

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Loritax 2 mg frystorkade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En frystorkad tablett innehåller 2 mg loperamidhydroklorid motsvarande 1,85 mg loperamid.

Hjälpämnen med känd effekt: 1,0 mg aspartam (E951)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Frystorkad tablett.

Vita till benvita, runda tabletter präglade med T på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av akut diarré hos vuxna och ungdomar från 12 år.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Initialt två frystorkade tabletter (4 mg) följt av 1 frystorkad tablett (2 mg) efter varje lös avföring, inte tidigare än 1 timme efter startdosen. Standarddosen är 3–4 frystorkade tabletter (6 mg–8 mg) dagligen. Den maximala dagliga dosen ska inte överstiga 6 frystorkade tabletter (12 mg).

Ungdomar från 12 år

Initialt en frystorkad tablett (2 mg) följt av 1 frystorkad tablett (2 mg) efter varje lös avföring, inte tidigare än 1 timme efter startdosen.

Den maximala dagliga dosen ska inte överstiga 4 frystorkade tabletter (8 mg).

Den maximala behandlingstiden utan att rådgöra med en läkare är 2 dagar.

Pediatrisk population

Detta läkemedel är inte avsett för barn mellan 2 och 12 år.

Äldre:

Ingen dosjustering krävs för äldre.

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

Administreringssätt:

Den frystorkade tabletten ska placeras på tungan där den löses upp och kan sväljas med saliv. Ingen vätska krävs för den frystorkade tabletten.

4.3 Kontraindikationer

Loperamidhydroklorid är kontraindicerat för:

- patienter med känd överkänslighet mot loperamidhydroklorid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- barn under 2 år.
- patienter med akut dysenteri som kännetecknas av blod i avföringen och förhöjd kroppstemperatur.
- patienter med akut ulcerös kolit.
- patienter med bakteriell enterokolit orsakad av invasiva organismer inkluderande salmonella, shigella och campylobakter.
- patienter med pseudomembranös kolit till följd av behandling med bredspektrumantibiotika.

Loperamidhydroklorid ska inte användas när hämning av peristaltiken ska undvikas på grund av risk för betydande sequela, inklusive ileus, megakolon och toxisk megakolon.

Loperamidhydroklorid ska sättas ut direkt när ileus eller förstoppning förekommer eller när uppspänd buk utvecklas.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling av diarré med loperamidhydroklorid är endast symtomatisk. Närhelst en underliggande etiologi kan fastställas ska specifik behandling ges vid behov.

Prioriteten vid akut diarré är förebyggande eller reversering av vätske- och elektrolytbrist. Detta är speciellt viktigt för små barn och svaga äldre patienter med akut diarré. Användning av loperamidhydroklorid utesluter inte administrering av lämplig vätske- och elektrolytersättningsbehandling.

Eftersom ihållande diarré kan vara en indikator på potentiellt allvarigare tillstånd ska loperamidhydroklorid inte användas under längre perioder förrän den bakomliggande orsaken har undersökts.

Vid akut diarré ska loperamidhydroklorid sättas ut om klinisk effekt inte observeras inom 48 timmar och patienten ska rekommenderas att konsultera läkare.

Loperamidhydroklorid ska sättas ut så snart avföringen blir fastare eller så snart som det går längre än 12 timmar mellan tarmtömningarna.

Hos patienter med AIDS som behandlas med loperamidhydroklorid 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

loperamidhydroklorid användas med försiktighet hos dessa patienter p.g.a. reducerad första passagemetabolism eftersom det kan resultera i en relativ överdosering med CNS-toxicitet som följd.

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per frystorkad tablett., d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller 1,0 mg aspartam per frystorkad tablett. Aspartam är en fenylalaninkälla. Det kan vara skadligt för personer med fenylketonuri (PKU), en sällsynt, ärftlig sjukdom som leder till ansamling av höga halter av fenylalanin i kroppen eftersom kroppen inte kan avlägsna det ordentligt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Icke-kliniska data visar att loperamidhydroklorid är ett substrat för p-glykoprotein. Samtidig administrering av loperamidhydroklorid (16 mg som engångsdos) med kinidin eller ritonavir, som båda är p-glykoproteinhämmare, resulterade i en 2- till 3-faldig ökning av loperamidhydroklorids plasmanivåer. Den kliniska relevansen av denna farmakokinetiska interaktion med p-glykoproteinhämmare, när loperamidhydroklorid ges i rekommenderade doser, är inte känd.

Samtidig administrering av loperamidhydroklorid (4 mg som engångsdos) med itraconazol, en hämmare av CYP3A4 och p-glykoprotein, resulterade i en 3- till 4-faldig ökning av loperamidhydroklorids plasmakoncentrationer. I samma studie ökade gemfibrozil, en CYP2C8-hämmare, loperamidhydroklorid ungefär 2 gånger. Kombinationen av itraconazol och gemfibrozil resulterade i en 4-faldig ökning av de maximala plasmanivåerna av loperamidhydroklorid och en 13-faldig ökning av den totala plasmaexponeringen. Dessa ökningarna var inte associerade med CNS-effekter mätta med psykomotoriska tester (d.v.s. subjektiv dåsighet och Digit Symbol Substitution-test).

Samtidig administrering av loperamidhydroklorid (16 mg som engångsdos) med ketokonazol, en hämmare av CYP3A4 och p-glykoprotein, resulterade i en 5-faldig ökning av loperamidhydroklorids 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 potentiella effekten av loperamid och att läkemedel som accelererar den gastrointestinala passagen kan minska dess effekt.

4.6 Fertilitet graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av loperamidhydroklorid hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av loperamidhydroklorid under graviditet.

Amning

Inga effekter förväntas på ammade nyfödda/spädbarn eftersom systemexponeringen hos den ammande kvinnan av loperamid är försumbar. Loperamid kan förskrivas tillfälligt under amning om koståtgärderna är otillräckliga.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om effekterna av loperamidhydroklorid på fertiliteten hos människor. 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

Trötthet, yrsel och dåsighet kan förekomma vid diarrésyndrom som behandlas med loperamid. Därför rekommenderas försiktighet vid bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Pediatrisk population

Säkerheten av loperamidhydroklorid utvärderades hos 607 patienter i åldern 10 dagar till 13 års ålder som deltog i 13 kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar som använde loperamidhydroklorid för behandling av akut diarré. Sammantaget var biverkningsprofilen i denna patientpopulation liknande den som observerades i kliniska studier med loperamidhydroklorid hos vuxna och ungdomar över 12 år.

Vuxna och barn ≥ 12 år

Säkerheten av loperamidhydroklorid utvärderades hos 2 755 vuxna och barn ≥ 12 år som deltog i 26 kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar som använde loperamidhydroklorid för behandling av akut diarré.

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 %).

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 ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Tabell 1: Biverkningar

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd
Immunsystemet			överkänslighetsreaktion ^a anafylaktisk reaktion (inkluderande anafylaktisk chock) ^a anafylaktoid reaktion ^a	
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	yrsel somnolens ^a	förlust av medvetande ^a stupor ^a medvetandesänkning ^a muskulär hypertoni ^a koordinationssvårigheter ^a	
Ögon			mios ^a	
Magtarmkanalen	förstoppning illamående flatulens	buksmärtor obehag i buken torr mun buksmärtor i övre buk kräkningar dyspepsi ^a	ileus ^a (inkluderande paralytisk ileus) megakolon ^a (inkluderande toxisk megakolon ^b) uppspänd buk glossodyn ^c	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	
Njuror 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 skiljer mellan kroniska och akuta indikationer eller vuxna och barn så är frekvensen en uppskattning från alla kliniska prövningar med loperamidhydroklorid (akut eller kronisk), inklusive prövningar på barn ≤ 12 år (n = 3 683).

b: Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.

c: Rapporterat endast för munsönderfallande tablett.

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 via det nationella rapporteringssystemet till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom:

Vid överdosering (inkluderande relativ överdosering på grund av nedsatt leverfunktion) kan CNS-depression (stupor, koordinationsavvikelser, somnolens, mios, muskulär hypertoni och andningsdepression), förstopning, urinretention och ileus förekomma. Barn och patienter med nedsatt leverfunktion kan vara känsligare för CNS-effekter.

Hos enskilda personer som intagit överdoser av loperamidhydroklorid 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:

Vid överdosering ska EKG-övervakning för förlängning av QT-intervall påbörjas.

Vid CNS- och andningsdepression kan naloxon ges som antidot. Eftersom loperamidhydroklorid verkar längre än naloxon (1 till 3 timmar) kan det vara nödvändigt med upprepade behandlingar 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: Antidiarroika, intestinala antiinflammatoriska och antiinfektiva medel, propulsionsdämpande medel

ATC-kod: A07DA03

loperamidhydroklorid binder till opiatreceptorn i tarmväggen och minskar den propulsiva peristaltiken och förlänger passagetiden i tarmen, vilket ökar upptaget av vatten och elektrolyter. Loperamidhydroklorid ökar analsfinkertonus och minskar därmed fecesinkontinens och fecesträngningar.

I en dubbelblind randomiserad klinisk studie utförd på 56 patienter med akut diarré som fick loperamid observerades diarrémotverkande effekt inom en timme efter en 4 mg engångsdos. Kliniska jämförelser med andra antidiarroika bekräftade denna exceptionellt snabbt insättande effekten av loperamid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption: Merparten av intaget loperamidhydroklorid absorberas från tarmen men som ett resultat av signifikant första passagemetabolism är den systemiska biotillgängligheten endast cirka 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 %. Icke-kliniska data har visat att loperamid är ett p-glykoproteinsubstrat.

Metabolism: Loperamidhydroklorid elimineras nästan fullständigt av levern där det huvudsakligen

metaboliseras, konjugeras och utsöndras via gallan. Loperamidhydroklorid metaboliseras huvudsakligen med oxidativ N-demetylering via CYP3A4 och CYP2C8. Baserat på denna mycket höga första passageeffekt är plasmakoncentrationerna av oförändrat läkemedel extremt låga.

Eliminering: Halveringstiden för loperamidhydroklorid i människa är cirka 11 timmar med ett intervall på 9–14 timmar. Metaboliter och oförändrad loperamidhydroklorid utsöndras huvudsakligen via feces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska effekter observerades endast vid exponeringar som märkbart överskrider den maximala exponering för människa vilket tyder på mindre klinisk relevans.

Icke-kliniska *in vivo*- och *in vitro*-utvärderingar av loperamidhydroklorid anger inte 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) orsakar emellertid loperamidhydroklorid elektrofysiologiska hjärteffekter bestående av hämning av kalium- (hERG) och natriumflöden samt arytmier.

Inga indikationer på mutagena effekter hittades under *in vivo*- och *in vitro*-studier på loperamidhydroklorid och loperamidhydrokloridoxid, en prodrug av loperamidhydroklorid. Karcinogenicitetsstudier med loperamidhydroklorid visade inga indikationer på tumörframkallande potential.

I studier om reproduktionstoxicitet observerades inga relevanta effekter på fertilitet, embryofetal utveckling och amning efter administrering av icke-toxiska doser till modern. Inga indikationer på teratogenicitet observerades.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pullulan (E1204)
Mannitol (E421)
Natriumvätekarbonat (E500)
Aspartam (E951)
Polysorbat 80 (E433)
Pepparmintsmak (majs maltodextrin, aromämnen och modifierad vaxaktig majsstärkelse, 1450)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning i förpackningar med 6, 10 eller 12 frystorkade tabletter.

Blistret består av PVC/polyamid/aluminium/PVC med avdragbart överdrag av papper/PET/aluminiumfolie.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

För att ta ut den frystorkade tabletten ur blistret:

- Vik upp foliekanten.
- Dra av folien helt.
- Häll ut den frystorkade tabletten.
- Ta bort den frystorkade tabletten från blistret.

Tryck inte den frystorkade tabletten genom folien.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tenshi Kaizen B.V.
Kranenburgweg 135 A,
2583ER 's-Gravenhage
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

59546

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-01-26

Datum för förnyat godkännande: 2026-08-26

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-15