

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Loperamid Viatris 2 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 2 mg loperamid (som hydroklorid).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 100 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Hard gelatinkapsel, størrelse 4, består av en lilla ugjennomsiktig hoveddel og en mørkegrønn ugjennomsiktig hette merket "LOPERA-MIDE 2" i hvitt. Inneholder hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av akutte og kroniske diarétilstander av forskjellig etiologi. Hurtig tarmpassasje etter tarm- eller ventrikkelseksjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kapslene bør tas med væske.

Dosering

Ved akutt diaré

Behandlingen innledes med 4 mg (2 kapsler). Deretter individuell dosering, alt etter hvor alvorlig diaréen er, forslagsvis 2 mg (1 kapsel) etter hver løs avføring. Merk: Etter innledet behandling bør det gå 2-3 timer før neste dose inntas. Totaldosen bør ikke overstige 16 mg (8 kapsler) pr. døgn.

Ved kronisk diaré

Behandlingen innledes med 4 mg (2 kapsler). Doseringen tilpasses individuelt innenfor området 2-16 mg (1-8 kapsler) pr. døgn. Det bør etterstrebes lavest mulig vedlikeholdsdose. Det vil ofte være tilstrekkelig med 2-4 mg (1-2 kapsler) pr. døgn.

Forsøksvis ved irritable tarm-relatert diaré

Behandlingen innledes med 2 mg (1 kapsel) på kveldstid. Doseringen kan senere tilpasses individuelt.

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

Brukes med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Barn under 12 år

Det foreligger begrenset informasjon om bruk av loperamidhydroklorid til barn under 12 år (se pkt. 4.8).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Barn under 2 år.
- Akutt dysenteri, som kjennetegnes ved blod i avføringen og høy feber
- Akutt anfall av ulcerøs kolitt eller pseudomembranøs kolitt i forbindelse med behandling med bredspektrede antibiotika
- Bakteriell enterokolitt forårsaket av invasive organismer, inkludert Salmonella, Shigella og Campylobacter
- Når nedsatt peristaltikk kan få alvorlige følger som ileus, megakolon og toksisk megakolon. Behandlingen skal avbrytes umiddelbart ved tegn på forstoppelse, utspilt abdomen og/eller andre tegn på utilstrekkelig peristaltikk.

4.4 Advarsel og forsiktighetsregler

Behandlingen er kun symptomatisk. Ved høy feber eller ved blod i avføringen, samt før langtidsterapi innledes, skal underliggende sykdom utredes og behandles.

Forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen kan oppstå hos pasienter med diaré, spesielt hos barn. I slike tilfeller er tilførsel av væske og elektrolytter den viktigste behandlingen.

Dersom det ikke er observert klinisk effekt etter 2 døgns behandling ved akutt diaré skal preparatet seponeres, og pasientene bør rådes til å kontakte legen som kan vurdere en annen behandling.

Behandling av diaré hos AIDS-pasienter bør stanses umiddelbart ved tegn på utspilt abdomen. Det har vært rapportert om isolerte tilfeller av toksisk megakolon hos AIDS-pasienter med infeksiøs kolitt (viral eller bakteriell), behandlet med loperamidhydroklorid.

Ved akutt forverring av kroniske inflammatoriske tarmsykdommer kan det forventes at preparatet til en viss grad vil kunne maskere symptomene.

Selv om det ikke foreligger farmakokinetiske data fra pasienter med nedsatt leverfunksjon, bør loperamidhydroklorid brukes med forsiktighet hos slike pasienter på grunn av redusert førstepassasjemetabolisme. Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør overvåkes nøye for tegn på toksisitet i sentralnervesystemet (CNS). Ved egenbehandling og nedsatt leverfunksjon bør legemidlet brukes med forsiktighet, da nedsatt leverfunksjon kan gi relativ overdose med påfølgende CNS-toksisitet.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Hjertelaterte hendelser, inkludert forlengelse av QT-intervall og QRS-kompleks, torsades de pointes, har blitt rapportert i forbindelse med overdose. Noen tilfeller hadde fatalt utfall (se pkt. 4.9). Overdose kan demaskere eksisterende Brugadas syndrom. Pasienter bør ikke overskride den anbefalte dosen og/eller den anbefalte behandlingsvarigheten.

Bør ikke forskrives til barn under 12 år.

Det foreligger begrenset informasjon for bruk av loperamidhydroklorid til barn under 12 år (se pkt. 4.8).

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler med samme farmakologiske egenskaper, som hemmer intestinal peristaltikk og transitt, kan potensere effekten av loperamid. Legemidler som akselererer gastrointestinal transitt kan redusere effekten av loperamid.

Kolestyramin kan nedsette absorpsjonen av loperamid.

Ikke-kliniske data viser at loperamidhydroklorid er et substrat for P-glykoprotein. Samtidig administrering av loperamidhydroklorid (16 mg som enkeltdose) med hemmere av P-glykoprotein, som kinidin eller ritonavir, har resultert i en 2-3 ganger økning i plasmanivået av loperamidhydroklorid. Den kliniske relevansen av denne farmakokinetiske interaksjonen med P-glykoprotein hemmere ved administrering av anbefalte doser loperamid er ikke kjent.

Samtidig administrering av loperamid (4 mg som enkeltdose) og itrakonazol (en hemmer av CYP3A4 og P-glykoprotein), resulterte i en 3-4 ganger økning i plasmakonsentrasjonen av loperamid. I den samme studien ga en CYP2C8-hemmer (gemfibrozil) en 2 ganger økning i plasmakonsentrasjonen av loperamid. Kombinasjonen av itrakonazol og gemfibrozil medførte en 4 ganger økning i maksimale plasmanivåer av loperamid og en 13 ganger økning i total eksponering i plasma. Disse økningene ble ikke forbundet med effekter på CNS i psykomotoriske tester (dvs. subjektiv tretthet og "Digit Symbol Substitution Test").

Samtidig administrering av loperamid (16 mg som enkeltdose) og ketokonazol (en hemmer av CYP3A4 og P-glykoprotein), resulterte i en 5 ganger økning i plasmakonsentrasjonen av loperamid. Denne økningen ble ikke forbundet med økte farmakodynamiske effekter målt ved pupillometri.

Samtidig administrering av peroral desmopressin resulterte i en 3 ganger økning i plasmakonsentrasjonen av desmopressin, sannsynligvis på grunn av redusert gastrointestinal motilitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhet ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier har ikke vist fosterskader. Selv om det ikke foreligger indikasjoner på at loperamidhydroklorid er teratogent eller innehar embryotoksiske effekter bør forventet terapeutisk nytte vurderes mot potensiell risiko før preparatet brukes under graviditet, og spesielt i løpet av første trimester.

Amming

Loperamid går over i morsmelk i små mengder. Loperamidhydroklorid bør derfor ikke brukes under amming.

Kvinner som er gravide eller ammer bør rådes til å konsultere lege for egnet behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tretthet, svimmelhet eller døsigheit kan oppstå som følge av diaré som behandles med loperamid. Forsiktighet bør derfor utvises hvis pasienten skal kjøre bil eller betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Voksne og barn >12 år

Sikkerheten for loperamidhydroklorid ble vurdert hos 3076 voksne og barn ≥ 12 år som deltok i 31 kontrollerte og ukontrollerte kliniske studier av loperamidhydroklorid ved diaré. Av disse var 26 studier med akutt diaré (N=2755) og 5 studier med kronisk diaré (N=321).

De vanligst rapporterte bivirkningene (forekomst ≥ 1 %) i kliniske studier av loperamidhydroklorid ved akutt diaré var: obstipasjon (2,7 %), flatulens (1,7 %), hodepine (1,2 %) og kvalme (1,1 %). I kliniske studier av kronisk diaré var de vanligste (forekomst ≥ 1 %) rapporterte bivirkningene: flatulens (2,8 %), obstipasjon (2,2 %), kvalme (1,2 %) og svimmelhet (1,2 %).

Tabell 1 viser bivirkninger rapportert ved bruk av loperamidhydroklorid i enten kliniske studier (ved akutt eller kronisk diaré, eller begge) eller som er rapportert etter markedsføring.

Frekvenskategoriene er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger

Organklassesystem	Indikasjon		
	Akutt diaré (N=2755)	Kronisk diaré (N=321)	Akutt + kronisk diaré, og rapporterte etter markedsføring
Forstyrrelser i immunsystemet			
Overfølsomhetsreaksjoner ^a , anafylaktisk reaksjon (inkludert anafylaktisk sjokk) ^a og anafylaktoid reaksjon ^a			Sjeldne
Nevrologiske sykdommer			
Hodepine	Vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Svimmelhet	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Søvnighet ^a			Mindre vanlige
Tap av bevissthet ^a , stupor ^a , reduert bevissthetsnivå ^a , hypertoni ^a , unormal koordinasjon ^a			Sjeldne
Øyesykdommer			

Miose ^a			Sjeldne
Gastrointestinale sykdommer			
Forstoppelse, kvalme, flatulens	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Abdominale smerter, abdominalt ubehag, munntørrhet	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Smerter i øvre abdomen, oppkast	Mindre vanlige		Mindre vanlige
Dyspepsi		Mindre vanlige	Mindre vanlige
Ileus ^a (inkludert paralytisk ileus), megakolon ^a (inkludert toksisk megakolon ^b), glossodyn ^{a,c}			Sjeldne
Utspilt abdomen	Sjeldne		Sjeldne
Akutt pankreatitt			Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer			
Utslett	Mindre vanlige		Mindre vanlige
Bulløst utslett ^a (inkl. Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og erythema multiforme), angioødem ^a , urticaria ^a , pruritus ^a			Sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier			
Urinretensjon ^a			Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Fatigue ^a			Sjeldne

a: Inkludering av denne betegnelse er basert på rapporter for loperamidhydroklorid mottatt etter lansering i markedet. Fordi prosessen for fastsettelse av bivirkninger etter lansering ikke skiller mellom kroniske og akutte indikasjoner, eller barn eller voksne, er frekvens basert på estimat fra alle kliniske studier av loperamidhydroklorid, inkludert studier av barn ≤ 12 år (N=3683).

b: Se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler.

c: Rapportert kun for smeltetabletter.

Bivirkninger i kliniske studier angitt uten frekvens ble ikke observert eller vurdert som bivirkning for denne indikasjon.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten av loperamidhydroklorid som behandling mot akutt diaré ble evaluert hos 607 pasienter i alderen 10 dager til 13 år i 13 kontrollerte og ukontrollerte studier. Bivirkningsprofilen hos denne pasientgruppen var generelt tilsvarende den som ble sett i kliniske studier med loperamidhydroklorid hos voksne og barn >12 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering (inkludert relativ overdose på grunn av nedsatt leverfunksjon) kan medføre CNS-depresjon (sløvhhet, koordinasjonsforstyrrelser, søvnighet, miøse, muskulær hypertoni, respirasjonsdepresjon, nedsatt bevissthet, koma), samt urinretensjon, kvalme, obstipasjon og ileus. Barn kan være mer sensitive for CNS-effekter enn voksne.

Hos personer som hadde fått i seg overdoser av loperamid, ble det observert hjerterelaterte hendelser som forlengelse av QT-intervall og QRS-kompleks, torsades de pointes, andre alvorlige ventrikulære hjertearytmier, hjerrestans og synkope (se pkt. 4.4). Fatale tilfeller har også blitt rapportert. Overdose kan demaskere eksisterende Brugadas syndrom.

Behandling

Ved tilfeller av overdose bør man sette i gang EKG-monitorering av QT-intervallet.

Ved CNS-symptomer, inkl. respirasjonsdepresjon, kan nalokson gis som motgift. Fordi effekten av loperamid varer 1-3 timer lenger enn effekten av nalokson kan gjentagende behandling med nalokson være nødvendig. Pasienten bør derfor overvåkes nøye i minst 48 timer for å avdekke mulig CNS-depresjon.

Strategier for behandling av overdose utvikles kontinuerlig så det anbefales å kontakte Giftinformasjonen for de siste anbefalingene for behandling av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidiarroikum, ATC-kode: A07D A03

Virkningsmekanisme

Loperamid er et syntetisk opiat som utøver sin effekt i tarmveggen uten påvirkning på det sentrale nervesystemet. Loperamid bindes til opiatreseptorer i tarmveggen med påfølgende hemming av acetylkolin- og prostaglandinfrigjøring i tarmmuskulaturen.

Farmakodynamiske effekter

Segmenterende aktivitet stimuleres og propulsiv aktivitet hemmes. Dermed økes transittiden, absorpsjonen i tarmen økes og væske- og elektrolyttap reduseres. Loperamid øker også tonus i analsfinkteren.

Effekten som motvirket diaré inntrådte så raskt som en time etter inntak av en 4 mg dose med loperamid.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Mesteparten av inntatt loperamid adsorberes fra tarmen, men på grunn av signifikant førstepassasjemetabolisme er systemisk biotilgjengelighet kun ca. 0,3 %. Ulike formuleringer av loperamidhydroklorid (tabletter, mikstur) er bioekvivalente med hensyn til absorpsjonshastighet og mengde loperamid.

Distribusjon

Studier av distribusjon i rotte viser høy affinitet til tarmveggen med preferanse til binding til reseptorer i longitudinalt muskellag. Proteinbinding av loperamid i plasma, hovedsakelig til albumin, er 95 %. Prekliniske data har vist at loperamid er et substrat for P-glykoprotein.

Metabolisme

Loperamid tas opp nesten fullstendig av leveren, og konjugeres og utskilles via gallen. Metaboliseres hovedsakelig ved oksidativ N-demetylering via CYP3A4 og CYP3C2. På grunn av høy førstepassasjeeffekt forblir plasmakonsentrasjoner av uendret legemiddel ekstremt lav.

Eliminasjon

Halveringstid for loperamid er ca. 11 timer (i området 9-14 timer). Uendret loperamid og metabolitter utskilles hovedsakelig via fæces.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske studier er ikke utført. Det antas at farmakokinetiske egenskaper for loperamid og legemiddelinteraksjoner for loperamid er de samme som for voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I kroniske toksisitetsstudier med loperamid gitt til hund og rotte ble det sett redusert kroppsvekt eller kroppsvektøkning og forinntak ved doser som var 8-20 ganger høyere enn det som er klinisk relevant, basert på sammenlikning av kroppsflateareal (mg/m^2).

Resultater fra studier utført *in vivo* og *in vitro* har ikke vist gentoksisk potensiale.

I reproduksjonsstudier hvor drektige rotter ble gitt loperamid, ble det sett redusert fertilitet og føtal overlevelse sammen med maternell toksisitet ved doser som var 20 ganger høyere enn klinisk relevant eksponering.

Preklinisk *in vitro* og *in vivo* evaluering av loperamid indikerer ingen signifikante hjerterelaterte elektrofysiologiske effekter innenfor det terapeutisk relevante konsentrasjonsområdet, eller ved multiple konsentrasjoner (opptil 47 ganger). Ved ekstremt høye konsentrasjoner forbundet med overdoser (se pkt. 4.4) har imidlertid loperamid hjerterelaterte elektrofysiologiske effekter som består av hemming av kalium- (hERG) og natriumstrømmer, og arytmier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Magnesiumstearat
Gelatin
Kinolingult (E 104)

Indigokarmin (E 132)
Erytrosin (E 127)
Jernoksid (E 172)
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

Blister, endose: 5 år.
Plastboks: 4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares utilgjengelig for barn.

6.5 Emballasje (type og innhold)

16 x 1 stk. (blister, endose)
16 stk. (blister)
40 x 1 stk. (blister, endose)
40 stk. (blister)
100 x 1 stk. (blister, endose)
100 stk. (blister)
250 stk. (plastboks)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

96-2654

9. DATO FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03.07.1997

Dato for siste fornyelse: 03.07.2007

10. OPPDATERINGSDATO

25.08.2023