

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LOPERMİD 2 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Loperamid HCl.....2 mg

Yardımcı madde(ler):

Sodyum nişasta glikolat.....1,2 mg

Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz, yuvarlak, düzgün kenarlı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler ve 12 yaş ve üstü çocuklarda akut diyarenin semptomatik tedavisi için kullanılır.

Doktor tarafından ilk tanıyı takiben 18 yaş ve üzerindeki yetişkinlerde İrritabl Bağırsak Sendromu ile ilişkili akut diyare ataklarının semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Akut diyare:

Yetişkinler ve 12 yaş üzeri çocuklarda:

Başlangıçta iki tablet (4 mg), ardından her sulu defekasyondan sonra bir tablet (2 mg). Normal doz günde 3-4 tablettir (6 mg - 8 mg). Toplam günlük doz 6 tableti (12 mg) geçmemelidir.

18 yaş ve üzerindeki yetişkinlerde irritable bağırsak sendromu ile ilişkilendirilen diyarenin akut epizodunun semptomatik tedavisinde:

Başlangıçta iki tablet (4 mg), ardından her sulu defekasyondan sonra veya daha önce doktor tarafından önerilen şekilde 1 tablet (2 mg) alınmalıdır. Günlük maksimum doz 6 tableti (12 mg) geçmemelidir.

Uygulama şekli:

Oral kullanılır. Tabletler sıvı ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise, farmakokinetik veri bulunmamasına rağmen, ilk geçiş metabolizması azaldığı için, LOPERMİD dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altı çocuklarda kontrendikedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Bu ilaç aşağıda listelenen durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeye veya 6.1’de listelenen diğer yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde
- 12 yaş altı çocuklarda,
- Dışkıda kan ve yüksek ateş ile karakterize akut dizanteri hastalarında,
- Akut ülseratif kolitli hastalarda,
- *Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter* gibi istilacı organizmaların neden olduğu bakteriyel enterokolitli hastalarda,
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile ilişkili psödomembranöz kolitli hastalarda.

İleus, megakolon ve toksik megakolon dahil olmak üzere önemli sekellerin muhtemel riski nedeniyle peristalsisin inhibisyonundan kaçınılması gerektiğinde LOPERMİD kullanılmamalıdır. İleus, kabızlık veya abdominal distansiyon geliştiğinde LOPERMİD derhal kesilmelidir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diyaarenin LOPERMİD ile tedavisi sadece semptomatiktir. Altta yatan bir etiyoloji belirlenebildiği zaman, uygun olduğunda spesifik tedavi verilmelidir. Akut diyarede öncelik, sıvı ve elektrolit eksikliğinin önlenmesi veya tersine çevrilmesidir. Bu özellikle akut diyare hastası olan; küçük çocuklar ile zayıf ve yaşlı hastalarda önemlidir. Bu ilacın kullanımı uygun sıvı ve elektrolit replasman tedavisinin uygulanmasını engellemez.

Persistan diyare potansiyel olarak daha ciddi durumların bir göstergesi olabileceğinden, diyaarenin altında yatan neden araştırılmadan bu ilacın uzun süre kullanımından kaçınılmalıdır.

Akut diyare, 48 saat içinde klinik iyileşme görülmezse, LOPERMİD uygulamasına son verilmelidir ve hastalara doktorlarına danışmaları önerilmelidir.

Bu ilaçla diyare tedavisi gören AIDS’li hastalar, abdominal distansiyonun en erken belirtilerinde tedaviyi bırakmalıdır. Loperamid hidroklorür ile tedavi edilen hem viral hem de

bakteriyel patojenlerden kaynaklanan enfeksiyöz kolitli AIDS hastalarında toksik megakolon riskinin arttığı obstipasyona ilişkin izole raporlar bulunmaktadır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik veri bulunmamasına rağmen, bu ilaç; MSS toksisitesine yol açan göreceli bir doz aşımına yol açabileceği için, ilk geçiş metabolizmasının azalması nedeniyle bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Eğer hastalar bu ilacı daha önce doktorları tarafından teşhis edilen irritabl bağırsak sendromu ile ilişkili diyare ataklarını kontrol etmek için alıyorsa ve 48 saat içinde klinik iyileşme gözlenmediyse, loperamid HCl uygulaması kesilmeli ve doktorlarına danışmalıdırlar. Semptomlarının şekli değişirse veya tekrarlanan diyare dönemleri iki haftadan uzun sürerse, hastalar da doktorlarıyla iletişime geçmelidir.

Doz aşımı ile birlikte QT aralığı ve QRS kompleksi uzaması ve torsades de pointes dahil kardiyak olaylar bildirilmiştir. Bazı vakalarda ölümcül sonuçlar mevcuttur (bkz. Bölüm 4.9). Doz aşımı, mevcut Brugada sendromunu açığa çıkarabilir. Hastalar önerilen dozu ve/veya önerilen tedavi süresini aşmamalıdır.

İlaç kötüye kullanımı öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Loperamidin kötüye kullanımı ve yanlış kullanımı Bölüm 4.9'da açıklanmıştır. Loperamid, düşük biyoyararlanımlı ve terapötik dozlarda kan beyin bariyerini geçme potansiyeli sınırlı olan bir opioiddir. Ancak, bağımlılık opioidlerin genel bir özelliğidir.

Özel uyarılar:

Doktorunuz daha önce irritabl bağırsak sendromu (İBS) teşhisi koyduysa, yalnızca; İBS ile ilişkili akut diyare ataklarını tedavi etmek için LOPERMİD alınmalıdır.

Aşağıdakilerden herhangi biri geçerliyse, hasta İBS olduğunu bilse bile, bu ilacı doktora danışmadan kullanmamalıdır:

- 40 yaş veya üzerindeyse, son İBS atağından bu yana bir süre geçtiyse
- 40 yaş veya üzerindeyse ve İBS semptomları bu sefer farklıysa
- Son zamanlarda bağırsakta kanama olduysa
- Şiddetli kabızlık yaşıyorsa
- Bulantısı varsa ya da kusuyorsa
- Eğer iştah kaybettiyse veya kilo verdiyse
- İdrar yapılırken zorluk yaşıyorsa veya ağrılysa
- Ateşi varsa
- Yakın zamanda yurtdışına çıktıysa

Yeni belirtiler geliştirirse, semptomlar kötüleşirse veya semptomlar iki hafta içinde düzelmezse hasta doktora danışmalıdır.

Yardımcı madde:

Bu ilaç her bir tablet başına 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum içerir yani aslında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klinik olmayan veriler, loperamidin bir P-glikoprotein substrat olduğunu göstermiştir. Loperamid ile (16 mg tek doz) her ikisi de P-glikoprotein inhibitörleri olan kinidinin veya ritonavirin birlikte uygulanması, loperamid plazma seviyelerinde 2 ila 3 kat artışa neden olmuştur. Loperamid önerilen dozlarda verildiğinde, P-glikoprotein inhibitörleri ile bu farmakokinetik etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir.

Loperamid (4 mg tek doz) ile CYP3A4 ve P-glikoprotein bir inhibitörü olan itrakonazolün eşzamanlı uygulanması, loperamid plazma konsantrasyonlarında 3-4 kat artışa neden olmuştur. Aynı çalışmada bir CYP2C8 inhibitörü olan gemfibrozil, loperamidi yaklaşık 2 kat artırmıştır. İtrakonazol ve gemfibrozil kombinasyonu, loperamidin pik plazma seviyelerinde 4 kat artış ve toplam plazma maruziyetinde 13 kat artış ile sonuçlanmıştır. Bu artışlar, psikomotor testlerle ölçülen merkezi sinir sistemi (MSS) etkileri ile ilişkili değildir (örn, *subjective drowsiness and the Digit Symbol Substitution Test*).

Loperamid (16 mg tek doz) ile bir CYP3A4 ve P-glikoprotein inhibitörü olan ketokonazolün birlikte uygulanması, loperamid plazma konsantrasyonlarında 5 kat artışla sonuçlanmıştır. Bu artış, pupillometri ile ölçülen artmış farmakodinamik etkilerle ilişkili değildir.

Oral desmopressin ile eşzamanlı tedavi, muhtemelen daha yavaş gastrointestinal motiliteye bağlı olarak desmopressin plazma konsantrasyonlarının 3 kat artmasıyla sonuçlanmıştır.

Benzer farmakolojik özelliklere sahip ilaçların loperamidin etkisini güçlendirebileceği ve gastrointestinal geçişi hızlandıran ilaçların loperamidin etkisini azaltabileceği 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)

Loperamidin doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Hayvan çalışmalarından loperamid HCl'nin herhangi bir teratojenik veya embriyotoksik özelliğe sahip olduğuna dair herhangi bir gösterge bulunmamasına rağmen, insan gebeliğinde

güvenliliği ispatlanmamıştır. Diğer ilaçlarda olduğu gibi, bu ilacın gebelikte, özellikle ilk trimesterde uygulanması tavsiye edilmez.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

LOPERMİD, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Loperamid az miktarda anne sütünde bulunabilir. Bu yüzden, LOPERMİD'in emzirme dönemi boyunca kullanımı önerilmemektedir.

Hamile veya emziren kadınların uygun tedavi için doktorlarına danışmaları tavsiye edilmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsan fertilitesi üzerinde loperamidin etkisi değerlendirilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diyare bu ilaçla tedavi edildiğinde; bilinç kaybı, azalmış bilinç seviyesi, yorgunluk, baş dönmesi veya uyuşukluk meydana gelebilir. Bu nedenle, bir araba veya makine kullanırken dikkatli olmanız önerilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

12 yaş ve üzeri çocuklarda ve yetişkinlerde

Loperamid HCl'nin güvenliliği, akut diyare tedavisinde loperamid HCl kullanılan; 26 kontrollü ve kontrolsüz klinik çalışmaya katılan 2.755 yetişkin ve 12 yaş ve üzeri çocuklarda değerlendirilmiştir.

Akut diyarede loperamid HCl ile yapılan klinik çalışmalarda en sık bildirilen (örn. ≥ 1 insidans) advers ilaç reaksiyonları (ADR): Kabızlık (%2,7), şişkinlik (%1,7), baş ağrısı (%1,2) ve mide bulantısı (%1,1).

Tablo 1'de loperamid HCl kullanımına ilişkin klinik çalışmadan (akut diyare) veya pazarlama sonrası deneyimlerden bildirilen advers reaksiyonlar gösterilmektedir.

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

Tablo 1. Advers ilaç reaksiyonları

Sistem Organ Sınıfı	Belirtiler			
	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Bağıışıklık sistemi hastalıkları			Aşırı duyarlılık reaksiyonları ^a Anafilaktik reaksiyon (anafilaktik şok dahil) ^a Anafilaktoid reaksiyon ^a	
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Baş dönmesi Somnolans ^a	Bilinç kaybı ^a Sersemlik hali ^a Depresif bilinç seviyesi ^a Hipertoni ^a Koordinasyon bozukluğu ^a	
Göz hastalıkları			Miyozis ^a	
Gastrointestinal hastalıklar	Kabızlık Bulantı Şişkinlik	Abdominal ağrı Abdominal rahatsızlık Ağız kuruluğu Üst karın ağrısı Kusma Dispepsi ^a	İleus ^a (paralitik ileus dahil) Megakolon ^a (toksik megakolon dahil ^b) Karın şişliği	Akut pankreatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü	Büllöz erüpsiyon ^a (Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforme dahil) Anjioödem ^a Ürtiker ^a Kaşıntı ^a	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Üriner retansiyon ^a	

Genel bozukluklar ve uygulama bölgmesine ilişkin hastalıklar			Yorgunluk ^a	
a: Bu terimin dahil edilmesi, loperamid HCl için pazarlama sonrası raporlara dayanmaktadır. Pazarlama sonrası advers reaksiyonları belirleme süreci kronik ve akut belirtiler veya yetişkinler ve çocuklar arasında ayırım yapmadığından, sıklık loperamid HCl (akut, kronik) ile yapılan tüm klinik çalışmalardan 12 yaş ve üzeri çocuklarda da dahil olmak üzere tahmin edilmiştir (n=3.683). b: Kullanım için bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri.				

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. 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:

Aşırı doz durumunda (hepatik disfonksiyona bağlı göreceli aşırı doz dahil); MSS depresyonu (stupor, koordinasyon bozukluğu, somnolans, miyozis, kas hipertoni ve solunum depresyonu), kabızlık, üriner retansiyon ve ileus oluşabilir. Çocuklar ve hepatik disfonksiyonu olan hastalar MSS etkilerine daha duyarlı olabilir.

Loperamid HCl doz aşımı geçiren bireylerde QT interval ve QRS kompleks uzaması, Torsades de pointes, diğer ciddi ventriküler aritmiler, kardiyak arrest ve senkop gibi kardiyak olaylar gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Ölümcül vakalar da bildirilmiştir. Doz aşımı mevcut Brugada sendromunu açığa çıkarabilir.

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

Tedavi:

Doz aşımı durumunda QT aralığı uzaması için EKG takibi başlatılmalıdır.

MSS aşırı doz belirtileri ortaya çıkarsa, nalokson bir panzehir olarak verilebilir. Loperamidin etki süresi naloksonunkinden (1 ila 3 saat) daha uzun olduğundan, nalokson ile tekrarlanan tedavi endike olabilir. Bu nedenle, olası MSS depresyonunu tespit etmek için hasta en az 48 saat yakından takip edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antidiyareikler, intestinal antienflamatuar ve antienfektif ajanları, antipropulsifler

ATC kodu: A07DA03

Loperamid bağırsak duvarındaki opiat reseptörüne bağlanır, itici peristaltik hareketi azaltır, bağırsak geçiş süresini artırır ve su ve elektrolitlerin rezorpsiyonunu artırır. Loperamid, anal sfinkterin tonusunu artırarak dışkı inkontinansını ve aciliyetini azaltmaya yardımcı olur.

Akut diyare olup loperamid alan 56 hastada yapılan çift kör randomize bir klinik çalışmada, tek bir 4 mg'lık dozu takiben bir saat içinde diyare önleyici etkinin başladığı gözlenmiştir. Diğer diyare önleyici ilaçlarla yapılan klinik karşılaştırmalar, son derece hızlı bir şekilde loperamid etkisinin başladığını doğrulamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral yolla alının loperamidin çoğu bağırsaktan emilmektedir, ancak önemli ilk geçiş metabolizmasının bir sonucu olarak, sistemik biyoyararlanım sadece yaklaşık %0,3'tür

Dağılım:

Sıçanlarda dağılım çalışmaları, longitudinal kas tabakasının reseptörlerine bağlanma tercihi ile bağırsak duvarı için yüksek bir afinite göstermektedir. Loperamid, albümin başta olmak üzere plazma proteinlerine %95 oranında bağlanır. Klinik olmayan veriler, loperamidin bir P-glikoprotein substratı olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon:

Loperamid neredeyse tamamen karaciğer tarafından ekstrakte edilmektedir; burada ağırlıklı olarak metabolize edilir, konjuge edilir ve safra yoluyla atılır. Oksidatif N-demetilasyon, loperamidin ana metabolik yoludur ve esas olarak CYP3A4 ile CYP2C8 aracılığıyla. Bu çok yüksek ilk geçiş etkisi nedeniyle, değişmemiş ilacın plazma konsantrasyonları son derece düşük kalmaktadır.

Eliminasyon:

Loperamidin insanlardaki yarı ömrü yaklaşık 11 saat olup 9-14 saat aralığındadır. Değişmemiş loperamid ve metabolitlerinin atılımı esas olarak dışkı yoluyla gerçekleşir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

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, loperamidin genotoksik

olmadığını göstermektedir. Üreme çalışmalarında, vücut yüzey alanı doz karşılaştırmasına (mg/m^2) dayanan çok yüksek dozlar ($40 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ – maksimum insan kullanım seviyesinin (MİKS) 20 katı), sıçanlarda maternal toksisiteye bağlı olarak fertilitateye ve fetal sağkalıma zarar verdiği tespit edilmiştir. Daha düşük dozlar ($\geq 10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ – MİKS’in 5 katı) maternal veya fetal sağlık üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir ve doğum öncesi ve doğum sonrası gelişimi etkilememiştir.

Loperamidin klinik dışı *in vitro* ve *in vivo* değerlendirilmesi, terapötik olarak ilgili konsantrasyon aralığında ve bu aralığın (47 katına kadar) önemli bir kardiyak elektrofizyolojik etki göstermemektedir. Bununla birlikte, aşırı dozlarla ilişkili aşırı yüksek konsantrasyonlarda (bkz. Bölüm 4.4) loperamidin, potasyum (hERG) ve sodyum akımlarının inhibisyonu ve aritmilerden oluşan kardiyak elektrofizyolojik etkileri mevcuttur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum nişasta glikolat

Mikrokristalin selüloz

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

60 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde muhafaza edilir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Blister ambalaj (PVC-PVdC/Aluminyum Folyo) içinde 20 tablet.

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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

SABA İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-mail: saba@sabailac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

195/16

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.04.2000

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ