

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Loperamide Grindeks 2 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller 2 mg loperamidhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: en kapsel innehåller 95 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård.

Hårda gelatinkapslar nr. 3 (cirka 16 mm × 6 mm) med rosa underdel och mörkgrön överdel, innehållet - vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För symtomatisk behandling av akut diarré hos vuxna och ungdomar över 12 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Startdosen är 2 kapslar (4 mg). Därefter 1 kapsel (2 mg) efter varje lös avföring. Den totala dygnsdosen ska inte överskrida 6 kapslar (12 mg).

Ungdomar över 12 år

Startdosen är 2 kapslar (4 mg). Därefter 1 kapsel (2 mg) efter varje lös avföring. Den totala dygnsdosen ska inte överskrida 4 kapslar (8 mg).

Barn under 12 år

Det finns begränsade data tillgängliga avseende behandling av barn under 12 år (se avsnitt 4.8). För barn i åldern 2-12 år kan andra loperamidläkemedel med en annan läkemedelsform (t.ex. oral lösning) och en lägre styrka vara lämpligare. Användning till barn i åldern 2-12 år får inte ske utan ordination. Barn under 2 år, se avsnitt 4.3.

Den maximala behandlingstiden är 48 timmar.

Äldre

Dosen behöver inte justeras till äldre personer.

Nedsatt njurfunktion

Dosen behöver inte justeras till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Trots att inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion ska loperamidhydroklorid användas med försiktighet hos dessa patienter på grund av reducerad första passagemetabolism (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

För oral användning.

Loperamide Grindeks kapslar ska sväljas hela med lite vätska. Kapslarna ska inte tuggas på grund av bitter smak. Kapslarna kan tas när som helst under dagen med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Loperamidhydroklorid får inte användas till barn under 2 år.
- Loperamidhydroklorid ska inte användas som förstahandsterapi:
 - hos patienter med akut dysenteri åtföljd av hög feber och blod i avföringen
 - hos patienter med akut ulcerös kolit
 - hos patienter med pseudomembranös kolit till följd av behandling med bredspektrumantibiotika
 - hos patienter med bakteriell enterokolit orsakad av invasiva organismer som *Salmonella*, *Shigella* och *Campylobacter*.

Loperamidhydroklorid ska inte användas när hämningen av peristaltiken kan vara skadlig (t.ex. ileus, subileus, megakolon, toxisk megakolon osv.). Loperamidhydroklorid ska omedelbart sättas ut om förstoppning, utspänd buk eller ileus utvecklas.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter ska rekommenderas att omedelbart kontakta läkare vid formad och ovanligt hård avföring, eller om patienten slutar känna tarmrörelser under behandling med detta läkemedel.

Behandlingen ersätter inte antibakteriell behandling vid infektiös diarré.

Patienter ska rekommenderas att avbryta behandlingen och att konsultera läkare vid akut diarré om klinisk effekt inte noteras inom 48 timmar.

Behandling av diarré med loperamidhydroklorid är endast symtomatisk. Så snart den underliggande etiologin kan fastställas, ska specifik behandling ges när så är lämpligt. Prioriteten vid akut diarré är att förebygga eller upphäva vätske- och elektrolytbrist. Vid uttorkning är administrering av lämplig vätske- och elektrolytersättningsterapi den viktigaste åtgärden. Detta är särskilt viktigt hos små barn och hos sköra och äldre patienter med akut diarré. En patient som blir uttorkad bli yr och börja kräkas. Muntorrhet kan också vara ett tecken på uttorkning.

Hos patienter med AIDS som behandlas med detta läkemedel för diarré ska behandlingen avbrytas vid första tecknen på uppblåst buk. 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, bör loperamidhydroklorid användas med försiktighet hos dessa patienter på grund av reducerad förstapassagemetabolism.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eftersom relativ överdosering kan leda till CNS-toxicitet.

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

Hjälpämnen

Patienter ska informeras om att en Loperamide Grindeks kapsel innehåller 95 mg laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Prekliniska data har visat att loperamid är ett P-glykoproteinsubstrat. Samtidig administrering av loperamid (16 mg engångsdos) med kinidin eller ritonavir (P-glykoproteinhämmare) resulterade i en 2- till 3-faldig ökning av loperamids plasmanivåer. Den kliniska relevansen av denna farmakokinetiska interaktion med P-glykoproteinhämmare, när loperamid ges i rekommenderade doser (2 till 16 mg dagligen), är ofullständigt känd.

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 plasmanivåer. 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 ökningsgrader var inte associerade med CNS-effekter mätta med psykomotoriska tester (såsom subjektiv dåsighet och Digit Symbol Substitution Test).

Samtidig administrering av loperamid (16 mg 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 mätt med pupillometri.

Samtidig behandling med oralt desmopressin resulterade i en 3-faldig ökning av desmopressins plasmakoncentrationer, förmodligen på grund av långsammare gastrointestinal motilitet.

Det är förväntat att läkemedel med liknande farmakologiska egenskaper kan förstärka effekten av loperamidhydroklorid och att läkemedel som accelererar den gastrointestinala passagen kan minska dess effekt.

Loperamid kan interagera med sakinavir, johannesört och valeriana.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från användningen av loperamidhydroklorid hos gravida kvinnor. Djurstudier indikerar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör användning av loperamidhydroklorid undvikas under graviditet, särskilt under första trimestern.

Amning

Små mängder loperamid kan utsöndras i human bröstmjolk. Därför rekommenderas inte detta läkemedel under amning. Kvinnor som är gravida eller ammar ska rådfråga läkare om användningen av detta läkemedel.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om effekter av loperamidhydroklorid på människors fertilitet. Resultat från djurstudier tyder inte på någon effekt av loperamidhydroklorid på fertiliteten vid terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Loperamide Grindeks har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet, yrsel eller dåsighet kan förekomma när diarré behandlas med loperamidhydroklorid. Därför rekommenderas försiktighet vid bilkörning och när potentiellt farligt arbete utförs.

4.8 Biverkningar

Vuxna och ungdomar ≥ 12 år

Säkerheten för loperamidhydroklorid utvärderades hos totalt 3076 vuxna och ungdomar ≥ 12 år som deltog i 31 kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar för behandling av diarré.

Av dessa behandlades 2755 patienter för akut diarré i 26 prövningar och 321 patienter med kronisk diarré behandlades i 5 prövningar.

De vanligaste rapporterade ($\geq 1\%$ incidens) biverkningarna i kliniska prövningar med loperamidhydroklorid vid akut diarré var: förstoppning (2,7 %), flatulens (1,7 %), huvudvärk (1,2 %) och illamående (1,1 %). De vanligaste rapporterade ($\geq 1\%$ incidens) biverkningar i kliniska prövningar med patienter med kronisk diarré var: flatulens (2,8 %), förstoppning (2,2 %), illamående (1,2 %) och yrsel (1,2 %).

Frekvenskategorierna baseras på följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar rapporterade vid användning av loperamidhydroklorid från kliniska prövningar med vuxna och ungdomar ≥ 12 år eller efter marknadsföringen

Organsystemklass	Indikation	
	Akut diarré (N=2755)	Erfarenheter efter marknadsföring
Immunsystemsjukdomar		
Överkänslighetsreaktioner*		Sällsynta
Anafylaktisk reaktion (inklusive anafylaktisk chock)*		Sällsynta
Anafylaktoid reaktion*		Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet		
Huvudvärk	Vanliga	
Yrsel	Mindre vanliga	
Sömnighet*		Mindre vanliga
Förlust av medvetandet*		Sällsynta
Stupor*		Sällsynta
Medvetandesänkning*		Sällsynta
Hypertoni*		Sällsynta
Koordinationssvårigheter*		Sällsynta
Ögon		
Mios*		Sällsynta
Magtarmkanalen		
Akut pankreatit		Ingen känd frekvens
Förstoppning, illamående, flatulens	Vanliga	
Buksmärtor, obehag i buken, muntorrhet	Mindre vanliga	
Smärta i övre delen av buken, kräkningar	Mindre vanliga	

Organsystemklass	Indikation	
	Akut diarré (N=2755)	Erfarenheter efter marknadsföring
Utspänd buk	Sällsynta	
Ileus* (inklusive paralytisk ileus)		Sällsynta
Megakolon* (inklusive toxisk megakolon)		Sällsynta
Smärta i tungan*		Sällsynta
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		
Utslag	Mindre vanliga	
Bullösa hudutslag* (inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och erytema multiforme)		Sällsynta
Angioödem*		Sällsynta
Urtikaria*		Sällsynta
Klåda*		Sällsynta
Njur- och och urinvägssjukdomar		
Urinretention*		Sällsynta
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe		
Trötthet		Sällsynta

* Symtom som rapporterats efter marknadsföring. Eftersom rapporter efter marknadsföring inte skiljer mellan kroniska och akuta indikationer eller vuxna och barn, så är frekvensen en uppskattning från alla kliniska prövningar med loperamidhydroklorid.

Pediatrisk population

Säkerheten för loperamidhydroklorid utvärderades hos 607 barn i åldrarna 10 dagar till 13 år som deltog i totalt 13 kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar för behandling av akut diarré. Generellt var biverkningsprofilen i denna population jämförbar med den som sågs i kliniska prövningar hos vuxna och ungdomar från 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

Symtom

Vid överdosering (inklusive relativ överdos orsakad av nedsatt leverfunktion) kan CNS-depression (stupor, koordinationssvårigheter, somnolens, mios, muskelhypertoni och andningsdepression), muntorrhet, obehag i buken, illamående, kräkningar, förstoppning, urinretention och ileus förekomma.

Barn kan vara känsligare för CNS-effekter än vuxna.

Hos individer som intagit överdos av loperamid (doser på 40 mg till 792 mg har rapporterats), har hjärtbiverkningar som förlängt QT-intervall och QRS-komplex och/eller andra svåra ventrikulära arytmier (inklusive *torsades de pointes*), hjärtstillestånd och synkope observerats. (se avsnitt 4.4). Dödsfall har också rapporterats. Överdoser kan avslöja befintligt Brugada syndrom.

Behandling

I fall av överdosering bör EKG-övervakning av QT-förlängning påbörjas.

Vid CNS-symtom på överdosering kan naloxon ges som antidot. Eftersom loperamid verkar längre än naloxon (1 till 3 timmar) 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

Verkningsmekanism

Loperamid binder till opiatreceptorn i tarmväggen, vilket minskar den propulsiva peristaltiken. Passagetiden i tarmen förlängs genom att frisättningen av acetylkolin och prostaglandin hämmas. Loperamid ökar absorptionen av vatten och elektrolyter, särskilt i ileum. Loperamid ökar också analsfinkertonus och minskar därmed fecesinkontinens och trängningar.

På grund av sin höga affinitet till tarmväggen och sin höga förstapassagemetabolism når loperamid i låg grad den systemiska cirkulationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

Studier av distribution hos råttor visar en 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 mycket höga förstapassageeffekt förblir plasmakoncentrationen av oförändrat läkemedel extremt låg.

Eliminering

Halveringstiden för loperamid hos människa är cirka 11 timmar med ett intervall på 9 till 14 timmar. Metaboliter och oförändrad loperamid utsöndras huvudsakligen via feces.

Pediatrisk population

Inga farmakokinetiska studier har utförts i den pediatrika populationen. Loperamids farmakokinetiska beteende och interaktionerna mellan loperamid och andra läkemedel förväntas vara jämförbara med det hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska effekter har endast noterats vid exponeringar som signifikant överskrider maximal humanexponering. Detta tyder på låg klinisk relevans. Akuta och kroniska prövningar med loperamid visade ingen relevant toxicitet.

Preklinisk utvärdering av loperamid in vitro och in vivo 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 avsiktlig överdosering (se avsnitt 4.4) har loperamid dock elektrofysiologiska hjärteffekter bestående av hämning av kalium- (hERG) och natriumströmmar samt arytmier.

Indikationer på mutagena effekter har inte visats i in vivo- och in vitro-studier av loperamidhydroklorid och loperamidhydrokloridoxid, en prodrug av loperamidhydroklorid. Karcinogenicitetsstudier med loperamidhydroklorid visade inga tecken på tumörframkallande potential.

Loperamid hade ingen inverkan på fertiliteten hos hanråttor vid oral administrering före parning i doser på upp till cirka 40 mg/kg. I reproduktionstoxicitetsstudier observerades inga relevanta effekter på fertilitet, embryofetal utveckling eller amning efter maternell administrering av icke-toxiska doser. Inga indikationer på teratogenicitet observerades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Magnesiumstearat (E572)

Kapselskal:

Gelatin (E441)
Titaniumdioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Briljantblått FCF (E133)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar: 6, 8, 10, 12, 16, 18 eller 20 kapslar i PVC/Alu-blister är förpackade i en kartong.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lettland
Tfn: +371 67083205
Fax: +371 67083505

E-post: grindeks@grindeks.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 62733

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2024-02-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-12