**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lopacut 2 mg apvalkotās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra tablete satur 2 mg loperamīda hidrohlorīda (*Loperamidi hydrochloridum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete.

Balta, apaļa, izliekta tablete ar logotipu „6”. Tabletes diametrs – 8 mm.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Īslaicīgai akūtas caurejas simptomātiskai ārstēšanai.

Lopacut ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

*Pieaugušie un pusaudži no 12 gadu vecuma*

Sākuma deva ir 2 tabletes, pēc tam pa 1 tabletei pēc katras šķidras vēdera izejas, bet ne ātrāk kā 2-3 stundas pēc sākuma devas lietošanas. Maksimālā dienas deva pieaugušajiem ir 6 tabletes (12 mg), bet pusaudžiem 4 tabletes (8 mg). Ja divu dienu laikā nenovēro stāvokļa uzlabošanos, Lopacut lietošana jāpārtrauc.

*Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem loperamīds jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

**4.3. Kontrindikācijas**

* Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
* Bērni, kuri jaunāki par 12 gadiem.
* Loperamīdu nedrīkst lietot kā primāro terapiju pacientiem ar:
* akūtu dizentēriju, ko raksturo asins piejaukums izkārnījumos un stiprs drudzis;
* akūtu čūlaino kolītu vai pseidomembranozo kolītu, kas saistīts ar plaša spektra antibiotiku lietošanu;
* bakteriālu enterokolītu, ko izraisījis invazīvs mikroorganisms, ieskaitot *Salmonella, Shigella* un *Campylobacter.*
* Gadījumos, kad jāizvairās no zarnu peristaltikas nomākšanas būtisku seku,ieskaitot ileusu, megakolonu un toksisku megakolonu, iespējamā riska dēļ.
* Hroniska caureja.
* Loperamīda lietošana nekavējoties jāpārtrauc, ja novēro aizcietējumu, vēdera uzpūšanos vai ileusa attīstības pazīmes.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Hroniskas iekaisīgas zarnu slimības gadījumā loperamīda lietošana var maskēt akūta slimības paasinājuma simptomus.

Galvenais priekšnosacījums akūtas caurejas ārstēšanā ir novērst vai samazināt šķidruma un elektrolītu zudumu. Tas īpaši attiecas uz bērniem, slimības novārdzinātiem, kā arī gados vecākiem pacientiem ar akūtu caureju. Šajos gadījumos galvenais pasākums ir atbilstoša šķidruma un elektrolītus aizvietojoša terapija.

Caurejas ārstēšana ar loperamīdu ir tikai simptomātiska. Ja vien pamatslimības etioloģija ir zināma, nepieciešamības gadījumā jāpiemēro specifiska terapija.

Ja akūtas caurejas gadījumā klīniska uzlabošanās netiek panākta 48 stundu laikā, loperamīda lietošana jāpārtrauc un pacientam jāiesaka konsultēties ar savu ārstu.

Tā kā nepārejoša caureja var būt rādītājs daudz nopietnākam veselības stāvoklim, loperamīdu nedrīkst lietot ilgstoši, kamēr nav noteikti caurejas rašanās iemesli.

Lai arī farmakokinētiskie dati pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami, šādiem pacientiem loperamīds jālieto piesardzīgi sakarā ar samazinātu pirmā loka metabolismu. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem šīs zāles jālieto piesardzīgi, jo relatīva pārdozēšana var radīt toksisku ietekmi uz CNS.

AIDS pacientiem, lietojot loperamīdu caurejas ārstēšanai, terapija jāpārtrauc parādoties agrīnām vēdera uzpūšanās pazīmēm. Ir ziņots par atsevišķiem toksiska megakolona gadījumiem AIDS pacientiem ar infekciozu kolītu, ko izraisīja gan virāli, gan bakteriāli patogēni, ja terapijā lietoja loperamīda hidrohlorīdu.

Ar piesardzību jālieto lielas loperamīda devas vienlaicīgi ar zālēm, kas inhibē P-glikoproteīnu (piemēram, hinidīnu, ritonavīru, ciklosporīnu, verapamilu, un dažām makrolīdu antibiotikām, piemēram, eritromicīnu un klaritromicīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Saistībā ar pārdozēšanu ir ziņots par kardiāliem notikumiem, ieskaitot pagarinātu QT intervālu un QRS kompleksu, kā arī piruetes tahikardiju (*torsades de pointes*). Dažos gadījumos ir bijis letāls iznākums (skatīt 4.9. apakšpunktu). Pārdozēšana var atklāt esošu Brugadas sindromu. Pacienti nedrīkst pārsniegt ieteicamo devu un/vai ieteicamo ārstēšanas ilgumu.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Holestiramīns

Vienlaicīga holestiramīna lietošana var samazināt loperamīda absorbciju.

P-glikoproteīna inhibitori

Neklīniskie pētījumi liecina, ka loperamīds ir P-glikoproteīna substrāts, kas atrodams, piemēram, asins – smadzeņu barjerā. Vienlaicīga loperamīda (vienreizējā 16 mg devā) lietošana ar hinidīnu vai ritonavīru, kuri abi ir P-glikoproteīna inhibitori, izraisīja 2 – 3 reizes lielāku loperamīda koncentrāciju plazmā. Teorētiski pastāv iespēja, ka palielinātā daudzumā tas nonāk arī centrālajā nervu sistēmā. Lietojot loperamīdu ieteicamajās devās (2 mg līdz maksimālai dienas devai - 12 mg), šīs P-glikoproteīnu inhibitoru farmakokinētiskās mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma, bet pastāv risks, ka centralizēti samazinās jutība pret oglekļa dioksīdu, kā rezultātā nav izslēgta ietekme uz elpošanu. Ar piesardzību jālieto lielas loperamīda devas vienlaicīgi ar zālēm, kas inhibē P-glikoproteīnu, piemēram, hinidīnu, ritonavīru, ciklosporīnu, verapamilu, un dažām makrolīdu antibiotikām, piemēram, eritromicīnu un klaritromicīnu. Iespējams, jāapsver devas pielāgošana.

Itrakonazols

Vienlaicīga loperamīda (vienreizājā 4 mg devā) lietošana ar itrakonazolu, kurš ir CYP3A4 un P-glikoproteīna inhibitors, izraisīja 3 – 4 reizes lielāku loperamīda koncentrāciju plazmā. Šajā pašā pētījumā gemfibrozils, CYP2C8 inhibitors, palielināja loperamīda koncentrāciju aptuveni 2 reizes. Kombinēta itrakonazola un gemfibrozila lietošana izrasīja 4 reizes lielāku maksimālo loperamīda plazmas koncentrāciju un 13 reizes lielāku loperamīda kopējo plazmas ekspozīciju. Šie koncentrācijas pieaugumi nebija saistīti ar ietekmi uz centrālo nervu sistēmu (CNS), ko secināja pēc veiktajiem psihomotoriem testiem (piem., subjektīvā miegainības un ciparu-simbolu aizvietošanas testa).

Ketokonazols

Vienlaicīga loperamīda (vienreizājā 16 mg devā) lietošana ar ketokonazolu, kurš ir CYP3A4 un P-glikoproteīna inhibitors, izraisīja 5 reizes lielāku loperamīda koncentrāciju plazmā. Šis pieaugums nebijas saistīts ar palielinātu farmakodinamisko iedarbību, ko noteica izmantojot pupilometriju.

Desmopresīns

Vienlaicīga iekšķīga lietošana ar desmopresīnu, izraisīja 3 reizes lielāku desmopresīna koncentrāciju plazmā, kas, iespējams, saistīta ar palēninātu kuņģa-zarnu darbību.

Antiholīnerģiskie līdzekļi

Antiholīnerģiskie līdzekļi palēnina kuņģa un zarnu iztukšošanos, un loperamīda iedarbība var pastiprināties.

Sagaidāms, ka, vienlaicīgi lietojot zāles ar līdzīgām farmakoloģiskām īpašībām, loperamīda iedarbība pastiprināsies, bet zāles, kas paātrina kuņģa un zarnu darbību, var samazināt tā iedarbību.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

Klīniskie dati par zāļu lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar žurkām pierāda palielinātu augļa bojāeju, lietojot lielas zāļu devas. Tāpēc līdz turpmākai datu iegūšanai, loperamīda lietošana grūtniecības laikā rūpīgi jāizvērtē. Lai gan nav informācijas, ka loperamīdam piemīt teratogēna vai embriotoksiska iedarbība, tomēr pirms loperamīda lietošanas grūtniecības laikā, sevišķi pirmajā trimestrī, nepieciešams izvērtēt iespējamo terapeitisko ieguvumu salīdzinājumā ar potenciālo risku.

Barošana ar krūti

Neliels daudzums loperamīda var izdalīties mātes pienā. Tāpēc loperamīda hidrohlorīdu nav ieteicams lietot mātēm, kuras baro bērnu ar krūti.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nogurums, reibonis un miegainība var rasties saistībā ar caurejas sindromu, ko ārstē ar Lopacut. Tādēļ, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma

Loperamīda hidrohlorīda lietošanas drošums tika pētīts 3076 pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuri piedalījās 31 kontrolētā un nekontrolētā pētījumā, kurā ar loperamīda hidrohlorīdu tika ārstēta caureja. No tiem 26 pētījumos tika ārstēta akūta caureja (N=2755) un 5 pētījumos tik ārstēta hroniska caureja (N=321).

Klīniskajos pētījumos ar loperamīda hidrohlorīdu akūtas caurejas gadījumā visbiezāk (t.i., ≥1% gadījumu) tika ziņots par sekojošām nevēlamām blakusparādībām (NBP): aizcietējums (2.7%), vēdera uzpūšanās (1.7%), galvassāpes (1.2%) un slikta dūša (1.1%). Klīniskajos pētījumos hroniskas caurejas gadījumā visbiezāk (t.i., ≥1% gadījumu) tika ziņots par sekojošām NBP: aizcietējums (2.8%), vēdera uzpūšanās (2.2%), slikta dūša (1.2%) un reibonis (1.2%).

Nevēlamās blakusparādības sakārtotas sekojošās sastopamības biežuma grupās:

* Ļoti bieži: (≥ 1/10);
* Bieži: (≥ 1/100 līdz < 1/10);
* Retāk: (≥ 1/1 000 līdz < 1/100);
* Reti: (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000);
* Ļoti reti: (< 1/10 000);
* Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Klīniskajos pētījumos vai pēcreģistrācijas pieredzē ar loperamīdu ziņots par sekojošām blakusparādībām:

|  |  |
| --- | --- |
| Imūnās sistēmas traucējumi:reti:  | alerģiskas reakcijas/paaugstinātas jutības reakcijasa un dažkārt smagas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilaktiskas reakcijasa (ieskaitot anafilaktisko šoku), anafilaktoīdas reakcijasa |
| Psihiskie traucējumi:nav zināmi: | izteikta miegainība |
| Nervu sistēmas traucējumi:bieži:retāk:reti: | reibonis, galvassāpesmiegainībaasamaņas zudumsa, stuporsa, apziņas nomākumsa, hipertonijaa, koordinācijas traucējumia |
| Acu bojājumi:reti: | mioze |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:bieži:retāk:reti:nav zināmi: | aizcietējums, slikta dūša, meteorisms, vēdera spazmas un kolikassāpes vēderā, diskomforta sajūta vēderā, sausuma sajūta mutē, sāpes vēdera augšdaļā, vemšana, dispepsijaileussa (ieskaitot paralītisko ileusu), vēdera uzpūšanās, megakolonsa (ieskaitot toksisko megakolonub)akūts pankreatīts |
| Ādas un zemādas audu bojājumi:retāk:reti: | izsitumi,nātrenea, niezea, angioedēmaa, bullozi izsitumia, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu, *erythema multiforme* un toksiskā epidermālā nekrolīze |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi: |  |
| reti: | urīna aizturea |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā: |  |
| reti: | vājumsa |

a: Šīs blakusparādības iekļaušana ir pamatota ar pēcreģistrācijas ziņojumiem par loperamīda hidrolorīdu. Tā kā pēcreģistrācijas pieredzes procesā netika atsevišķi izdalītas hroniskās un akūtās indikācijas, kā arī pieaugušie un bērni, tad šo NBP rašanās biežums tika aprēķināts, ņemot vērā visus klīniskos pētījumus ar loperamīda hidrohlorīdu, ieskaitot pētījumos, kuros piedalījās bērni līdz 12 gadu vecumam (N=3683).

b: Skatīt 4.4. apakšpunktu „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”.

Pediatriskā populācija

Loperamīda hidrohlorīda lietošanas drošums tika pētīts 607 bērniem vecumā no 10 līdz 13 gadiem, kuri piedalījās 13 kontrolētos un nekontrolētos pētījumos, kuros ar loperamīda hidrohlorīdu tika ārstēta akūta caureja. Kopumā NBP profils šajā pacientu populācijā bija līdzīgs tam, ko novēroja klīniskajos pētījumos ar loperamīda hidrohlorīdu pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

**4.9. Pārdozēšana**

*Toksicitāte*
1-2 mg/dienā bērniem 1-6 mēnešu vecumā izraisīja smagu līdz ļoti smagu saindēšanos. 10 mg bērniem 4 mēnešu vecumā izraisīja ļoti smagu saindēšanos. 3 mg 16 stundu laikā 4 gadu vecumā izraisīja mērenu intoksikāciju, bet 1 mg 1 ½ gada vecumā un maksimāli 12 mg 2 gadu vecam bērnam (kuram tika veikta kuņģa skalošana) izraisīja vieglu intoksikāciju. 26 mg pieaugušam cilvēkam pēc kuņģa skalošanas nekādus simptomus neizraisīja.

*Simptomi*

Simptomu parādīšanās bieži ir novēlota, un bērniem var rasties pēc atkārtotas terapeitiskās devas lietošanas. Pārdozēšanas gadījumā (ieskaitot relatīvo pārdozēšanu sakarā ar aknu disfunkciju) var raties CNS nomākuma simptomi (stupors, koordinācijas traucējumi, miegainība, mioze, paaugstināts muskuļu tonuss un elpošanas sistēmas nomākums), urīna aizture un ileuss. Letarģija, reibonis, apjukums, halucinācijas, apziņas traucējumi, koma. Apnoja. Palielināts vai samazināts muskuļu tonuss, opistotonuss. Bradikardija, kambaru ekstrasistoles. Hiperglikēmija. Slikta dūša, vemšana, aizcietējums un retos gadījumos paralītisks ileuss. Bērni var būt jutīgāki attiecībā uz CNS simptomātiku nekā pieaugušie.

Pacientiem, kuri ir lietojuši pārāk lielu loperamīda devu, ir novēroti kardiāli notikumi, piemēram, QT intervāla un QRS kompleksa pagarināšanās, piruetes tahikardija (*torsades de pointes*), citas smagas ventrikulāras aritmijas, sirdsdarbības apstāšanās un ģībonis (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ir ziņots arī par nāves gadījumiem. Pārdozēšana var atklāt esošu Brugadas sindromu.

*Ārstēšana*

Pamatota kuņģa skalošana, aktivētā ogle. Ja lietota liela deva, pacienta uzraudzība ir jāpagarina līdz 24 stundām. Ja novēro pārdozēšanas simptomus, jālieto antidots naloksons. Tā kā loperamīda darbība ir ilgstošāka nekā naloksonam ( 1 līdz 3 stundas), var būt nepieciešams naloksonu lietot atkārtoti. Tāpēc pacienti jānovēro vismaz 48 stundas, lai savlaicīgi noteiktu iespējamos CNS nomākuma simptomus. CNS un elpošanas sistēmas nomākuma gadījumā vairākkārt lieto naloksonu 0,4 mg i.v. (bērniem 0,01 mg/kg i.v.), līdz tiek panākts vēlamais efekts, un tad, ja nepieciešams, lieto atkārtoti. Jākontrolē elpošana. Distonisku reakciju, muskuļu krampju gadījumā ordinē diazepāmu. Simptomātiska ārstēšana.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: zarnu peristaltiku nomācoši līdzekļi

ATĶ kods: A07DA03

Loperamīda hidrohlorīds ir sintētisks opioīds, kas nomāc zarnu motoriku, saistoties ar opiātu receptoriem zarnu sieniņas, un var samazināt arī kuņģa un zarnu trakta sekrēciju, tādējādi, palīdzot mazināt caurejas simptomus. Loperamīds palielina arī anālā sfinktera tonusu. Zāļu pretcaurejas efekts izpaužas jau pēc vienas stundas pēc 4 mg loperamīda devas lietošanas.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Loperamīds labi uzsūcas no zarnām.

Biotransformācija

Loperamīds gandrīz pilnīgi ekstrahējas un metabolizējas aknās, kur tas tiek konjugēts un izvadīts ar žults palīdzību fēcēs. Sakarā ar tā augsto afinitāti pret zarnu sieniņām un pirmā loka metabolismu, ļoti maz loperamīda sasniedz sistēmisko cirkulāciju.

Eliminācija

Pieejamie dati liecina, ka eliminācijas pusperiods ir aptuveni 11 stundas (9-14 stundas).

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Akūtie un hroniskie pētījumi ar loperamīdu neuzrādīja īpašu toksicitāti. *In vivo* un *in vitro* pētījumu, kas veikti ar loperamīdu un tā priekšzālēm, piem., loperamidoksīdu, rezultāti liecina, ka loperamīds nav genotoksisks. Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām ļoti lielas loperamīda devas (40 mg/kg/dienā, kas 240 reizes pārsniedz maksimālo devu cilvēkiem), saistītas ar žurku mātīšu toksicitāti, nelabvēlīgu ietekmi uz auglību un augļa dzīvildzi. Mazākas devas neietekmēja mātīšu vai augļa veselību un neietekmēja peri- un postnatālo attīstību.

Loperamīda neklīniskais *in vitro* un *in vivo* novērtējums neuzrāda būtisku kardiālu elektrofizioloģisku ietekmi terapeitiski nozīmīgas koncentrācijas diapazonā un būtiski palielinot šo diapazonu (līdz pat 47 reizēm). Tomēr ārkārtīgi augstā koncentrācijā, kas saistās ar pārdozēšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu), loperamīdam ir kardiāla elektrofizioloģiska iedarbība, kas ietver kālija (*hERG*) un nātrija plūsmu

kavēšanu, kā arī aritmiju.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze

Preželatinizēta ciete

Kroskarmelozes nātrija sāls

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Polidekstroze

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas noteikumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

8 un 10 apvalkotās tabletes blisteros (PVH/Al).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Vitabalans Oy

Varastokatu 8

FI-13500 Hämeenlinna

SOMIJA

Tālrunis: +358 (3) 615 600

Fakss: +358 (3) 618 3130

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

10-0649

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2010. gada 30. decembris

Pārreģistrācijas datums:

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

06/2022