

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Loperamid Brown 2 mg kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 kapsel innehåller: 2 mg loperamidhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt:

1 kapsel innehåller 132 mg laktosmonohydrat, 0,0013 mg karmosin och 0,0009 mg para-

orange. För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Grön ogenomskinlig överdel, grå ogenomskinlig underdel, storlek 4, hård gelatinkapsel fylld med vitt/benvitt pulver. Cirka 14 mm lång.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För symtomatisk behandling upp till 5 dagar av akuta ospecifika diarréer, inklusive akut förvärring av kronisk diarré, hos vuxna och barn från 12 års ålder.

För symtomatisk behandling av kronisk diarré hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Akuta diarréer:

Vuxna och barn från 12 års ålder:

Två kapslar initialt, därefter en kapsel efter varje lös avföring. Vanlig dos är 3–4 kapslar om dagen. Dygnsdosen bör inte överskrida 8 kapslar.

Kroniska diarréstillstånd:

Studier har visat att mängden loperamid som patienten behöver varierar stort från patient till patient. Startdosen bör vara mellan två och fyra kapslar om dagen uppdelat i flera doser, beroende på diarréns svårighetsgrad. Vid behov kan denna dos justeras upp till maximalt åtta kapslar om dagen.

När underhållsdos fastställts kan kapslarna ges två gånger om dagen. Tolerans har inte visats och ytterligare dosjustering anses inte behövas.

Pediatrisk population

Loperamid Brown är kontraindicerade till barn under 12 år.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Trots att farmakokinetiska data saknas för patienter med nedsatt leverfunktion ska Loperamid Brown användas med försiktighet hos dessa patienter p.g.a. reducerad förstapassagemetabolism (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Peroral administrering. Kapslarna ska tas med vätska.

4.3 Kontraindikationer

Detta läkemedel är kontraindicerat till patienter som är överkänsliga för det aktiva innehållsämnet eller för något av de hjälpämnen som listas i avsnitt 6.1

- barn under 12 år
- patienter med akut dysenteri, som kännetecknas av blod i avföringen och hög feber;
- patienter med akut ulcerös kolit
- patienter med bakteriell enterokolit orsakad av invasiva organismer, som t.ex. salmonella, shigella och campylobacter
- patienter med pseudomembranös kolit som kan hänföras till användningen av bredspektrumantibiotika

Loperamid Brown får inte användas när hämning av peristaltiken måste undvikas på grund av risk för allvarliga följder, som t.ex. ileus, megacolon och toxisk megacolon. Loperamid Brown ska snarast sättas ut om ileus, förstoppning eller bukspänning utvecklas.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar, eftersom loperamid kan maskera symtomen vid akut försämring. Behandling med Loperamid Brown är endast symtomatisk och kausal behandling bör därför ges först.

Dehydrering och elektrolyttrubbningar kan förekomma hos patienter med diarré, särskilt hos barn. Det är viktigt att vara uppmärksam på lämplig vätske- och elektrolytsubstitution. Behandling med Loperamid Brown måste avbrytas om det finns tecken på förstoppning eller andra tecken på otillräcklig peristaltik.

Vid akut diarré när klinisk förbättring inte uppnåtts inom 48 timmar ska behandlingen med Loperamid Brown avbrytas, och patienterna rådas att konsultera sin läkare.

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

Trots att farmakokinetiska data saknas för patienter med nedsatt leverfunktion ska detta läkemedel användas med försiktighet hos dessa patienter p.g.a. reducerad förstapassagemetabolism, eftersom det kan resultera i en relativ överdos som leder till CNS-toxicitet.

Detta läkemedel ska inte ges till patienter med sällsynta ärftliga problem som galaktosintolerans, Lapps laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption, eftersom den innehåller laktos.

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

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

Det finns begränsade data om behandling av barn under 12 år. Se avsnitt 4.8.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kolestyramin minskar eventuellt absorptionen av loperamid. Medlen ska inte tas samtidigt, utan med några timmars mellanrum.

Prekliniska data har visat att loperamid är ett p-glykoproteinsubstrat, 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. I teorin kan även ökad distribution till CNS ske. Den kliniska relevansen av denna farmakokinetiska interaktion med p-glykoproteinhämmare, när loperamid ges i rekommenderade doser, är inte känd, men risken för centralt minskad känslighet för koldioxid och därmed påverkan på andningen kan inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

Kombination av loperamid i hög dos och läkemedel som hämmar P-glykoprotein, t.ex. kinidin, ritonavir, ciklosporin, verapamil och vissa makrolidantibiotika, t.ex. erytromycin och klaritromycin, ska ske med försiktighet. Dosjustering ska 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. Ökningen var inte associerad med CNS-effekter mätta med psykomotoriska tester (d.v.s. subjektiv dåsigthet 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 gastrointestinalmotilitet.

Det förväntas att läkemedel med samma farmakologiska egenskaper kan förstärka effekten av loperamid och läkemedel som accelererar den gastrointestinala passagen kan minska effekten av loperamid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Läkemedlets säkerhet vid användning hos gravida kvinnor har inte fastställts, men djurstudier tyder inte på att loperamidhydroklorid har teratogena eller embryotoxiska egenskaper. I likhet med andra läkemedel är det inte tillrådligt att administrera detta läkemedel vid graviditet, särskilt inte under första trimestern.

Amning

Små mängder loperamid kan uppträda i modersmjölk. Därför rekommenderas inte detta läkemedel under amning.

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

Fertilitet

Påverkan av fertiliteten hos människa har inte utvärderats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Detta läkemedel kan, vid behandling av diarré, ge medvetandeförlust, nedsatt medvetandegrad, trötthet, utmattning, yrsel och dåsighet. Försiktighet bör därför iakttas vid framförande av fordon och användning av maskiner. Se avsnitt 4.8, Biverkningar.

4.8 Biverkningar

Vuxna och barn ≥ 12 år

Säkerheten av loperamidhydroklorid utvärderades hos 2755 vuxna och barn ≥ 12 år som deltog i 26 kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar av loperamidhydroklorid som användes för behandling av akut diarré.

De vanligast 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 biverkningarna (dvs. ≥ 1 % incidens): flatulens (2,8 %), förstoppning (2,2 %), illamående (1,2 %) och yrsel (1,2 %).

Tabell 1 visar biverkningar som har rapporterats vid användning av loperamidhydroklorid, antingen från kliniska prövningar (vid akut diarré) eller från erfarenhet efter marknadsintroduktion.

Frekvenskategorierna baseras på följande konvention:

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

Tabell 1: Biverkningar

	Indikat			
Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner ^a , Anafylaktisk reaktion (inklusive anafylaktisk chock) ^a , Anafylaktoid reaktion ^a	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, Sömnighet ^a	Förlust av medvetandet ^a , Stupor ^a , Medvetandesänkning ^a , Hypertoni ^a , Koordinationssvårigheter ^a	
Ögon			Mios ^a	

Magtarmkanalen	Förstoppning, Illamående, Flatulens	Buksmärtor, Obehag i buken, Muntorrhet, Buksmärtor i övre del, Kräkningar Dyspepsi ^a	Ileus ^a (inkluderande paralytisk ileus), Megakolon ^a (inklusive toxisk megakolon ^b), Uppspänd buk	Akut pankreatit
Hud och subkutan vävnad		Utslag	Bullösa hudutslag ^a (inkluderande Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och erythema multiforme) Angioödem ^a , Urtikaria ^a , Pruritus ^a	
Njurar och urinvägar			Urinretention ^a	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Trötthet ^a	

- a. Inkludering av denna term baseras på rapporter efter marknadsintroduktion av loperamidhydroklorid. Eftersom processen för att bestämma biverkningar efter marknadsintroduktion inte gjorde skillnad 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.

Pediatrik population

Säkerheten för loperamidhydroklorid utvärderades hos 607 patienter i åldern 10 dagar till 13 år som deltog i 13 kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar av loperamidhydroklorid som användes för behandling av akut diarré. I allmänhet 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)

Läkemedels

verket Box

26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet:

1–2 mg/dygn till 1–6 månader gamla barn gav allvarlig till mycket allvarlig intoxikation. 10 mg till 4 månader gamla barn ledde till mycket allvarlig intoxikation. 3 mg fördelat över 16 timmar till en 4-åring gav måttlig intoxikation. 1 mg till en 1,5-åring och maximalt 12 mg till en 2-åring (vars mage hade tömts) gav lindrig intoxikation. 26 mg till vuxna ledde inte till några symtom efter magsäckstömning.

Symtom:

Symtomen är ofta fördröjda och kan uppträda hos barn efter upprepad terapeutisk dosering. Vid överdosering (inklusive relativ överdosering orsakad av nedsatt leverfunktion) kan följande inträffa: CNS-depression (stupor, koordinationssvårigheter, somnolens, mios, muskelhypertoni och andningsdepression), apati, yrsel, förvirring, hallucinationer, sänkt medvetandegrad, koma, apné, ökad eller minskad muskeltonus, opistotonus, bradykardi, VES, hyperglykemi, illamående, kräkningar, förstoppning, urinretention och ileus. Barn och patienter med leverdysfunktion kan vara mer känsliga för CNS-effekter.

Hos enskilda personer som har överdoserat loperamid HCl har hjärtbiverkningar såsom förlängd 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 Brugada-syndrom.

Efter avslutad användning har fall av abstinenssyndrom setts hos individer som missbrukar, felanvänder eller avsiktligt överdoserar med alltför stora doser av loperamid.

Behandling: Vid överdosering bör EKG-övervakning för förlängd QT-intervall initieras.

Vid CNS-symtom orsakade av överdosering kan naloxon ges. 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.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Propulsionsdämpande medel; ATC-kod: A07DA03

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

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. Kliniska jämförelser med andra diarrémotverkande läkemedel bekräftade loperamids exceptionellt snabba verkan.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Merparten av intaget loperamid absorberas från tarmen, men som ett resultat av signifikant förstapassagemetabolism 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 förstapassageeffekt är plasmakoncentrationerna av oförändrat läkemedel extremt låg.

Eliminering:

Halveringstiden för loperamid i människa är ca 11 timmar (med en intervall på 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 – 20 ggr MHUL) av loperamid, baserat på dos/kroppsyta (mg/m^2), som givits i reproduktionsstudier ledde till minskad fertilitet och fosteröverlevnad hos råttor vid modertoxiska doser. Lägre doser ($\geq 10\text{mg/kg/dag}$ – 5 ggr MHUL) hade ingen effekt på moderns eller fostrets hälsa och påverkade inte peri- och postnatal utveckling.

Preklinisk 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 Varningar och försiktighet) har emellertid loperamid elektrofysiologiska hjärteffekter bestående av hämning av kalium- (hERG) och natriumströmmar samt arytmier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Förgelatinerad
majsstärkelse Talk
Magnesiumstearat

Kapselskal:

Karmosin/azorubin (E
122) Patentblått V (E 131)
Kinolingult (E 104)
Para-orange (E 110)
Titaniumdioxid (E
171) Gelatin
Järnoxid svart (E 172)
Järnoxid röd (E 172)
Järnoxid gul (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år för blisterförpackningar (PVC/Aclar-aluminium)
2 år för blisterförpackningar (klar PVC-aluminium).
3 år för burkar.

Öppnad plastburk: 30 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av PVC/Aclar-aluminium och klar PVC-aluminium med 6, 10, 12, 18, 30, 40, 60 och 100 kapslar samt burkar av HDPE-plast med 250 kapslar.

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

Brown & Burk IR Limited
22 Northumberland Road,
Ballsbridge, Dublin 4, Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

56394

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2018-05-21/ 2023-04-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-22