SSS semptomları ortaya çıkarsa, antidot olarak nalokson verilebilir. Loperamidin etki süresi naloksondan daha uzun olduğundan (1 ila 3 saat), tekrarlanan nalokson tedavisi gerekli olabilir. Bu nedenle olası SSS depresyonunun tespit edilebilmesi için hastanın en az 48 saat yakından takip edilmesi gerekmektedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antimotilite ilaçları  
ATC kodu: A07DA03

Loperamid bağırsak duvarındaki opiat reseptörüne bağlanarak itici peristaltizmi azaltır, bağırsaktan geçiş süresini artırır ve su ve elektrolitlerin emilimini artırır. Loperamid anal sfinkterin tonusunu arttırır, bu da dışkı inkontinansını ve aciliyeti azaltmaya yardımcı olur.

Loperamid alan akut ishalli 56 hastada yapılan çift kör, randomize bir klinik çalışmada, 4 mg'lık tek bir dozun ardından bir saat içinde ishal önleyici etkinin başladığı gözlenmiştir. Diğer ishal önleyici ilaçlarla yapılan klinik karşılaştırmalar, loperamidin bu hızlı etki başlangıcını doğrulamıştır.

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

#### **Genel özellikler**

##### Emilim:

Loperamid'in bağırsaklardan emilimi iyidir. Karaciğerde yüksek oranda ilk geçiş metabolizmasına maruz kalır. Bundan dolayı sistemik biyoyararlanımı sadece yaklaşık %0,3 kadardır.

##### Dağılım:

Sıçanlarda dağılım üzerine yapılan çalışmalar, bağırsak duvarına yüksek bir afinite olduğunu ve longitudinal kas tabakasındaki reseptörlere bağlanmayı tercih ettiğini göstermiştir. Loperamid plazma proteinlerine, esas olarak da albümine %95 oranında bağlanır. Klinik dışı veriler loperamidin bir P-glikoprotein substratı olduğunu göstermiştir.

##### Biyotransformasyon:

Loperamidin neredeyse tamamı karaciğer yoluyla metabolize edilir, konjuge edilir ve safra yoluyla atılır. Oksidatif N-demetilasyon, loperamidin ana metabolik yoludur ve esas olarak CYP3A4 ve CYP2C8 aracılığıyla gerçekleşir. Bu çok yüksek ilk geçiş etkisi nedeniyle değişmemiş ilacın plazma konsantrasyonları son derece düşük kalır.

##### Eliminasyon:

Loperamidin insandaki yarı ömrü yaklaşık 11 saattir (9-14 saat aralığında). Değişmemiş loperamidin ve metabolitlerinin atılımı esas olarak dışkı yoluyla gerçekleşir.

##### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Loperamid'in farmakokinetiği doğrusaldır. Plazma düzeyleri verilen dozlara bağlı olarak artış gösterir.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Loperamid üzerinde yapılan akut ve kronik çalışmalarda, spesifik herhangi bir toksisite görülmemiştir. Uygulanan *in vivo* ve *in vitro* çalışmaların sonuçları, loperamid'in genotoksik olmadığını göstermektedir. Hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarında, yüksek dozda (40 mg/kg/gün-vücut yüzey alanı-doz karşılaştırmasına (mg/m<sup>2</sup>) dayalı olarak insanlara verilen maksimum dozun 20 kat fazlası) verilen loperamid'in, hayvanlarda üreme yeteneğine ve maternal toksisiteye bağlı olarak fetal yaşayabilirliğe zarar verdiği tespit edilmiştir.

Düşük dozlarda verilen ( $\geq 10$  mg/kg/gün – insanlara verilen maksimum dozun 5 katı) loperamid'in ise, fetal veya maternal sağlık üzerinde olumsuz bir etkisi yoktur ve loperamid doğum öncesi/doğum sonrası gelişmeyi etkilememiştir.

Loperamidin klinik dışı *in vitro* ve *in vivo* değerlendirmesi, terapötik olarak ilgili konsantrasyon aralığında ve bu aralığın önemli katlarında (47 katına kadar) önemli bir kardiyak elektrofizyolojik etkiye işaret etmemektedir. Bununla birlikte, aşırı dozlarla ilişkili aşırı yüksek konsantrasyonlarda, loperamidin potasyum (hERG) ve sodyum akımlarının inhibisyonundan ve aritmilerden oluşan kardiyak elektrofizyolojik etkileri vardır.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır Nişastası  
Laktoz (inek sütü kaynaklı)  
Talk  
Jelatin  
Magnezyum Stearat  
Kroskarmelloz Sodyum (Ac-di-sol)

### 6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

15–30°C arasında ve ambalajında saklanır.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/ Al Blister

Kutuda 8 tabletlik blister ambalajlarda.



#### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.  
Barbaros Bulvarı No 76–78  
34353 Beşiktaş / İstanbul  
Tel: (212) 259 74 90 (10 hat)  
Fax: (212) 258 87 89

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

125 / 100

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 03.05.1977  
Ruhsat yenileme tarihi: 19.12.2001

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**