

Preparatomtale

1. LEGEMIDLETS NAVN

Loperamid Norfri 2 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Loperamidhydroklorid 2 mg

Hjelpestoff med kjent effekt: laktosemonohydrat 101,2 mg
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite til off-white, runde, bikonvekse tabletter med inskripsjonen "C" på den ene siden og "11" på den andre siden. Diameter 6,5 mm.

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

Tablettene bør tas med væske.

Akutt diaré: Behandlingen innledes med 4 mg (2 tabletter). Deretter individuell dosering, alt etter hvor alvorlig diaréen er, med 2 mg (1 tablett) 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 tabletter) pr. døgn.

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

Forsøksvis ved irritabel tarm relatert diaré: Behandlingen innledes med 2 mg (1 tablett) på kveldstid. Doseringen kan senere tilpasses individuelt.

Eldre:

Dosejustering er ikke nødvendig.

Redusert nyrefunksjon:

Dosejustering er ikke nødvendig.

Redusert leverfunksjon:

Brukes med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Barn under 12 år:

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

4.3 Kontraindikasjoner

Loparemid Norfri er kontraindisert

- ved overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
 - til barn < 2 år
 - ved akutt dysenteri karakterisert ved blod i avføringen og høy feber
 - ved akutte anfall av ulcerøs kolitt eller pseudomembranøs kolitt i forbindelse med behandling med bredspektrede antibiotika
 - ved bakteriell enterokolitt forårsaket av invasive organismer inkl. Shigella, Salmonella eller Campylobakter
 - 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 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Det kan oppstå forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen hos personer med diaré, og 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 annen behandling vurderes.

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 infeksjons 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 redusert leverfunksjon bør det utvises forsiktighet på grunn av redusert første passasje metabolisme. Pasienter med hepatisk dysfunksjon bør monitoreres nøye for tegn til CNS toksisitet. Ved egenbehandling og redusert leverfunksjon bør preparatet brukes med forsiktighet da redusert 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.

Hjerterelaterte hendelser, inkludert QT- intervall og QRS-kompleks forlengelse og torsades de pointes, har blitt rapportert i forbindelse med overdose. Noen tilfeller hadde fatalt utfall (se pkt. 4.9). 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 Interaksjon 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. Kolestyramin kan nedsette absorpsjonen av loperamid.

Prekliniske data viser at loperamidhydroklorid er 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 farmakokinetisk interaksjon med P-glykoprotein hemmere når loperamid administreres i anbefalte doser er ukjent.

Samtidig administrering av loperamid (4 mg enkeltdose) og itraconazol, en hemmer av CYP3A4 og P-glykoprotein, resulterte i 3-4 ganger økning av plasmakonsentrasjoner av loperamid. I samme studie medførte CYP2C8 hemmeren gemfibrozil en 2 ganger økning av loperamid i plasma. Kombinasjonen av itraconazol og gemfibrozil medførte en 4 ganger økning i peak plasma nivåer for loperamid, og 13 ganger økning av eksponering i total plasma. Økninger ble ikke assosiert med effekter på sentralnervesystemet målt ved psykomotoriske tester (subjektiv tretthet og Digit Symbol Substitution Test).

Samtidig administrering av loperamid (16 mg enkeltdose) og ketokonazol, en hemmer av CYP3A4 og P-glykoprotein, resulterte i en 5 ganger økning av loperamid i plasma. Denne økningen ble ikke assosiert med økede farmakokinetiske effekter målt ved pupillometri.

Samtidig bruk med peroral desmopressin resulterte i 3 ganger økning av plasmakonsentrasjon av desmopressin. Årsak kan være 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 døsighet kan oppstå som følge av diaré som behandles med loperamidhydroklorid. 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 ved akutt diaré (N=2755) og 5 studier ved kronisk diare (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 %). De

vanligste bivirkningene (forekomst $\geq 1\%$) i kliniske studier av kronisk diaré var: flatulens (2,8 %), obstipasjon (2,2 %), kvalme (1,2 %) og svimmelhet (1,2 %).

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

Bivirkningene er presentert i henhold til MedDRAs klassifisering av organsystem og frekvens.

Følgende frekvenskategorier er brukt:

Den følgende konvensjonen ble brukt for å klassifisere bivirkningsfrekvenser: Vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ og $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	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	Vanlig	Mindre vanlig	Vanlig
Svimmelhet	Mindre vanlig	Vanlig	Vanlig
Søvnighet ^a			Mindre vanlig
Tap av bevissthet ^a , stupor ^a , redusert bevissthetsnivå ^a , hypertoni ^a , unormal koordinasjon ^a			Sjeldne
Øyesykdommer			
Miosea ^a			Sjeldne
Gastrointestinale sykdommer			
Forstoppelse, kvalme, flatulens	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Abdominal smerter, abdominalt ubehag, munntørrehet	Mindre vanlig	Mindre vanlig	Mindre vanlig
Smerter i øvre abdomen, oppkast	Mindre vanlig		Mindre vanlig
Dyspepsi		Mindre vanlig	Mindre vanlig
Ileus ^a (inkludert paralytisk ileus), megakolon ^a (inkludert toksisk megakolon ^b), glossodyn ^{a,c}			Sjeldne
Utspilt abdomen	Sjeldne		Sjeldne
Akutt pankreatitt			Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Hud og underhudssykdommer			
Utslett	Mindre vanlig		Mindre vanlig
Bulløst utslett ^a (inkl. Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og erytema multiforme), angioødem ^a , urtikaria ^a , pruritus ^a			Sjeldne

Sykdommer i nyre og urinveier			
Urinretensjona ^a			Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Fatiguea ^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.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten for loperamidhydroklorid ble vurdert hos 607 pasienter i alderen 10 dager til 13 år som deltok i 13 kontrollerte og ukontrollerte kliniske studier av loperamidhydroklorid mot akutt diaré.

Bivirkningsprofilen for denne pasientpopulasjonen samsvarte generelt med profilen sett i kliniske studier av loperamidhydroklorid til 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 grunnet redusert 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 hjertelaterte 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.

Behandling

Ved tilfeller av overdose bør man sette i gang EKG-monitorering av QT-intervallet. Ved CNS-symptomer, inkl. respirasjonsdepresjon, kan naloxon gis som motgift. Fordi effekten av loperamid varer 1-3 timer lenger enn effekten av naloxon kan gjentakende behandling med naloxon 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: Antidiarøikum, 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 grunnet signifikant første passasje metabolisme 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. Grunnet høy første passasje effekt forblir plasmakonsentrasjoner av uendret legemiddel ekstremt lav.

Eliminasjon

Halveringstid for loperamid er ca. 11 timer (range 9-14 timer). Uendret loperamid og metabolitter utskilles hovedsakelig via feces.

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

Effekter i prekliniske studier ble kun sett ved eksponeringsnivåer betydelig over human eksponering, dette indikerer liten klinisk relevans ved terapeutisk bruk.

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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vannfri laktose
Maisstivelse
Polysorbat 80
Talkum
Vannfritt kolloidalt silika
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakningsstørrelser: 1 stk., 2 stk., 3 stk., 4 stk., 5 stk., 6 stk., 7 stk., 8 stk., 9 stk., 10 stk., 16 stk., 40 stk. og 100 stk.

Tablettene er pakket i blisterbrett (PVC/PVDC/aluminiumblistre).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-12883

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11.05.2020

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

06.09.2022