

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Loperamide Tenshi 2 mg tabletti, kylmäkuivattu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kylmäkuivattu tabletti sisältää loperamidihydrokloridia 2 mg, mikä vastaa 1,85 mg loperamidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 1,0 mg aspartaamia (E951)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kylmäkuivattu

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä tabletti, toisella puolella merkintä T.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin ripulin oireenmukaiseen hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Aloitusannos on kaksi kylmäkuivattua tablettia (4 mg), sen jälkeen 1 kylmäkuivattu tabletti (2 mg) jokaisen ripuliulostuksen jälkeen, aikaisintaan yhden tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Tavallinen annos on 3–4 kylmäkuivattua tablettia (6–8 mg) vuorokaudessa; vuorokausiannos on enintään 6 kylmäkuivattua tablettia (12 mg).

Vähintään 12-vuotiaat nuoret

Aloitusannos on yksi kylmäkuivattu tabletti (2 mg), sen jälkeen 1 kylmäkuivattu tabletti (2 mg) jokaisen ripuliulostuksen jälkeen, aikaisintaan yhden tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Vuorokausiannos on enintään 4 kylmäkuivattua tablettia (8 mg).

Hoidon enimmäiskesto ilman lääkärin kanssa neuvottelemista on kaksi päivää.

Lapset

Tämä lääkevalmiste ei ole tarkoitettu 2–12-vuotiaille lapsille.

Iäkkäät

Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Munuaisten vajaatoiminta:

Annosta eitarvitse sovittaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta:

Vaikka farmakokineettisiä tietoja maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä tätä lääkettä näiden potilaiden hoitoon, koska heillä maksan ensikierron metabolia on heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Antotapa:

Kylmäkuivattu tabletti laitetaan kielen päälle, jossa se liukenee ja niellään syljen mukana. Kylmäkuivatun tabletin kanssa ei tarvitse ottaa nestettä.

4.3 Vasta-aiheet

Loperamidihydrokloridi on vasta-aiheinen:

- potilaille, joilla on tunnettu yliherkkyys loperamidihydrokloridille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- alle 2-vuotiaille lapsille
- potilaille, joilla on akuutti dysenteria, jonka oireita ovat veriset ulosteet ja kohonnut kehon lämpötila
- potilaille, joilla on akuutti haavainen koliitti,
- potilaille, joilla on invasiivisten bakteerien, kuten salmonella-, shigella- ja kampylobakteeri, aiheuttama suolitulehdus
- potilaille, joilla on laajakirjoisten antibioottien käyttöön liittyvä pseudomembranoottinen koliitti.

Loperamidihydrokloridia ei saa käyttää tilanteissa, joissa suolen peristaltiikan estoa on vältettävä mahdollisen vakavan jälkiseuraamuksen, kuten ileuksen, megakoolonin ja toksisen megakoolonin riskin vuoksi.

Loperamidihydrokloridi on lopetettava välittömästi, jos potilaalla on ileus tai ummetus tai kehittyä vatsanpingotusta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ripulin hoito loperamidihydrokloridilla on pelkästään oireenmukaista. Aina kun ripulin taustalla oleva sairaus voidaan selvittää, on annettava siihen soveltuvaa hoitoa.

Akuutin ripulin hoidossa on ensisijaista estää neste- ja elektrolyyttivajausta tai korjata vajuus. Tämä on erityisen tärkeää pienillä lapsilla sekä haurailta ja iäkkäillä potilailla, joilla on akuutti ripuli. Loperamidihydrokloridin käyttö ei estä asianmukaisen neste- ja elektrolyyttikorvaushoidon antamista.

Koska jatkuva ripuli voi viitata mahdollisesti vakavaan tilaan, loperamidihydrokloridia ei saa käyttää pitkiä aikoja ilman että ripulin aiheuttaja on tutkittu.

Jos akuutissa ripulissa ei saavuteta hoitovastetta 48 tunnin kuluessa, loperamidihydrokloridin käyttö pitää lopettaa ja potilasta kehoitetaan kääntymään lääkärin puoleen.

Loperamidihydrokloridin käyttö pitää lopettaa heti kun ulosteet kiinteytyvät tai heti kun ulostamista ei ole tapahtunut 12 tuntiin.

AIDS-potilaan ripulin hoito loperamidihydrokloridilla on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee vatsan pingotuksen oireita. Virus- tai bakteeriperäistä koliittia sairastavilla ja loperamidihydrokloridilla

käytävillä AIDS-potilailla on yksittäisinä tapauksina ilmoitettu toksista megakoolonia.

Vaikka loperamidihydrokloridin farmakokinetiikasta ei ole tietoa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, loperamidihydrokloridia pitää käyttää varoen näille potilaille, koska heillä on alentunut maksan ensikierron metabolia, mikä voi johtaa suhteelliseen yliannokseen ja keskushermoston toksisuuteen.

Yliannostuksen yhteydessä on ilmoitettu sydäntapahtumista, kuten QT-välin pitenemisestä ja QRS-kompleksin levenemisestä sekä kääntyvien kärkien takykardiasta. Joissakin tapauksissa potilas menehtyi (ks. kohta 4.9). Yliannostus saattaa paljastaa olemassa olevan Brugada-oireyhtymän. Potilaiden ei pidä ylittää suositeltua annosta ja/tai suositeltua hoidon kestoa.

Tämä lääke sisältää vähemmän kuin 1 mmol (23 mg) natriumia yhtä kylmäkuivattua tablettia kohden, eli se on käytännössä natriumiton.

Tämä lääke sisältää 1,0 mg aspartaamia yhtä kylmäkuivattua tablettia kohden. Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. Se voi olla haitallista, jos potilaalla fenyylketonuria, harvinainen geneettinen sairaus, jossa fenyylialaniini kumuloituu, koska elimistö ei pysty poistamaan sitä kunnolla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei-kliiniset tiedot ovat osoittaneet, että loperamidihydrokloridi on P-glykoproteiinin substraatti. Loperamidihydrokloridin (16 mg:n kerta-annos) anto samanaikaisesti kinidiinin tai ritonaviirin (P-glykoproteiinin estäjä) kanssa aiheutti plasman loperamidihydrokloridipitoisuuden kaksin- tai kolminkertaistumisen. Tämän P-glykoproteiinin estäjien ja suositelluilla annoksilla käytetyn loperamidihydrokloridin välillä havaitun farmakokineettisen yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Loperamidihydrokloridin (4 mg:n kerta-annos) anto samanaikaisesti CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin estäjän itraconatsolin kanssa aiheutti plasman loperamidihydrokloridipitoisuuden kolmin- tai nelinkertaistumisen. Samassa tutkimuksessa CYP2C8:n estäjä gemfibrotsiili suurensi loperamidihydrokloridin pitoisuuden noin kaksinkertaiseksi. Itraconatsolin ja gemfibrotsiilin yhdistelmä nelinkertaisti loperamidihydrokloridin huippupitoisuuden plasmassa ja suurensi kokonaisaltistuksen plasmassa 13-kertaiseksi. Nämä pitoisuuksien suurentumiset eivät liittyneet psykomotorisilla testeillä (subjektiivinen uneliaisuus ja Digit Symbol Substitution Test) mitattuihin keskushermostovaikutuksiin.

Loperamidihydrokloridin (16 mg:n kerta-annos) anto samanaikaisesti CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin estäjä ketokonatsolin kanssa aiheutti plasman loperamidihydrokloridipitoisuuden viisinkertaistumisen. Tähän pitoisuuden suurenemiseen ei pupillien koon perusteella liittynyt farmakodynaamisten vaikutusten voimistumista.

Samanaikainen hoito suun kautta otettavalla desmopressiinilla aiheutti plasman desmopressiinipitoisuuden kolminkertaistumisen, mikä todennäköisesti johtui suolen liikkeiden hidastumisesta.

On odotettavissa, että lääkkeet, joiden farmakologiset ominaisuudet ovat samankaltaiset, saattavat vahvistaa loperamidin vaikutusta ja ruoansulatuskanavan läpikulkua nopeuttavat lääkkeet saattavat heikentää loperamidin vaikutusta.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja loperamidihydrokloridin käytöstä raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi loperamidihydrokloridin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä loperamidin systeeminen altistus rintaruokkivalle naiselle on merkityksetön. Loperamidia voi määrätä tilapäiseen käyttöön imetyksen aikana, jos ruokavaliohoito ei riitä.

Hedelmällisyys

Loperamidihydrokloridin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläintutkimusten tulokset eivät viittaa siihen, että loperamidihydrokloridilla olisi mitään vaikutusta hedelmällisyyteen hoitoannoksilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ripulin johdosta voi esiintyä väsymystä, huimausta tai uneliaisuutta loperamidihoidon aikana. Siksi on noudatettava varovaisuutta autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Pediatriset potilaat

Loperamidihydrokloridin turvallisuutta arvioitiin 13 kontrolloidussa ja ei-kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 607 10 päivän –13 vuoden ikäistä potilasta, joille loperamidihydrokloridia annettiin akuutin ripulin hoitoon. Tämän potilaspopulaation haittavaikutusprofiili oli yleisesti vastaava kuin loperamidihydrokloridilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ja yli 12-vuotiailla lapsilla.

Aikuiset ja ≥ 12 -vuotiaat lapset

Loperamidihydrokloridin turvallisuutta akuutin ripulin hoidossa arvioitiin 26 kontrolloidussa ja ei-kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 2755 aikuista ja ≥ 12 -vuotiasta lasta.

Loperamidihydrokloridin käyttöä akuutin ripulin hoitoon selvittäneissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (esiintyvyys $\geq 1\%$) olivat ummetus (2,7 %), ilmavaivat (1,7 %), päänsärky (1,2 %) ja pahoinvointi (1,1 %).

Taulukossa 1 on esitetty loperamidihydrokloridin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset (akuutin ripulin hoito) ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: 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 ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tunteeton
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoire ^a Anafylaktinen reaktio (mukaan lukien anafylaktinen sokki) ^a Anafylaktoidinen reaktio ^a	
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimauks Uneliaisuus ^a	Tajunnanmenetysoire ^a Stupor ^a Alentunut tajunnantaso ^a Hypertonia ^a Koordinaation poikkeavuus ^a	
Silmät			Mioosi ^a	
Ruoansulatus elimistö	Ummetus, Pahoinvointi Ilmavaivat	Vatsakipu Vatsavaivat Suun kuivuminen Ylävaatsakipu Oksentelu Dyspepsia ^a	Ileus ^a (mukaan lukien paralyyttinen ileus) Megakoolon ^a (mukaan lukien toksinen megakoolon ^b) Vatsan pingottuminen Kielikipu ^c	Akuutti haimatulehdus
Iho ja ihonalainen kudokset		Ihottuma	Rakkulainen ihottuma ^a (mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä) Toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja erythema multiforme) Angioedeema ^a Nokkosihottuma ^a Kutina ^a	
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsauampi ^a	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Väsytys ^a	

a: Tämän haitan lisääminen perustuu loperamidihydrokloridin myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä tehtyihin ilmoituksiin. Koska myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä todettujen haittavaikutusten määrittelyssä ei ollut eroja kroonisen ja akuutin käyttöaiheen tai aikuisten ja lasten välillä, esiintymistiheys on arvioitu kaikkien loperamidihydrokloridilla tehdyjen kliinisten tutkimusten yhdistetyistä tuloksista, mukaan lukien ≤ 12-vuotiailla lapsilla tehdyt tutkimukset (n = 3 683).

b: Ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet. c: Ilmoitettu vain suussa hajoavalla tabletilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia 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:

Yliannostustapauksessa (myös maksan vajaatoiminnasta johtuva suhteellinen yliannostus) saattaa esiintyä keskushermoston lamaantumista (stupor, koordinaatiohäiriöt, uneliaisuus, mioosi, lisääntynyt lihasjänteys, hengityslama), ummetusta, virtsaumpea ja suolen tukkeumaa. Lapset ja potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta, saattavat olla herkempiä lääkkeen keskushermostovaikutuksille.

Henkilöillä, jotka ovat ottaneet liikaa loperamidia, on havaittu sydäntapahtumia, kuten QT-ajan pitenemistä ja QRS-kompleksin levenemistä, kääntyvien kärkien takykardiaa, muita vakavia kammioperäisiä rytmihäiriöitä, sydänpysähdyksiä ja pyörtyilyä (ks. kohta 4.4). Myös kuolemantapauksia on ilmoitettu. Yliannostus saattaa paljastaa olemassa olevan Brugadan oireyhtymän.

Hoito:

Yliannostuksessa on aloitettava EKG-seuranta QT-ajan pitenemisen varalta.

Jos yliannostukseen liittyy keskushermosto-oireita, antidoottina voidaan antaa naloksonia. Koska loperamidihydrokloridin vaikutusaika on pidempi kuin naloksonin (1–3 tuntia), naloksonia voi olla tarpeen antaa toistamiseen. Siksi potilaan tilaa on seurattava tarkoin vähintään 48 tunnin ajan mahdollisen keskushermoston lamaantumisen havaitsemiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ripulin ja suolistoinfektioiden lääkkeet, suolen liikkuvuutta estävät lääkkeaineet

ATC-koodi: A07DA03

Loperamidihydrokloridi sitoutuu suolen seinämän opioidireseptoreihin ja vähentää propulsiivista peristaltiikkaa. Tämä pidentää ruokasulan läpikulkuaikaa suolistossa ja tehostaa veden ja elektrolyyttien imeytymistä. Loperamidihydrokloridi lisää peräaukon sulkijalihaksen tonusta ja vähentää siten ulostamisinkontinenssia ja -pakkoa.

Kun satunnaistetussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa annettiin loperamidia 56 potilaalle, joilla oli akuutti ripuli, valmisteen ripulia estävä vaikutus ilmeni yhden tunnin kuluessa 4 mg:n kerta-annoksesta. Kliiniset vertailut mihin ripulilääkkeisiin vahvistivat tämän loperamidin poikkeuksellisen nopean vaikutuksen alkamisen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Suurin osa suun kautta otetusta loperamidihydrokloridista imeytyy suoletta, mutta merkittävästä ensikierron metaboliasta johtuen systeeminen hyötyosuus on vain noin 0,3 %.

Jakautuminen:

Rotilla tehdyt jakautumistutkimukset osoittavat loperamidihydrokloridin voimakkaan affiniteetin suolen

seinämään ja erityisesti pitkittäislihaskerroksen reseptoreihin. Loperamidihydrokloridi sitoutuu 95-prosenttisesti plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Ei-kliniiset tiedot ovat osoittaneet, että loperamidihydrokloridi on P-glykoproteiinin substraatti.

Biotransformaatio:

Loperamidihydrokloridi erittyy lähes kokonaan maksan kautta, jossa se metaboloituu, konjugoituu ja erittyy etupäässä sappeen. Loperamidihydrokloridi metaboloituu pääasiassa oksidatiivisen N-demetylaation kautta, ja välittäjänä toimivat pääasiassa CYP3A4 ja CYP2C8. Tämän erittäin tehokkaan alkureitin vaikutuksen ansiosta muuttumattoman lääkeaineen pitoisuus plasmassa jää hyvin pieneksi.

Eliminaatio:

Loperamidihydrokloridin puoliintumisaika ihmisellä on noin 11 tuntia (vaihteluväli 9–14 tuntia). Muuttumaton loperamidihydrokloridi ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa ulosteen mukana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisiä vaikutuksia havaittiin vain altistuksilla, jotka olivat merkittävästi suurempia kuin ihmiselle koitava suurin altistus, mikä viittaa siihen, että niiden kliininen merkitys on hyvin vähäinen.

Loperamidihydrokloridin ei-kliniinen *in vitro*- ja *in vivo* -arviointi ei osoita merkittäviä sydämen elektrofysiologisia vaikutuksia sen terapeuttisesti merkityksellisillä pitoisuusalueilla ja sen merkittävillä monikerroilla (jopa 47-kertaisilla). Yliannostukseen liittyvillä erittäin suurilla pitoisuuksilla (ks. kohta 4.4), loperamidihydrokloridilla on kuitenkin vaikutuksia sydämen elektrofysiologiaan vaikutuksia, joihin kuuluvat kaliumkanavan (hERG) ja natriumkanavan esto ja rytmihäiriöt.

Loperamidihydrokloridilla ja loperamidihydrokloridioksidilla, joka on loperamidihydrokloridin aihiolääke, ei havaittu viitteitä perimää vaurioittavista vaikutuksista. Loperamidihydrokloridilla tehdyt karsinogeenisuustutkimukset eivät osoittaneet viitteitä tuumorigeenisyydestä.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei havaittu oleellisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, alkion ja sikiön kehitykseen eikä imetykseen annoksilla, jotka eivät olleet toksisia emolle. Viitteitä teratogeenisuudesta ei havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Pullulaani (E1204)

Mannitoli (E421)

Natriumvetykarbonaatti (E500)

Aspartaami (E951)

Polysorbaatti 80 (E433)

Piparminttuaromi (maissimaltodekstriini, aromiaineet ja modifioitu vahamainen maissitärkkelys, 1450).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei olennainen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus, jossa on 6 tai 12 ja 10 kylmäkuivattua tablettia.

Läpipainopakkaus on PVC/polyamidi/alumiini/PVC-läpipainopakkaus, jossa on irrotettava paperi/PET/alumiinifolio.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Kylmäkuivatun tabletin ottaminen läpipainopakkauksesta:

- nosta folion reunaa;
- irrota folio kokonaan;
- kaada kylmäkuivattu tabletti ulos;
- poista kylmäkuivattu tabletti kuplasta.

Kylmäkuivattua tablettia ei saa työntää ulos folion läpi.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Tenshi Kaizen B.V.
Kingsfordweg 151, 1043GR Amsterdam,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MT-nr. 37253

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.12.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.08.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Loperamide Tenshi 2 mg frystorkad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Loperamidhydroklorid 2 mg frystorkade tabletter ekvivalent med 1,85 mg loperamid.
Hjälpämnen med känd effekt: 1,0 mg aspartam (E951)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

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 i åldern 12 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

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 i åldern 12 år och äldre

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

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 sekvele, 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 allvarligare 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 noteras 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 potentiera 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 i 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 års ålder.

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 frekvens
Immunsystemet			överkänslighetsreaktion ^a anafylaktisk reaktion (inkluderande anafylaktisk chock) ^a anafylaktoid reaktion ^a	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	yrsel sömnloshet ^a	förlust av medvetande ^a stupor ^a medvetandesänkning ^a muskulär hypertoni ^a koordinationssvårigheter ^a	
Ögon			mios ^a	
Magtarmkanalen	förstoppning illamående flatulens	buksmärta obehag i buken torr mun buksmärta i övre bukräkningar 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	
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 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 till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom:

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

Hos enskilda personer som intagit överdos 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 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: Antidiarrika, 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 analsfinktertonus 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 antidiarrika 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 exponeringen 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)

Pepparmyntsmak (majs maltodextrin, aromämnen och modifierad vaxaktig majsstärkelse, 1450)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga speciella förvaringsförhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blistarförpackning i förpackningar med 6 eller 12 och 10 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 (och övrig hantering)

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

För att ta bort den frystorkade tablett från blistret:

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

Tryck inte den frystorkade tablett genom folien.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tenshi Kaizen B.V.
Kingsfordweg 151, 1043GR Amsterdam,
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MT-nr. 37253

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

20.12.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.08.2022