

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Loperamid Apofri 2 mg tablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 2 mg loperamidhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: Laktos

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tabletter

Vit till benvit, rund, bikonvex tablett märkt "C" på den ena sidan och "11" på den andra sidan och med en diameter på 6,5 mm.

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 administreringsätt

Dosering

Akuta diarréer: Behandlingen inleds med 4 mg (2 tabletter). Därefter 2 mg (1 tablett) efter varje avföringstillfälle med diarré. Vänta dock 2-3 timmar mellan första och andra dosen. Dygnsdosen bör ej överskrida 16 mg (8 tabletter).

Kroniska diarrétillstånd: Behandlingen inleds med 4 mg (2 tabletter). Doseringen anpassas därefter individuellt inom intervallet 2-16 mg (1-8 tabletter)/dygn varvid lägsta möjliga underhållsdos bör eftersträvas. Ofta är 1-2 dostillfällen dagligen tillräckligt. Dygnsdosen bör ej överskrida 16 mg (8 tabletter).

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 Loperamid Apofri användas med försiktighet hos dessa patienter p.g.a. reducerad första passagemetabolism (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Barn under 12 år

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

Administreringssätt

Tabletterna ska tas med vätska.

4.3 Kontraindikationer

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

- Loperamid Apofri är kontraindicerat till patienter med överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller något hjälpämne.
- Loperamid Apofri ska inte ges till barn under 12 år.
- Loperamid Apofri ska inte användas som förstahandsterapi:
 - vid akut dysenteri karakteriserad av blod i avföringen och hög feber.
 - vid akut ulcerös kolit eller pseudomembranös kolit till följd av behandling med antibiotika.
 - vid bakteriell enterokolit orsakad av invasiva organismer inkluderande Salmonella, Shigella och Campylobakter.

Loperamid Apofri ska inte användas när hämning av peristaltiken ska undvikas på grund av risk för betydande sequela, inklusive ileus, megakolon och toxisk megakolon. Loperamid Apofri ska sättas ut direkt om förstoppning, uppspänd buk eller ileus utvecklas.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Behandling med Loperamid Apofri är endast symtomatisk, därför ska kausal terapi ges i första hand.

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

Hos patienter med AIDS som behandlas med Loperamid Apofri för diarré, ska behandlingen avbrytas vid första tecken på uppspänd 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.

Trots att inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion ska Loperamid Apofri användas med försiktighet hos dessa patienter p.g.a. reducerad första passagemetabolism. Detta läkemedel måste användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eftersom det kan resultera i en relativ överdosering med CNS-toxicitet som följd.

Hjärtbiverkningar, inklusive QT-förlängning och QRS-komplex samt torsades de pointes, har rapporterats i samband med överdosering. Vissa fall har haft en dödlig utgång (se avsnitt 4.9).

Överdoserings kan avslöja befintligt Brugada's syndrom. Patienter ska inte överskrida den rekommenderade dosen och/eller den rekommenderade behandlingstiden.

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)

Pediatrisk population

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

Loperamid Apofri tabletter innehåller laktos. 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

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

Loperamid är ett substrat för transportproteinet P-glykoprotein som bl.a. finns i blod-hjärn barriären. 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 plasmakoncentrationer. I samma studie ökade en CYP2C8-hämmare, gemfibrozil, loperamids plasmakoncentration ungefär 2 gånger. Kombinationen av itraconazol och gemfibrozil resulterade i en 4-faldig ökning av de maximala plasmanivåerna av loperamid och en 13-faldig ökning av den totala plasmaexponeringen. Dessa öknings var inte associerade med CNS-effekter mätta med psykomotoriska tester (d.v.s. subjektiv dåsighet och Digit Symbol Substitution test).

Samtidig administrering av loperamid (16 mg som engångsdos) och ketokonazol, en hämmare av CYP3A4 och p-glykoprotein, resulterade i en 5-faldig ökning av loperamids plasmakoncentrationer. Denna ökning var inte associerad med ökade farmakodynamiska effekter mätta med pupillometri.

Samtidig behandling med oralt desmopressin resulterade i en 3-faldig ökning av desmopressins plasmakoncentrationer, troligtvis p.g.a. långsammare gastrointestinal motilitet.

Det är förväntat att läkemedel med samma farmakologiska egenskaper kan potentiera effekten av loperamid och att läkemedel som accelererar den gastrointestinala-passagen kan minska effekten av loperamid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Försök på råttor har visat ökad fosterdödlighet vid höga doser. Trots att det inte finns några indikationer att Loperamid Apofri innehåller teratogena eller embryotoxiska egenskaper ska de förväntade terapeutiska fördelarna vägas mot de potentiella riskerna innan Loperamid Apofri ges under graviditet, speciellt under första trimestern. Kvinnor som är gravida ska rekommenderas att konsultera läkare för lämplig behandling.

Amning

Små mängder loperamid kan uppträda i modersmjölk. Därför rekommenderas inte Loperamid Apofri under amning. Kvinnor som ammar ska rekommenderas att konsultera läkare för lämplig behandling.

Fertilitet

Det finns ingen information tillgänglig om huruvida loperamid påverkar fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Trötthet, yrsel och dåsigheit kan förekomma vid behandling med Loperamid Apofri. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Vuxna och barn ≥ 12 år

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

De vanligaste rapporterade (d.v.s $\geq 1\%$ 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 $\geq 1\%$ 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 antingen från kliniska prövningar (vid akut eller kronisk diarré eller båda) eller från erfarenhet efter marknadsföring.

Frekvenskategorierna baseras på följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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 Yrsel Sömnighet ^a Förlust av medvetandet ^a , stupor ^a , medvetandesänkning ^a , hypertoni ^a , koordinationssvårigheter ^a	Vanliga Mindre vanliga	Mindre vanliga Vanliga	Vanliga Vanliga Mindre vanliga Sällsynta
Ögon Mios ^a			Sällsynta
Magtarmkanalen Förstoppning, illamående, flatulens Buksmärtor, obehag i buken, muntorrhet Buksmärtor i övre del, kräkningar Dyspepsi Ileus ^a (inkluderande paralytisk ileus), megakolon ^a (inkluderande toxisk megakolon ^b), glossodyn ^{a, c} Uppspänd buk Akut pankreatit	Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta	Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga	Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta Sällsynta Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad Utslag Bullösa hudutslag ^a (inkluderande Stevens- Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och erythema multiforme) angioödem ^a , urtikaria ^a , pruritus ^a	Mindre vanliga		Mindre vanliga 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 prövningar med loperamidhydroklorid, inklusive prövningar på barn ≤ 12 år (N=3683).

b: se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.

c. Rapporterat för munsönderfallande tablett enbart.

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

Pediatrik population

Säkerheten för loperamidhydroklorid utvärderades hos 607 patienter i åldrarna 10 dagar till 13 år som deltog i 13 kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar av loperamidhydroklorid använt för behandling av akut diarré. Generellt var biverkningsprofilen för denna patientpopulation liknande den som sågs i kliniska prövningar av loperamidhydroklorid hos vuxna och barn ≥ 12 år.

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 intoxikation. 10 mg till 4 månaders barn gav mycket allvarlig intoxikation. 3 mg fördelat på 16 tim till 4-åring gav måttlig, medan 1 mg till 1 1/2-åring samt max 12 mg till 2-åring (som ventrikeltömning) gav lindrig intoxikation. 26 mg till vuxen gav efter ventrikeltömning ej några symtom.

Symtom: Symtomen är ofta fördröjda och kan hos barn uppträda efter upprepad terapeutisk dosering. Vid överdosering (inkluderande relativ överdosering orsakad av nedsatt leverfunktion) kan CNS depression (stupor, koordinationssvårigheter, somnolens, mios, muskelhypertoni och andningsdepression), apati, yrsel, förvirring, hallucinationer, medvetandesänkning, koma, apné, ökad eller minskad muskeltonus, opistotonus, bradykardi, VES, hyperglykemi, illamående, kräkningar, obstipation, urinretention och ileus förekomma. Barn kan vara mer känsliga för CNS-effekter än vuxna.

Hos enskilda personer som har överdoserat loperamid har hjärtbiverkningar såsom förlängt QT-intervall och QRS-komplex, torsades 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.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Övervakning bör utsträckas till 24 timmar om stor dos intagits. Vid CNS- och andningsdepression naloxon 0,4 mg i.v. (till barn 0,01 mg/kg i.v.) upprepat tills effekt erhålles och därefter åter vid behov. Eventuellt kontrollerad andning. Eftersom loperamid verkar längre än naloxon (1-3 timmar) 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. Vid dystoniska reaktioner, muskelkramper ges diazepam. Symtomatisk terapi.

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.

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. Mycket höga doser (40 mg/kg/dag – 240 ggr MHUL) av loperamid som givits i reproduktionsstudier ledde till minskad fertilitet och fosteröverlevnad hos råttor vid modertoxiska doser. Lägre doser hade 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

Vattenfri laktos
majsstärkelse

polysorbat 80
talk
vattenfri kolloidal kiseldioxid
magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (PVC/PVDC/aluminium) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 16, 40, och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

56708

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2018-04-13/2023-04-13

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-03-01