

4. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Loperamid "Tenshi Kaizen", frysetørrede tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31742

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Loperamid "Tenshi Kaizen"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En frysetørret tablet indeholder 2 mg loperamidhydrochlorid svarende til 1,85 mg loperamid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: 1,0 mg aspartam (E951)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Frysetørrede tabletter

Hvide til råhvide, runde tabletter, præget med T på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Loperamid "Tenshi Kaizen" er indiceret til symptomatisk behandling af akut diarré hos voksne og unge i alderen 12 år og derover.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Initialt 2 frysetørrede tabletter (4 mg) efterfulgt af 1 frysetørret tablet (2 mg) efter hver tynd afføring, tidligst 1 time efter den første dosis. Den sædvanlige daglige dosis er 3-4 frysetørrede tabletter (6 mg-8 mg); den maksimale daglige dosis bør ikke overskride 6 frysetørrede tabletter (12 mg).

*Unge i alderen 12 år og derover*

Initialt 1 frysetørret tablet (2 mg) efterfulgt af 1 frysetørret tablet (2 mg) efter hver tynd afføring, tidligst 1 time efter den første dosis.

Den maksimale daglige dosis bør ikke overskride 4 frysetørrede tabletter (8 mg).

Maksimal behandlingstid uden konsultation med en læge er 2 dage.

*Pædiatrisk population*

Loperamid "Tenshi Kaizen" er ikke beregnet til børn i alderen 2-12 år.

*Ældre:*

Der kræves ikke justering af dosis til ældre.

*Nedsat nyrefunktion:*

Der kræves ikke justering af dosis ved nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion:*

Selvom der ikke foreligger farmakokinetiske data fra patienter med nedsat leverfunktion, bør dette lægemiddel anvendes med forsigtighed til disse patienter pga. reduceret first-pass -metabolisme (se pkt. 4.4).

Administration

Den frysetørrede tablet placeres på tungen, hvor den opløses og kan synkes med spyttet. Det er ikke nødvendigt at indtage tabletten sammen med væske.

**4.3 Kontraindikationer**

Loperamidhydrochlorid er kontraindiceret til:

* patienter med kendt overfølsomhed over for loperamidhydrochlorid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* børn under 2 år
* patienter med akut dysenteri, karakteriseret ved blod i afføringen og feber
* patienter med akut colitis ulcerosa
* patienter bakteriel enterokolit forårsaget af invasive organismer herunder salmonella, shigella og campylobacter
* Patienter med pseudomembranøs colitis i forbindelse med brug af bredspektrede antibiotika.

Loperamidhydrochlorid bør ikke anvendes, når hæmning af peristaltikken skal undgås pga. den mulige risiko for alvorlige følger inkl. ileus, megacolon og toksisk megacolon.

Administrationen af loperamidhydrochlorid skal øjeblikkeligt seponeres i tilfælde af ileus eller obstipation, eller hvis der opstår abdominal distension.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandling af diarré med loperamidhydrochlorid er kun symptomatisk. Hvis den underliggende ætiologi kan bestemmes, bør passende specifik behandling igangsættes.

Ved akut diarré er prioriteten at forebygge eller afhjælpe væske- og elektrolyttab. Dette er særligt vigtigt hos små børn og hos svage og ældre patienter med akut diarré. Anvendelse af loperamidhydrochlorid bør ikke udelukke iværksættelse af passende behandling til erstatning af væske og elektrolytter.

Da vedvarende diarré kan være tegn på potentielt mere alvorlige tilstande, bør loperamidhydrochlorid ikke anvendes i længere perioder, før den underliggende årsag til diarréen er blevet undersøgt.

Såfremt der ikke observeres klinisk bedring af akut diarré inden for 48 timer, skal administrationen af loperamidhydrochlorid seponeres, og patienten bør tilrådes at kontakte lægen.

Behandling med loperamidhydrochlorid skal stoppes, så snart afføringen bliver fast, eller så snart der ikke er yderligere afføringer i mere end 12 timer.

For patienter med AIDS, der behandles med loperamidhydrochlorid pga. diarré, bør behandlingen seponeres ved begyndende tegn på abdominal distension. Der er set enkelte tilfælde af obstipation med øget risiko for toksisk megacolon hos AIDS-patienter med infektiøs colitis pga. både virale og bakterielle patogener, som behandles med loperamidhydrochlorid.

Selvom der ikke foreligger farmakokinetiske data fra patienter med nedsat leverfunktion, bør loperamidhydrochlorid anvendes med forsigtighed til disse patienter pga. reduceret førstepassage-metabolisme, idet dette kan resultere i en relativ overdosering med deraf følgende toksicitet i centralnervesystemet.

Der er indberettet kardiale bivirkninger, herunder QT- og QRS-kompleks-forlængelse samt torsades de pointes, i forbindelse med overdosering. Visse tilfælde havde dødelig udgang (se pkt. 4.9). Overdosering kan afsløre eksisterende Brugadas syndrom. Den anbefalede dosis og/eller anbefalede behandlingsvarighed bør ikke overskrides.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. frysetørret tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 1,0 mg aspartam i hver frysetørret tablet. Aspartam er en phenylalanin-kilde. Det kan være skadeligt for patienter med phenylketonuri (PKU, Føllings sygdom), en sjælden genetisk lidelse, hvor phenylalanin ophobes, fordi kroppen ikke kan udskille det korrekt.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Non-kliniske data har vist, at loperamidhydrochlorid er et substrat for P-glycoprotein. Samtidig administration af loperamidhydrochlorid (16 mg som enkeltdosis) og quinidin eller ritonavir, som begge er P-glycoprotein-hæmmere, resulterede i en 2-3 gange forøgelse af plasmakoncentrationen af loperamidhydrochlorid. Den kliniske relevans af denne farmakokinetiske interaktion med P-glycoprotein-hæmmere, når loperamidhydrochlorid administreres i de anbefalede doser, kendes ikke.

Samtidig administration af loperamidhydrochlorid (4 mg som enkeltdosis) og itraconazol, som er en CYP3A4- og P-glycoprotein-hæmmer, resulterede i en 3-4 gange forøgelse af plasmakoncentrationen af loperamidhydrochlorid. I samme studie forøgedes loperamidhydrochlorid-plasmakoncentrationen til ca. det dobbelte af CYP2C8-hæmmeren gemfibrozil. Kombinationen af itraconazol og gemfibrozil resulterede i en 4 gange forøgelse af peak-plasmakoncentration af loperamidhydrochlorid og en 13 gange forøgelse af den totale plasmaeksponering. Disse forøgelser var ikke forbundet med nogen virkninger på centralnervesystemet ifølge målinger ved hjælp af psykomotoriske tests (dvs. "Subjective Drowsiness test" og "Digit Symbol Substitution Test").

Samtidig administration af loperamidhydrochlorid (16 mg som enkeltdosis) og ketoconazol, som er en CYP3A4- og P-glycoprotein-hæmmer, resulterede i en 5 gange forøgelse af plasmakoncentrationen af loperamidhydrochlorid. Denne forøgelse var ikke forbundet med øgede farmakodynamiske virkninger ifølge målinger ved pupillometri.

Samtidig behandling med oralt desmopressin resulterede i en 3 gange forøgelse af plasmakoncentrationen af desmopressin, formentlig på grund af langsommere gastrointestinal motilitet.

Det forventes, at lægemidler med lignende farmakologiske egenskaber kan øge virkningen af loperamid, og at lægemidler, som nedsætter den gastrointestinale transittid, kan nedsætte virkningen af loperamid.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger utilstrækkelige data fra anvendelse af loperamidhydrochlorid til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør loperamid­hydrochlorid undgås under graviditeten.

Amning

Der forventes ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn, ammet af mødre i behandling med loperamid, da den systemiske eksponering er negligeabel. Loperamid kan ordineres midlertidigt under amning, hvis kostmæssige tiltag er utilstrækkelige.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningerne af loperamidhydrochlorid på fertiliteten hos mennesker. Resultater fra dyreforsøg indikerer ingen virkning af loperamidhydrochlorid på fertiliteten ved terapeutiske doser.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Træthed, svimmelhed og døsighed kan forekomme blandt symptomerne på diarré hos patienter, der tager loperamid. Det er derfor tilrådeligt at udvise forsigtighed, når man kører bil eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Pædiatrisk population

Sikkerheden af loperamidhydrochlorid blev evalueret hos 607 patienter i alderen 10 dage til 13 år, som deltog i 13 kontrollerede og ukontrollerede kliniske studier, hvor loperamidhydrochlorid blev anvendt til behandling af akut diarré. Samlet set svarede bivirkningsprofilen i denne patientpopulation til den, der blev observeret i kliniske studier med loperamidhydrochlorid hos voksne og ungei alderen 12 år og derover.

Voksne og unge ≥ 12 år

Sikkerheden af loperamidhydrochlorid blev evalueret hos 2755 voksne og unge i alderen ≥ 12, som deltog i 26 kontrollerede og ukontrollerede kliniske studier, hvor loperamidhydrochlorid blev anvendt til behandling af akut diarré.

De hyppigst rapporterede bivirkninger (dvs. en frekvens på ≥ 1 %) i kliniske studier med loperamidhydrochlorid ved akut diarré var: forstoppelse (2,7 %), flatulens (1,7 %), hovedpine (1,2 %) og kvalme (1,1 %).

Tabel 1 viser de bivirkninger, der er blevet indberettet i forbindelse med brug af loperamidhydrochlorid fra enten kliniske studier (akut diarré) eller erfaring efter markedsføring.

Bivirkningerne er opstillet efter frekvens i henhold til følgende konvention: meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); og meget sjælden (< 1/10.000).

## Tabel 1 Bivirkninger

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Organklasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Immunsystemet** |  |  | Overfølsomheda  Anafylaktisk reaktion (herunder anafylaktisk shock)a  Anafylaktoid reaktiona |  |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Svimmelhed  Døsigheda | Bevidsthedstaba  Stupora  Nedsat bevidstheda  Hypertonia  Koordinationsabnormaliteta |  |
| **Øjne** |  |  | Miosisa |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Forstoppelse  Kvalme  Flatulens | Abdominalsmerter  Abdominalt ubehag  Mundtørhed  Smerter øverst i maven  Opkastning  Dyspepsia | Ileusa (herunder paralytisk ileus)  Megacolona (herunder toksisk megacolonb)  Abdominal distension  Glossodynic | akut pankreatit |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt | Bulløse tilstandea (herunder Stevens-Johnsons syndrom,  toksisk epidermal nekrolyse og erythema multiforme)  Angioødema  Urticariaa  Pruritusa |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Urinretentiona |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  |  | Trætheda |  |
| a: Denne bivirkning er indberettet efter markedsføring af loperamidhydrochlorid. Ved håndtering af bivirkninger efter markedsføring af lægemidlet tages der ikke hensyn til, om produktet anvendes til kronisk eller akut diarré, eller om det anvendes til børn eller voksne. Derfor er frekvensen af denne bivirkning estimeret ud fra alle kliniske studier med loperamidhydrochlorid (akut og kronisk), dvs. også fra kliniske studier hos børn ≤ 12 år (N=3683).  b: Se punkt 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen  c: Kun indberettet for smeltetabletten. | | | |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det gør det muligt løbende at overvåge forholdet mellem lægemidlets fordele og risici. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via lægemiddelstyrelsen.  
  
Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

I tilfælde af overdosering (herunder relativ overdosering grundet nedsat leverfunktion) kan der forekomme centralnervesystemsdepression (stupor, koordinationsabnormitet, døsighed, miosis, hypertoni, respirationsdepression), obstipation, urinretention og ileus. Børn og patienter med nedsat leverfunktion kan være mere følsomme over for påvirkninger af centralnervesystemet.

Hos personer, der har taget overdoser af loperamidhydrochlorid, er der set kardiale bivirkninger såsom QT-interval- og QRS-kompleksforlængelse, torsades de pointes, andre alvorlige ventrikulære arytmier, hjertestop og synkope (se pkt. 4.4). Der er også rapporteret om tilfælde med dødelig udgang. Overdosering kan afsløre eksisterende Brugadas syndrom.

Behandling

I tilfælde af overdosering skal der iværksættes EKG-overvågning for forlængelse af QT-intervallet.

Forekommer der overdoseringssymptomer i centralnervesystemet, kan der administreres naloxon som antidot. Da virkningsvarigheden for loperamidhydrochlorid er længere end for naloxon (1 til 3 timer), kan gentagen behandling med naloxon være indiceret. Patienten skal derfor overvåges nøje i mindst 48 timer for at opdage en eventuel centralnervesystemsdepression.

**4.10 Udlevering**

Pakningsstørrelser til og med 20 stk.: HX18

Pakningsstørrelser over 20 stk.: HA18

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod diaré og tarminflammation/-infektion, antipropulsiva.

ATC-kode A 07 DA 03.

Loperamidhydrochlorid binder sig til opiatreceptoren i tarmvæggen, reducerer den fremadskridende peristaltik, øger tarmtransittiden samt øger resorptionen af vand og elektrolytter. Loperamidhydrochlorid øger analsphincterens tonus, hvilket hjælper med at reducere fækal inkontinens og afføringstrang.

Et dobbeltblindet randomiseret klinisk studie hos 56 patienter med akut diarré, der modtog loperamid, viste en antidiarré-effekt inden for en time efter en enkelt dosis på 4 mg. Kliniske sammenligninger med andre lægemidler mod diarré bekræftede denne usædvanligt hurtige virkning af loperamid.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*:

Hovedparten af det indtagne loperamid absorberes fra tarmen, men på grund af væsentlig førstepassage-metabolisme er den systemiske biotilgængelighed kun på cirka 0,3 %.

*Fordeling*:

Distributionsstudier i rotter viser en høj affinitet til tarmvæggen med præference for binding til receptorer i det longitudinelle muskellag. Plasmaproteinbindingen af loperamidhydrochlorid er 95 %, hovedsagelig til albumin. Non-kliniske data har vist, at loperamidhydrochlorid er et substrat for P-glycoprotein.

*Biotransformation*:

Loperamidhydrochlorid udskilles næsten fuldstændigt af leveren, hvor det primært metaboliseres, konjugeres og udskilles med galden. Oxidativ N-demethylering er den primære metaboliseringsvej for loperamid og er hovedsageligt medieret via CYP3A4 og CYP2C8. Grundet denne meget høje førstepassage-effekt forbliver plasmakoncentrationen af uændret lægemiddel ekstremt lav.

*Elimination*:

Halveringstiden for loperamidhydrochlorid hos mennesker er ca. 11 timer (9-14 timer). Udskillelse af uændret loperamid samt metabolitter sker hovedsagelig med fæces.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I non-kliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans

Non-klinisk in vitro- og in vivo-evaluering af loperamidhydrochlorid viser ingen væsentlige kardiale elektrofysiologiske virkninger inden for det terapeutisk relevante koncentrationsinterval og ved væsentlige multipla af dette interval (op til 47 gange). Ved ekstraordinært høje koncentrationer forbundet med overdosering (se pkt. 4.4) har loperamidhydrochlorid imidlertid kardiale elektrofysiologiske virkninger i form af hæmning af kalium- (hERG) og natriumstrømmene og arytmier.

Der blev ikke iagttaget mutagene virkninger i in vivo- og in vitro-studier med loperamidhydrochlorid og loperamidhydrochloridoxid, en prodrug for loperamidhydrochlorid. Karcinogenicitetsstudier med loperamidhydrochlorid viste ingen tegn på tumorigent potentiale.

Der blev endvidere ikke observeret nogen relevante virkninger på fertilitet, fosterudvikling eller amning efter indgivelse af ikke-toksiske doser til moderen i studier af reproduktionstoksicitet. Der blev ikke observeret tegn på teratogenicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Pullulan (E1204)

Mannitol (E421)

Natriumhydrogencarbonat (E500)

Aspartam (E951)

Polysorbat 80 (E433),

Pebermyntearoma (majsmaltodextrin, aromastoffer og modificeret voksmajsstivelse, 1450)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakninger med 6 eller 12 og 10 frysetørrede tabletter.

Blisteren består af en PVC/polyamid/aluminium/PVC-blister med en aftagelig forsegling af papir/PET/aluminiumsfolie.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Sådan tages den frysetørrede tablet ud af blisteren:

* løft et hjørne af folien,
* træk folien helt af blisteren,
* vip den frysetørrede tablet ud,
* og tag den ud af blisteren.

Den frysetørrede tablet må ikke presses igennem folien.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Tenshi Kaizen B.V.

Kranenburgweg 135 A

2583ER 's-Gravenhage

Holland

**Repræsentant**

Strides Nordic ApS

Fuglevangsvej 11

1962 Frederiksberg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

63150

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. juni 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. marts 2025