

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Loperamide Grindeks 2 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 2 mg loperamidihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi kapseli sisältää 95 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Kovat, koon 3 (noin 16 mm × 6 mm) gelatiinikapselit, joissa on vaaleanpunainen runko ja tummanvihreä kansi ja joiden sisällä on valkoista jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin ripulin oireenmukaiseen hoitoon aikuisille ja yli 12 vuoden ikäisille nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Aloitusannoksena 2 kapselia (4 mg), minkä jälkeen 1 kapseli (2 mg) jokaisen löysän ulostuksen jälkeen. Kokonaisannos vuorokaudessa ei saa ylittää 6 kapselia (12 mg).

Yli 12 vuoden ikäiset nuoret

Aloitusannoksena 2 kapselia (4 mg), minkä jälkeen 1 kapseli (2 mg) jokaisen löysän ulostuksen jälkeen. Kokonaisannos vuorokaudessa ei saa ylittää 4 kapselia (8 mg).

Alle 12 vuoden ikäiset lapset

Käytöstä alle 12 vuoden ikäisille lapsille on vain vähän tietoja saatavilla (ks. kohta 4.8).

Lääkemuodoltaan toisenlaiset ja vahvuudeltaan pienemmät loperamidilääkevalmisteet (esim. oraaliuosis) saattavat sopia paremmin 2–12 vuoden ikäisille lapsille. Alle 2 vuoden ikäiset lapset, ks. kohta 4.3.

Hoidon kesto ei saa ylittää 48 tuntia.

Ääkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa ääkkäille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Vaikka maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevia farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla, loperamidihydrokloridia on käytettävä varoen tällaisille potilaille vähentyneen alkureitin metabolian vuoksi (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta.

Loperamide Grindeks -kapselit on nieltävä kokonaisina nesteen kanssa. Kapseleita ei pidä pureskella niiden karvaan maun vuoksi. Kapselit voidaan ottaa mihin aikaan päivästä tahansa, ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Loperamidihydrokloridia ei saa käyttää alle 2 vuoden ikäisille lapsille.
- Loperamidihydrokloridia ei saa käyttää ensisijaisena hoitona:
 - potilaille, joilla on akuutti dysenteria, johon liittyy korkeaa kuumetta ja verta ulosteessa
 - potilaille, joilla on akuutti haavainen koliitti
 - potilaille, joilla on laajakirjoisten antibioottien käyttöön liittyvä pseudomembranoottinen koliitti
 - potilaille, joilla on bakteeriperäinen, esim. invasiivisten *Salmonella*-, *Shigella*- tai *Campylobacter*-bakteerien aiheuttama suolitulehdus.

Loperamidihydrokloridia ei saa käyttää tilanteissa, joissa peristaltikan estäminen voi olla haitallista (esim. ileus, subileus, megakoolon, toksinen megakoolon). Loperamidihydrokloridin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalle ilmaantuu ummetusta, vatsan turvotusta tai ileus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaita on neuvottava kääntymään heti lääkärin puoleen, mikäli heidän ulosteensa muuttuu epätavallisen kiinteäksi tai kovaksi tai heidän ulostustarpeensa häviää tämän lääkevalmisteen käytön aikana.

Tämä lääkevalmiste ei korvaa bakteerilääkehoitoa infektoripulissa.

Potilaita, joilla on akuutti ripuli, on neuvottava lopettamaan hoito ja kääntymään lääkärin puoleen, jos heidän oireensa eivät lieyvä 48 tunnin kuluessa.

Loperamidihydrokloridi on tarkoitettu ainoastaan oireenmukaiseksi hoidoksi ripuliin. Jos ripulin taustalla oleva syy pystytään määrittämään, potilaalle on tarvittaessa annettava spesifistä hoitoa. Akuutissa ripulissa hoidon ensisijainen tarkoitus on neste- ja elektrolyyttivajauksen ehkäiseminen tai korjaaminen. Jos potilas on kuivunut, tärkein toimenpide on näin ollen nesteen ja elektrolyyttien asianmukainen korvaaminen. Tämä on erityisen tärkeää pienillä lapsilla ja huonokuntoisilla ja iäkkäillä potilailla, joilla on akuutti ripuli. Kuivuminen saattaa aiheuttaa potilaalle huimausta ja oksentelua. Myös suun kuivuminen voi olla merkki kuivumisesta.

AIDS-potilaiden ripulin hoito tällä lääkkeellä on lopetettava heti, jos potilaalla esiintyy merkkejä vatsan turvotuksesta. Toksisen megakoolonin tapauksia on raportoitu sekä virus- että bakteerinfektion aiheuttamaa koliittia sairastavilla AIDS-potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa loperamidihydrokloridilla.

Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevia farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla. Loperamidihydrokloridia on kuitenkin käytettävä varoen tällaisille potilaille vähentyneen alkureitin metabolian vuoksi.

Tämän lääkkeen käytössä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on noudatettava erityistä varovaisuutta, koska suhteellinen yliannostus saattaa aiheuttaa keskushermostotoksisuutta.

Yliannostuksen yhteydessä on raportoitu sydäntapahtumia mukaan lukien QT-ajan pidentymistä, QRS-heilahduksen keston pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa. Osa tapahtumista johti kuolemaan (ks. kohta 4.9). Yliannostus voi paljastaa olemassa olevan Brugada-oireyhtymän. Potilaiden ei pidä ylittää suositeltua annosta ja/tai suositeltua hoidon kestoa.

Apuaineet

Potilaille on kerrottava, että yksi Loperamide Grindeks -kapseli sisältää 95 mg laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet loperamidin olevan P-glykoproteiinin substraatti. Loperamidin (16 mg:n kerta-annos) samanaikainen anto kinidiinin tai ritonaviirin (P-glykoproteiinin estäjiä) kanssa suurensi loperamidin pitoisuutta plasmassa 2–3-kertaisesti. Tämän P-glykoproteiinin estäjien ja suositellulla annoksella (2–16 mg vuorokaudessa) annetun loperamidin välisen farmakokineettisen yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Loperamidin (4 mg:n kerta-annos) samanaikainen anto CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin estäjä itrakonatsolin kanssa suurensi loperamidin pitoisuutta plasmassa 3–4-kertaisesti. Samassa tutkimuksessa CYP2C8:n estäjä gemfibrotsiili suurensi loperamidin pitoisuutta noin 2-kertaisesti. Itrakonatsolin ja gemfibrotsiilin yhdistelmä suurensi loperamidin huippupitoisuutta plasmassa 4-kertaisesti ja kokonaisaltistusta plasmassa 13-kertaisesti. Näihin löydöksiin ei liittynyt psykomotoristen testien (kuten subjektiivista uneliaisuutta mittaavan testin ja DSST-testin [*Digit Symbol Substitution Test*]) avulla havaittuja keskushermostovaikutuksia.

Loperamidin (16 mg:n kerta-annos) samanaikainen anto CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin estäjä ketokonatsolin kanssa suurensi loperamidin pitoisuutta plasmassa 5-kertaisesti. Tähän löydökseen ei liittynyt farmakodynaamisten vaikutusten lisääntymistä pupillometrillä mitattuna.

Samanaikainen hoito suun kautta annettavan desmopressiinin kanssa suurensi desmopressiinin pitoisuutta plasmassa 3-kertaisesti, oletettavasti hidastuneen motiliteetin takia.

On oletettavaa, että farmakologisilta ominaisuuksiltaan samankaltaiset lääkkeet saattavat voimistaa loperamidihydrokloridin vaikutusta ja että ruoansulatuskanavan läpikulkua nopeuttavat lääkkeet saattavat heikentää sitä.

Loperamidilla saattaa olla yhteisvaikutuksia sakinaviirin, mäkikuisman ja valeriaanin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja loperamidihydrokloridin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi loperamidihydrokloridin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden, etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen, aikana.

Imetys

Loperamidia saattaa erittyä ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Siksi tämän lääkkeen käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

Raskaana olevien tai imettävien naisten on kysyttävä lääkäriltä neuvoa tämän lääkkeen käytöstä.

Hedelmällisyys

Tietoja loperamidihydrokloridin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeiden perusteella loperamidihydrokloridi ei vaikuta hedelmällisyyteen terapeuttisilla annoksilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Loperamide Grindeks -valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ripulin hoito loperamidihydrokloridilla saattaa aiheuttaa väsymystä, huimausta tai uneliaisuutta, minkä vuoksi ajamisen tai mahdollisesti vaarallisen työn yhteydessä suositellaan varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Aikuiset ja vähintään 12 vuoden ikäiset nuoret

Loperamidihydrokloridin turvallisuutta ripulin hoidossa arvioitiin yhteensä 3 076:lla aikuisella ja vähintään 12 vuoden ikäisellä nuorella 31:ssä kontrolloidussa ja kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa.

Näistä potilaista 2 755 sai hoitoa akuuttiin ripuliin 26 tutkimuksessa ja 321 krooniseen ripuliin 5 tutkimuksessa.

Yleisimmin raportoidut (ilmaantuvuus $\geq 1\%$) haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa, joissa loperamidihydrokloridia annettiin akuuttiin ripuliin, olivat ummetus (2,7 %), ilmavaivat (1,7 %), päänsärky (1,2 %) ja pahoinvointi (1,1 %). Yleisimmin raportoidut (ilmaantuvuus $\geq 1\%$) haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa, joissa loperamidihydrokloridia annettiin krooniseen ripuliin, olivat ilmavaivat (2,8 %), ummetus (2,2 %), pahoinvointi (1,2 %) ja huimaus (1,2 %).

Haittavaikutusten yleisyysluokat ovat seuraavat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1 Loperamidihydrokloridin käytössä raportoidut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ja vähintään 12 vuoden ikäisillä nuorilla sekä markkinoille tulon jälkeen

Elinjärjestelmäluokka	Käyttöaihe	
	Akuutti ripuli (N = 2 755)	Markkinoille tulon jälkeen – akuutti ja krooninen ripuli
Immuunijärjestelmä		
Yliherkkyysoire*		Harvinainen
Anafylaktinen reaktio (mukaan lukien anafylaktinen sokki)*		Harvinainen
Anafylaktoidinen reaktio*		Harvinainen
Hermosto		
Päänsärky	Yleinen	
Huimaus	Melko harvinainen	
Uneliaisuus*		Melko harvinainen
Tajunnan menetys*		Harvinainen
Sulkutila*		Harvinainen
Tajunnantason alentuminen*		Harvinainen
Lihashypertoniat*		Harvinainen
Koordinaatiovaikeudet*		Harvinainen
Silmät		
Mioosi*		Harvinainen
Ruoansulatuselimistö		
Akuutti haimatulehdus		Tuntematon
Ummetus, pahoinvointi, ilmavaivat	Yleinen	

Elinjärjestelmäluokka	Käyttöaihe	
	Akuutti ripuli (N = 2 755)	Markkinoille tulon jälkeen – akuutti ja krooninen ripuli
Vatsakipu, epämiellyttävät tuntemukset vatsassa, suun kuivuminen	Melko harvinainen	
Ylävatsakipu, oksentelu	Melko harvinainen	
Vatsan turvotus	Harvinainen	
Ileus* (mukaan lukien paralyttinen ileus)		Harvinainen
Megakoolon* (mukaan lukien toksinen megakoolon)		Harvinainen
Kielikipu*		Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος		
Ihottuma	Melko harvinainen	
Äkillinen rakkulainen ihottuma* (mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja erythema multiforme)		Harvinainen
Angioedeema*		Harvinainen
Nokkosihottuma*		Harvinainen
Kutina*		Harvinainen
Munuaiset ja virtsatie		
Virtsaumpi*		Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Väsymys*		Harvinainen

* Oireet raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Koska markkinoille tulon jälkeisissä raporteissa ei täsmennetty, oliko käyttöaiheena krooninen vai akuutti ripuli ja oliko kyse aikuisesta vai pediatriasta potilaasta, yleisyys on arvioitu kaikkien loperamidihydrokloridilla tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella.

Pediatriiset potilaat

Loperamidihydrokloridin turvallisuutta ripulin hoidossa arvioitiin yhteensä 607:llä 10 vuorokauden – 13 vuoden ikäisellä pediatriisella potilaalla, jotka osallistuivat yhteensä 13:een kontrolloituun ja kontrolloimattomaan kliiniseen tutkimukseen. Haittavaikutukset tässä populaatiossa olivat yleisesti ottaen samankaltaisia kuin aikuisilla ja vähintään 12 vuoden ikäisillä nuorilla tehdyissä kliinisissä havaitut haittavaikutukset.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksen (myös maksan vajaatoiminnasta johtuvan suhteellisen yliannostuksen) mahdollisia oireita ovat keskushermostolama (sulkutila, koordinaatiohäiriöt, uneliaisuus, mioosi, lihashypertoniat ja hengityslama), suun kuivuminen, epämiellyttävät tuntemukset vatsassa, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, virtsaampi ja ileus.

Lapset saattavat olla herkempiä keskushermostovaikutuksille kuin aikuiset.

Henkilöillä, jotka ovat ottaneet yliannoksen loperamidia (40–792 mg:n annoksia on raportoitu), on havaittu sydäntapahtumia, kuten QT-ajan ja QRS-heilahduksen keston pidentymistä ja/tai muita vakavia kammioarytmioita (mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardiaa), sydämenpysähdyksiä ja pyörtymistä (ks. kohta 4.4). Myös kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu. Yliannostus voi paljastaa olemassa olevan Brugada-oireyhtymän.

Hoito

Yliannostustapauksissa on aloitettava EKG-seuranta QT-ajan pidentymisen varalta.

Jos yliannostus aiheuttaa keskushermosto-oireita, vastalääkkeenä voidaan antaa naloksonia. Koska loperamidin vaikutuksen kesto on pidempi kuin naloksonin (1–3 tuntia), naloksonia voi olla tarpeen antaa uudelleen. Potilaita on seurattava huolellisesti vähintään 48 tunnin ajan mahdollisen keskushermostolaman havaitsemiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suolen liikkuvuutta estävät lääkkeet, ATC-koodi: A07DA03

Vaikutusmekanismi

Loperamidi vähentää eteenpäin työntävää peristaltiikkaa ja pidentää suoliston läpikuluaikaa sitoutumalla suolenseinämän opioidireseptoreihin ja estämällä asetyylikoliinin ja prostaglandiinin vapautumista. Loperamidi lisää veden ja elektrolyyttien imeytymistä, etenkin sykkyräsuolella. Lisäksi loperamidi lisää sulkijalihaksen jänneyttä, mikä vähentää ulosteenpidätyskyvyttömyyttä ja ulostamistarpeen voimakkuutta.

Suuren suolenseinämään kohdistuvan affiniteetin ja voimakkaan alkureitin metabolian vuoksi loperamidin imeytyminen systeemiseen verenkiertoon on hyvin vähäistä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suurin osa suun kautta otetusta loperamidista imeytyy suolistosta, mutta voimakkaan ensikierron metabolian vuoksi systeeminen hyötyosuus on vain noin 0,3 %.

Jakautuminen

Jakautumista koskevissa tutkimuksissa rotilla loperamidilla oli suuri affiniteetti suolenseinämään, ja sen havaittiin sitoutuvan valikoivasti pitkittäisen lihaskerroksen reseptoreihin. Loperamidista 95 % sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet loperamidin olevan P-glykoproteiinin substraatti.

Biotransformaatio

Loperamidi eliminoituu lähes kokonaan maksan kautta, jossa suurin osa lääkeaineesta metaboloituu, konjugoituu ja erittyy sappeen. Loperamidin pääasiallinen metaboliareitti on oksidatiivinen N-demetylaatio pääasiassa CYP3A4:n ja CYP2C8:n välityksellä. Tämän hyvin voimakkaan alkureitin metabolian vuoksi muuttumattoman lääkeaineen pitoisuus plasmassa pysyy äärimmäisen pieninä.

Eliminaatio

Loperamidin puoliintumisaika ihmisellä on noin 11 tuntia (vaihteluväli 9–14 tuntia). Muuttumaton loperamidi ja metaboliitit poistuvat pääasiassa ulosteen mukana.

Pediatriset potilaat

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla. Loperamidin farmakokinetiikan ja loperamidin ja muiden lääkkeiden välisten yhteisvaikutusten odotetaan olevan samankaltaisia kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys. Loperamidin akuuttia ja kroonista käyttöä koskevissa tutkimuksissa ei havaittu oleellista toksisuutta.

Loperamidin ei-kliiniset *in vitro*- ja *in vivo* -tiedot eivät viittaa merkittäviin sydämen sähköfysiologiaan kohdistuviin vaikutuksiin terapeuttisesti oleellisella pitoisuusalueella tai sitä huomattavasti suuremmilla (enimmillään 47-kertaisilla) pitoisuuksilla. Hyvin suurilla, tahallisiin yliannostuksiin liittyvillä pitoisuuksilla (ks. kohta 4.4) loperamidi on kuitenkin vaikuttanut sydämen sähköfysiologiaan estämällä kalium- (hERG) ja natriumvirtoja ja aiheuttamalla rytmihäiriöitä.

Loperamidihydrokloridin ja sen aihiolääkkeen loperamidihydrokloridioksidin *in vivo*- ja *in vitro* -tutkimuksissa ei havaittu viitteitä mutageenisuudesta. Loperamidihydrokloridin karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu viitteitä tuumorigeenisuudesta.

Loperamidi ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin suun kautta ennen parittelua enintään noin 40 mg/kg:n annoksilla. Lisääntymistoksisuutta koskevissa tutkimuksissa ei havaittu oleellisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, alkion ja sikiön kehitykseen tai maidoneritykseen emolle myrkyttömällä annoksilla. Viitteitä teratogeenisuudesta ei havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Magnesiumstearaatti (E572)

Kapselin kuori:

Gelatiini (E441)
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Briljanttisininen FCF (E133)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä valmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkauskoot: 6, 8, 10, 12, 18 tai 20 kapselia PVC-/alumiiniläpipainopakkauksissa, jotka on pakattu pahvikoteloon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvia

Puh: +371 67083205

Faksi: +371 67083505

Sähköposti: grindeks@grindeks.lv

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

40209

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.04.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS 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. LÄKEMEDELSFORM

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 symptomatisk 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. 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 ovanligt formad eller 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 ökningarna var inte associerade med CNS-effekter mätta med psykomotoriska tester (såsom subjektiv dåsigthet 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 bröstmjölk. 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 dåsigthet kan förekomma när diarré behandlas med loperamidhydroklorid. Därför rekommenderas försiktighet vid bilkörning och när potentiellt farligt arbete utförs.

4.9 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 (≥ 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 (≥ 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 – akut och kronisk diarré
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
Muskelhypertoni*		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	
Utspänd buk	Sällsynta	
Ileus* (inklusive paralytisk ileus)		Sällsynta
Megakolon* (inklusive toxisk megakolon)		Sällsynta

Organsystemklass	Indikation	
	Akut diarré (N=2755)	Erfarenheter efter marknadsföring – akut och kronisk diarré
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 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).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 ventrikelytmer (inklusive *torsades de pointes*), hjärtstillestånd och synkope observerats. (se avsnitt 4.4). Dödsfall har också rapporterats. Överdoser kan avslöja befintligt Brugadas 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 analsfinktertonus 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. Proteinbinding 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 hanrättor 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.

6.6 Förpackningstyp och innehåll

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion 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.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40209

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.04.2023