

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Dimor 2 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller loperamidhydroklorid 2 mg.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 42,8 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (vit, rund, diameter 7 mm, ena sidan märkt L).

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av akuta ospecifika diarréer och kroniska diarrétillstånd, inklusive alltför snabb tarmpassage, med eller utan faecesinkontinens och i samband med ileostomier, kolostomier och dumping.

4.2 Dosering och administreringssätt

Tabletterna ska tas med vätska.

Akuta diarréer: Behandlingen inleds med 4 mg. Därefter 2 mg efter varje avföringstillfälle med diarré. Vänta dock 2-3 timmar mellan första och andra dosen. Dygnsdosen bör inte överskrida 16 mg.

Kroniska diarrétillstånd: Behandlingen inleds med 4 mg. Dosen anpassas därefter individuellt inom intervallet 2-16 mg/dygn varvid lägsta möjliga underhållsdos bör eftersträvas. Ofta är 1-2 dostillfällen dagligen tillräckligt. Dygnsdosen bör inte överskrida 16 mg.

Barn under 12 år

Det finns begränsad data tillgänglig avseende behandling av barn under 12 år. Se avsnitt 4.8.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Trots att inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion ska Dimor användas med försiktighet hos dessa patienter p.g.a. reducerad första passagemetabolism (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Dimor ska inte användas av barn under 12 år.
- Dimor ska inte användas som förstahandsterapi:
 - hos patienter med akut dysenteri karakteriserad av blod i avföringen och hög feber,
 - hos patienter med akut ulcerös kolit,
 - hos patienter med bakteriell enterokolit orsakad av invasiva organismer, inklusive Salmonella, Shigella och Campylobacter,
 - hos patienter med pseudomembranös kolit till följd av behandling med bredspektrumantibiotika.

Dimor bör inte användas när hämmad peristaltik ska undvikas på grund av möjlig risk för betydande sequele, inklusive ileus, megakolon och toxisk megakolon. Vid förstoppning, utspänd buk eller ileus ska behandling med Dimor avbrytas omedelbart.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar, eftersom loperamid kan dölja symtomen vid akut försämring.

Behandling av diarré med Dimor är endast symtomatisk. När en underliggande etiologi kan fastställas, ska specifik behandling ges om möjligt. Vid tillstånd med hög feber eller blod i avföringen samt före långtidsbehandling ska bakomliggande sjukdom utredas och kausal terapi insättas i första hand.

Dehydrering och elektrolyttrubbningar kan uppträda hos patienter med diarré, särskilt hos barn. Det är viktigt att vara uppmärksam på lämplig vätske- och elektrolytsubstitution. Behandling med Dimor skall avbrytas vid tecken på förstoppning eller andra tecken på otillräcklig peristaltik. Om klinisk effekt ej noteras inom två dygn vid akut diarré, skall Dimor sättas ut och patienten ska rekommenderas att konsultera läkare.

Hos patienter med AIDS som behandlas med Dimor vid diarré ska behandlingen avbrytas vid första tecken på utspänd buk. Enstaka fall av förstoppning med en ökad risk för toxisk megakolon har rapporterats hos AIDS-patienter med infektiös kolit, orsakad av både virus och bakterier, som behandlats med loperamidhydroklorid.

Hjärtbiverkningar, inklusive förlängning av QT-intervall och QRS-komplex samt torsade de pointes, har rapporterats i samband med överdosering. Vissa fall har haft dödlig utgång (se avsnitt 4.9). Överdosering kan avslöja befintligt Brugadas syndrom. Patienter ska inte överskrida den rekommenderade dosen och/eller den rekommenderade behandlingslängden.

Trots att farmakokinetiska data saknas för patienter med nedsatt leverfunktion, bör Dimor användas med försiktighet hos dessa patienter på grund av minskad första passagemetabolism. Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion då det kan leda till en relativ överdosering med CNS-toxicitet som följd.

Kombination med hög dos loperamid och läkemedel som hämmar P-glykoprotein (kinidin, ritonavir, ciklosporin, verapamil samt vissa makrolidantibiotika t ex erytromycin och klaritromycin) bör ske med försiktighet (se avsnitt 4.5).

Det finns begränsad data tillgänglig avseende behandling av barn under 12 år. Se avsnitt 4.8.

Dimor tabletter innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Loperamid är ett substrat för transportproteinet P-glykoprotein som bl.a. finns i blod-hjärnbarriären. Samtidig administrering av loperamid (16 mg som engångsdos) med kinidin eller ritonavir, som båda är p-glykoproteinhämmare, resulterade i en 2- till 3-faldig ökning av loperamids plasmanivåer. Teoretiskt kan också ökad distribution till CNS erhållas. Den kliniska relevansen av denna farmakokinetiska interaktion, när loperamid ges i rekommenderade doser är ofullständigt känd, men risk för centralt minskad känslighet för koldioxid och därmed påverkan på andningen kan inte uteslutas (Se avsnitt 4.4).

Kombination med hög dos loperamid och läkemedel som hämmar P-glykoprotein t.ex. kinidin, ritonavir, ciklosporin, verapamil samt vissa makrolidantibiotika t.ex. erytromycin och klaritromycin, bör ske med försiktighet. Dosjustering bör övervägas (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av loperamid (4 mg som engångsdos) och itraconazol, en hämmare av CYP3A4 och P-glykoprotein, resulterade i en 3 till 4-faldig ökning av loperamids plasmakoncentration. Gemfibrozil, en CYP2C8-hämmare, gav ungefärligen en 2-faldig ökning av loperamid i samma studie. Kombinationen av itraconazol och gemfibrozil resulterade i en 4-faldig ökning av de maximala plasmanivåerna av loperamid och en 13-faldig ökning av total plasmaexponering. Dessa ökningarna var inte associerade med effekter på centrala nervsystemet (CNS), uppmätta med psykomotoriska tester (d.v.s. subjektiv dåsighet och digital-symbol-substitution test).

Samtidig administrering av loperamid (16 mg som engångsdos) och ketokonazol, en CYP3A4- och P-glykoproteinhämmare, resulterade i en 5-faldig ökning av loperamids plasmakoncentration. Denna ökning var inte associerad med ökade farmakodynamiska effekter, uppmätta med pupillometri.

Samtidig behandling med oralt desmopressin resulterade i en 3-faldig ökning av desmopressins plasmakoncentration, troligen på grund av långsammare gastrointestinal rörlighet.

Det förväntas att läkemedel med liknande farmakologiska egenskaper kan förstärka loperamids effekt och att läkemedel som påskyndar tarmpassagen kan minska dess effekt.

Kolestyramin minskar möjligen absorptionen av loperamid. Medlen bör inte tillföras samtidigt, utan med ett par timmars mellanrum.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Försök på kanin och råttor har visat ökad fosterdödlighet vid höga doser.

Trots att det inte finns några indikationer på att loperamidhydroklorid har teratogena eller embryotoxiska egenskaper, bör förväntad terapeutisk effekt vägas mot potentiella risker innan Dimor ges under graviditet, särskilt under den första trimestern.

Amning

Loperamid kan passera över i modersmjölk i små mängder. Därför rekommenderas inte Dimor under amning.

Kvinnor som är gravida eller ammar ska rekommenderas att konsultera läkare för lämplig behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Trötthet, yrsel och dåsigheit kan vara några symtom i uppsättningen av diarrésymtom vid behandling med Dimor. Därför rekommenderas försiktighet i samband med bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Vuxna och barn ≥ 12 år

Loperamidhydroklorids säkerhet utvärderades hos 3076 vuxna och barn ≥ 12 år som deltog i 31 kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar med loperamidhydroklorid för behandling av diarré. 26 av dessa prövningar avsåg behandling av akut diarré (N=2755) och 5 kronisk diarré (N=321).

De vanligaste rapporterade (d.v.s. ≥ 1 % incidens) biverkningarna i kliniska prövningar med loperamidhydroklorid vid akut diarré var: förstoppning (2,7%), flatulens (1,7 %), huvudvärk (1,2 %) och illamående (1,1 %). I kliniska prövningar vid kronisk diarré, var de vanligaste rapporterade (d.v.s. ≥ 1 % incidens) biverkningarna: flatulens (2,8%), förstoppning (2,2 %), illamående (1,2 %) och yrsel (1,2 %).

Tabellen visar biverkningar som har rapporterats vid användning av loperamidhydroklorid i kliniska prövningar (vid akut eller kronisk diarré) eller från erfarenhet efter marknadsföring.

Följande frekvenskategorier används: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Organsystem	Indikation		
	Akut diarré (N=2755)	Kronisk diarré (N=321)	Akut + kronisk diarré och erfarenhet efter marknadsföring
Immunsystemet			
Överkänslighetsreaktioner ^a , anafylaktisk reaktion (inkluderande anafylaktisk chock) ^a , anafylaktoid reaktion ^a			Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet			
Huvudvärk	Vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Yrsel	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Sömnighet ^a			Mindre vanliga
Förlust av medvetandet ^a ,			Sällsynta

stupor ^a , medvetandesänkning ^a , hypertoni ^a , koordinationssvårigheter ^a			
Ögon			
Mios ^a			Sällsynta
Magtarmkanalen			
Förstoppning, illamående, flatulens	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Buksmärtor, obehag i buken, muntorrhet	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Buksmärtor i övre del, kräkningar	Mindre vanliga		Mindre vanliga
Dyspepsi		Mindre vanliga	Mindre vanliga
Ileus ^a (inkluderande paralytisk ileus), megakolon ^a (inkluderande toxisk megakolon ^b), glossodyn ^{a, c}			Sällsynta
Uppspänd buk	Sällsynta		Sällsynta
Akut pankreatit			Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad			
Utslag	Mindre vanliga		Mindre vanliga
Bullösa hudutslag ^a (inkluderande Stevens- Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och erythema multiforme) angioödem ^a , urtikaria ^a , pruritus ^a			Sällsynta
Njurar och urinvägar			
Urinretention ^a			Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Trötthet ^a			Sällsynta

a: Inkludering av denna term baseras på rapporter efter marknadsföring för loperamidhydroklorid. Eftersom processen för att bestämma biverkningar efter marknadsföring inte skiljer mellan kroniska och akuta indikationer eller vuxna och barn så är frekvensen en uppskattning från alla kliniska provningar med loperamidhydroklorid, inklusive provningar på barn ≤ 12 år (N=3683).

b: se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.

c: Rapporterat för munsönderfallande tablett enbart.

Biverkningar i kliniska provningar angivna utan frekvens blev inte observerade eller värderade som biverkan för denna indikation.

Pediatrik population

Säkerheten av loperamidhydroklorid utvärderades hos 607 patienter i åldern 10 dagar upp till 13 år som deltog i 13 kontrollerade och okontrollerade kliniska provningar med loperamidhydroklorid använt vid behandling av akut diarré. I allmänhet var biverkningsprofilen i denna patientpopulation liknande den som sågs i kliniska provningar med loperamidhydroklorid hos vuxna och barn i åldern 12 år och uppåt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: 1-2 mg/dygn till 1-6 månaders barn gav allvarlig/mycket allvarlig intoxication. 10 mg till 4 månaders barn gav mycket allvarlig intoxication. 3 mg fördelat på 16 timmar till 4-åring gav måttlig intoxication medan 1 mg till 1 ½ åring samt maximalt 12 mg till 2-åring (som ventrikeltömts) gav lindrig intoxication. 26 mg till vuxen gav efter ventrikeltömning inte några symtom.

Symtom: Symtomen är ofta fördröjda och kan hos barn uppträda efter upprepad terapeutisk dosering. Slöhet, yrsel, förvirring, hallucinationer, medvetandesänkning, koma. Andningsdepression, apné. Mios. Ökad eller minskad muskeltonus, opistotonus. Bradykardi, VES. Hyperglykemi. Illamående, kräkningar, obstipation.

I händelse av överdosering (inklusive relativ överdosering till följd av leverdysfunktion) kan CNS-depression (stupor, koordinationssvårigheter, somnolens, mios, muskelhypertoni och andningsdepression), urinretention och ileus uppträda. Barn kan vara känsligare för CNS-effekter än vuxna.

Hos enskilda personer som har överdoserat loperamid har hjärtbiverkningar såsom förlängt QT-intervall och QRS-komplex, torsade de pointes, andra svåra ventrikulära arytmier, hjärtstillestånd och synkope observerats (se avsnitt 4.4). Fall med dödlig utgång har också rapporterats. Överdoser kan avslöja befintligt Brugadas syndrom. Efter avslutad användning har fall av abstinenssyndrom observerats hos individer som missbrukar, felanvänder eller avsiktligt överdoserar med överdrivet stora doser loperamid.

Behandling: Eftersom strategierna för hantering av överdos kontinuerligt utvecklas så är det lämpligt att kontakta Giftinformationscentralen för att ta del av de senaste rekommendationerna för att hantera en överdos.

Om befogat, kol. Vid CNS- och andningsdepression kan naloxon ges som antidot. Eftersom loperamid verkar längre än naloxon så kan det vara nödvändigt med upprepad behandling med naloxon. Patienten bör därför övervakas noggrant i minst 48 timmar för att upptäcka möjlig CNS depression.

Symtomatisk behandling rekommenderas.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Propulsionsdämpande medel, ATC-kod: A07DA03

Loperamid binder till opiatreceptorn i tarmväggen och hämmar därmed frisättningen av acetykolin och prostaglandiner. Därigenom minskar den propulsiva peristaltiken och passagetiden i tarmen förlängs, vilket ökar återupptaget av vatten och elektrolyter. Loperamid ökar analsfinktertonus och minskar därmed faeesträngningar och faecesinkontinens. Loperamid påverkar inte normalfloran i tarmen.

I en dubbelblind randomiserad klinisk studie utförd på 56 patienter med akut diarré som fick loperamid, observerades diarrémotverkande effekt inom en timme efter 4 mg som singeldos.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Merparten av intaget loperamid absorberas från tarmen, men som ett resultat av signifikant första passagemetabolism är den systemiska biotillgängligheten endast ca 0,3 %.

Distribution

Studier av distribution i råttor visar hög affinitet till tarmväggen, med en preferens för bindning till receptorer i det longitudinella muskellagret. Proteinbindning av loperamid i plasma, huvudsakligen till albumin är 95 %. Prekliniska data har visat att loperamid är ett p-glykoproteinsubstrat.

Metabolism

Loperamid elimineras nästan fullständigt av levern, där det huvudsakligen metaboliseras, konjugeras och utsöndras via gallan. Loperamid metaboliseras huvudsakligen med oxidativ N-demetylering via CYP3A4 och CYP2C8. Baserat på denna väldigt höga första passageeffekt är plasmakoncentrationerna av oförändrat läkemedel extremt låg.

Eliminering

Halveringstiden i människa är ca 11 timmar (intervall 9-14 timmar). Metaboliter och oförändrad loperamid utsöndras huvudsakligen via faeces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akuta och kroniska studier med loperamid visade ingen specifik toxicitet. Resultat från studier som utförts *in vivo* och *in vitro* tyder på att loperamid inte är genotoxiskt. Höga doser (40 mg/kg/dag – 20 ggr högre än human dos baserat på kroppsytte-jämförelse) av loperamid som givits i reproduktionsstudier ledde till minskad fertilitet och fosteröverlevnad hos råttor vid modertoxiska doser. Lägre doser (≤ 10 mg/kg – 5 ggr högre än human dos baserat på kroppsytte-jämförelse) visade ingen effekt på moderns eller fostrets hälsa och påverkade inte peri- och postnatal utveckling.

Toxikologisk utvärdering *in vitro* och *in vivo* av loperamid visar inte på några signifikanta elektrofysiologiska hjärteffekter inom det behandlingsrelevanta koncentrationsintervallet eller vid relevanta multipler av detta intervall (upp till 47 gånger). Vid extremt höga koncentrationer i samband med överdosering (se avsnitt 4.4) har emellertid loperamid elektrofysiologiska hjärteffekter bestående av hämning av kalium- (hERG) och natriumströmmar samt arytmier.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse, laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kopovidon, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat, hypromellos, makrogol 6000, simetikonemulsion (innehåller dimetikon, silikondioxid, metylcellulosa, sorbinsyra och vatten).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning (PVC/aluminiumblister): 16, 40 x 1, 100 x 1 tabletter.
Plastburk (HDPE): 500 tabletter (endast för dosdispensering och sjukhusbruk).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Nordic Drugs AB
Box 300 35
200 61 Limhamn

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12443

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07 februari 1996
Datum för den senaste förnyelsen: 07 februari 2006

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-03-25