

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Immex 2 mg frostþurrkuð tafla

2. INNIHALDSLÝSING

Lóperamíðhýdróklóríð 2 mg sem jafngildir lóperamíði 1,85 mg í hverri frostþurrkaðri töflu

Hjálparefni með þekkta verkun: 1,0 mg aspartam (E951)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

3. LYFJAFORM

Frostþurrkuð tafla

Hvítar til beinhvítar, kringlóttar töflur, ígreypar með T á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til meðferðar við einkennum bráðs niðurgangs hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Tvær frostþurrkaðar töflur (4 mg) í upphafi og síðan 1 frostþurrkuð tafla (2 mg) eftir hverjar lausar hægðir, í fyrsta lagi klukkustund eftir upphafsskammt. Venjulegur skammtur er 3–4 frostþurrkaðar töflur (6 mg–8 mg) á sólarhring; hámarksskammtur á sólarhring skal ekki fara yfir 6 frostþurrkaðar töflur (12 mg).

Unglingar 12 ára og eldri

Ein frostþurrkuð tafla (2 mg) í upphafi og síðan 1 frostþurrkuð tafla (2 mg) eftir hverjar lausar hægðir, í fyrsta lagi 1 klukkustund eftir upphafsskammt. Hámarksskammtur á sólarhring skal ekki að fara yfir 4 frostþurrkaðar töflur (8 mg).

Hámarksmeðferðarlengd án samráðs við lækni er 2 dagar.

Börn

Þetta lyf er ekki ætlað börnum á aldrinum 2 til 12 ára.

Aldraðir:

Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir aldraða sjúklinga.

Skert nýrnastarfsemi:

Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi:

Þó að engar upplýsingar um lyfjahvörf séu fyrirliggjandi um sjúklinga með skerta lifrastarfsemi skal

gæta varúðar við notkun lyfsins hjá þessum sjúklingum vegna skertra umbrota við fyrstu umferð um lifur (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Setja skal frostþurrkaða töflu á tunguna, þar sem hún leysist upp og hægt er að gleypa hana með munnvatni. Ekki þarf að neyta vökva með frostþurrkuðu töflunni.

4.3 Frábendingar

Lóperamíðhýdróklóríð má ekki nota hjá:

- sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir lóperamíðhýdróklóríði eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- börnum yngri en 2 ára
- sjúklingum með bráða iðrakreppu (dysentery) sem einkennist af blóði í hægðum og hækkuðum líkamshita
- sjúklingum með bráða sáraristilbólgu
- sjúklingum með garna- og ristilbólgu af völdum baktería sem orsakast af ífarandi lífverum, þar á meðal salmonellu, shigellu og kamfýlóbakteríu
- sjúklingum með sýndarhimnuristilbólgu í tengslum við notkun breiðvirkra sýklalyfja

Ekki skal nota lóperamíðhýdróklóríð þegar forðast þarf hamlandi áhrif á iðrahreyfingar (peristalsis) vegna hugsanlegrar hættu á alvarlegum afleiðingum slíks, þ.m.t. garnastíflu, risaristli og eitrunarrisaristli.

Hætta skal notkun lóperamíðhýdróklóríðs tafarlaust þegar garnastífla eða hægðatregða er til staðar eða þaninn kviður kemur fyrir.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meðferð með lóperamíðhýdróklóríði við niðurgangi er aðeins við einkennum. Þegar hægt er að ákvarða undirliggjandi orsök á að beita sértækri meðferð eftir því sem við á þegar.

Þegar um er að ræða bráðan niðurgang er forgangsatriði að koma í veg fyrir eða snúa við tapi á vökva og blóðsöltum. Þetta er sérstaklega mikilvægt hjá ungum börnum og hjá veikburða og öldruðum sjúklingum með bráðan niðurgang. Notkun lóperamíðhýdróklóríðs útilokar ekki viðeigandi vökva- og blóðsaltauppbótarmeðferð.

Vegna þess að viðvarandi niðurgangur getur verið vísbending um hugsanleg alvarleg heilsufarsvandamál skal ekki nota lóperamíðhýdróklóríð til lengri tíma fyrr en búið er að rannsaka undirliggjandi orsök niðurgangsins.

Sé um að ræða bráðan niðurgang og klínískur ávinningur kemur ekki fram innan 48 klukkustunda skal hætta gjöf lóperamíðhýdróklóríðs og ráðleggja sjúklingum að ráðfæra sig við lækni.

Hætta skal notkun lóperamíðhýdróklóríðs um leið og hægðirnar verða þéttari eða um leið og sjúklingurinn hefur ekki haft hægðir í meira en 12 klukkustundir.

Sjúklingar með alnæmi sem hljóta meðferð með lóperamíðhýdróklóríði við niðurgangi skulu hætta meðferð við fyrstu merki um þaninn kvið. Í einstaka tilvikum hefur verið greint frá harðlífi með aukinni hættu á eitrunarrisaristli hjá alnæmissjúklingum með smitandi sáraristilbólgu vegna bæði bakteríu- og veirusýkinga sem hafa verið meðhöndlaðir með lóperamíðhýdróklóríði.

Þótt engar upplýsingar um lyfjahvörf liggi fyrir um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi skal gæta varúðar við notkun lóperamíðhýdróklóríðs hjá þessum sjúklingum vegna skertra umbrota við fyrstu umferð um lifur, sem getur valdið hlutfallslegri ofskömmun sem getur leitt til eiturvekana á miðtaugakerfið.

Greint hefur verið frá aukaverkunum á hjarta, þar á meðal lengingu á QT bili og QRS samstæðu og torsades de pointes í tengslum við ofskömmtnun. Sum tilvikin voru banvæn (sjá kafla 4.9). Ofskömmtnun getur leitt í ljós undirliggjandi Brugada-heilkenni. Sjúklingar skulu hvorki nota stærri skammta en þá sem ráðlagðir eru né vera nota lyfið lengur en ráðlagt er.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri frostþurrkaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 1,0 mg aspartam í hverri frostþurrkaðri töflu. Aspartam breytist í fenýlalanín. Það getur verið skaðlegt þeim sem eru með fenýlketónmigu (PKU), sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem fenýlalanín safnast upp því líkaminn getur ekki fjarlægt það með fullnægjandi hætti.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Forklínískar upplýsingar hafa sýnt að lóperamíðhýdróklóríð er hvarfefni p-glýkópróteins. Samhliða gjöf lóperamíðhýdróklóríðs (16 mg stakur skammtur) og kínidíns eða rítónavírs, sem bæði eru p-glýkópróteinhemlar, leiddi til 2- til 3-faldrar hækkunar á plasmabéttni lóperamíðhýdróklóríðs. Klínískt mikilvægi þessarar lyfjahvarfamilliverkunar við p-glýkópróteinhemla þegar lóperamíðhýdróklóríð er gefið í ráðlögðum skömmtum er ekki þekkt.

Samhliða gjöf lóperamíðhýdróklóríðs (4 mg stakur skammtur) og ítrakónasóls, sem er CYP3A4- og p-glýkópróteinhemill, leiddi til 3- til 4-faldrar hækkunar á plasmabéttni lóperamíðhýdróklóríðs. Í sömu rannsókn jók CYP2C8-hemill, gemfibrózíl, lóperamíðhýdróklóríð u.þ.b. 2-falt. Samsett meðferð með ítrakónazóli og gemfibrózíli leiddi til 4-faldrar aukningar á hámarksplasmabéttni lóperamíðhýdróklóríðs og 13-faldrar aukningar á heildarplasmaútsetningu. Þessar hækkunar tengdust ekki áhrifum á miðtaugakerfið samkvæmt skynhreyfiprófunum (þ.e. huglægu mati á syfju (subjective drowsiness) og taugasálfræðilegu prófi með pörun talna og tákna (Digit Symbol Substitution Test)).

Samhliða gjöf lóperamíðhýdróklóríðs (16 mg stakur skammtur) og ketókónazóls, sem er CYP3A4- og p-glýkópróteinhemill, leiddi til 5-faldrar hækkunar á plasmabéttni lóperamíðhýdróklóríðs. Þessi aukning tengdist ekki auknum lyfhrifum samkvæmt ljósopsmælingum.

Samhliða meðferð með desmópressíni til inntöku leiddi til 3-faldrar aukningar á plasmabéttni desmópressíns, væntanlega vegna minni hreyfinga í meltingarvegi.

Gert er ráð fyrir að lyf með svipaða lyfjafræðilega eiginleika geti aukið áhrif lóperamíðs og að lyf sem hafa örvandi áhrif á flutning um meltingarveg geti dregið úr áhrifum þess.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lóperamíðhýdróklóríðs á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun lóperamíðhýdróklóríðs á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er búist við neinum áhrifum á börn sem eru á brjósti, vegna þess að lóperamíðhýdróklóríð dreifist í óverulegum mæli með blóðrás um líkama móðurinnar. Lóperamíði má ávísa tímabundið meðan á brjóstagjöf stendur ef breytingar á mataræði reynast ófullnægjandi.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif lóperamíðhýdróklóríðs á frjósemi hjá mönnum. Niðurstöður dýrarannsókna benda ekki til áhrifa lóperamíðhýdróklóríðs á frjósemi í meðferðarskömmtum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þreyta, sundl eða syfja getur komið fram þegar einkenni niðurgangs eru meðhöndluð með lóperamíði. Því skal gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Börn

Öryggi lóperamíðhýdróklóríðs var metið hjá 607 sjúklingum á aldrinum 10 daga til 13 ára sem tóku þátt í 13 klínískum samanburðarrannsóknum og klínískum rannsóknum án samanburðar þar sem lóperamíðhýdróklóríð var notað sem meðferð við bráðum niðurgangi. Almennu aukaverkanir hjá þessum sjúklingahópi svipaðar þeim sem komu fram í klínískum rannsóknum á lóperamíðhýdróklóríði hjá fullorðnum og unglingum eldri en 12 ára.

Fullorðnir og börn ≥ 12 ára

Öryggi lóperamíðhýdróklóríðs var metið hjá 2755 fullorðnum og börnum ≥ 12 ára, sem tóku þátt í 26 klínískum samanburðarrannsóknum og klínískum rannsóknum án samanburðar þar sem lóperamíðhýdróklóríð var notað sem meðferð við bráðum niðurgangi.

Algengustu aukaverkanirnar (þ.e. með $\geq 1\%$ tíðni) í klínískum rannsóknum á notkun lóperamíðhýdróklóríðs við bráðum niðurgangi voru: hægðatregða (2,7%), vindgangur (1,7%), höfuðverkur (1,2%) og ógleði (1,1%).

Tafla 1 sýnir aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun lóperamíðhýdróklóríðs, ýmist í klínískum rannsóknum (bráður niðurgangur) eða vegna reynslu eftir markaðssetningu lyfsins.

Eftirfarandi tíðniflokkar eru notaðir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 1: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi			Ofnæmisviðbrögð ^a Bráðaofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmislost) ^a Bráðaofnæmislík viðbrögð ^a	
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl Svefnhöfgi ^a	Meðvitundarleysi ^a Hálfðvali ^a Skert meðvitund ^a Ofstæling vöðva ^a Röskun á samhæfingu ^a	
Augu			Ljósopsþrenging ^a	
Meltingarfæri	Hægðatregða Ógleði Vindgangur	Kviðverkur Óþægindi í kvið Munnþurkur Verkur í efri hluta kviðar Uppköst Meltingartruflanir ^a	Garnastífla ^a (þ.m.t. garnalömunarstífla) Risaristill ^a (þ.m.t. eitrunarrisaristill ^b) Þaninn kviður Tungusviði ^c	Bráð brisbólga
Húð og undirhúð		Útbrot	Blöðruútbrot ^a (þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos og regnbogaroðasótt) Ofsabjúgur ^a Ofsakláði ^a Kláði ^a	
Nýru og þvagfæri			Þvagteppa ^a	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			Þreyta ^a	

a: Notkun þessa hugtaks byggist á upplýsingum eftir markaðssetningu lóperamíðhýdróklóríðs.

Vegna þess að ekki er gerður greinamunur á langvinnum og bráðum ábendingum eða fullorðnum og börnum þegar verið er að ákvarða aukaverkanir eftir markaðssetningu er tíðni metin úr öllum klínískum rannsóknum sem gerðar hafa verið með lóperamíðhýdróklóríði (bæði bráðra og langvinnra tilfella), að meðtöldum rannsóknum á börnum ≤12 ára (N=3683).

b: Sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

c: Aðeins hefur verið greint frá þessari aukaverkun vegna notkunar á munndreifitöflum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Einkenni:

Við ofskömmtun (þ.m.t. hlutfallslega ofskömmtun vegna skertrar lifrarstarfsemi) getur komið fram bæling á miðtaugakerfi (hálfðvali, röskun á samhæfingu, svefnhöfði, ljósopsþrenging, ofstæling vöðva og öndunarbæling), hægðatregða, þvagteppa og garnastífla. Börn og sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi geta verið viðkvæmari fyrir áhrifum á miðtaugakerfið.

Hjá einstaklingum sem hafa tekið inn of stóran skammt af lóperamíðhýdróklóríði hafa komið fram aukaverkanir á hjarta svo sem lenging á QT bili og QRS samstæðu, torsades de pointes, aðrar alvarlegar hjartsláttartruflanir frá sleglum, hjartastopp og yfirlið (sjá kafla 4.4). Einnig hefur verið greint frá banvænum tilvikum. Ofskömmtun getur leitt í ljós undirliggjandi Brugada-heilkenni.

Meðferð:

Við ofskömmtun skal hefja eftirlit með hjartalínuriti með tilliti til lengingar QT bils.

Ef vart verður einkenna frá miðtaugakerfi vegna ofskömmtunar má gefa naloxón sem mótefni. Vegna þess að verkunartími lóperamíðhýdróklóríðs er lengri en naloxóns (1 til 3 klukkustundir) gæti verið þörf á endurtekinni meðferð með naloxóni. Því skal fylgjast grannt með sjúklingnum í a.m.k. 48 klukkustundir til að greina merki um hugsanleg bælandi áhrif á miðtaugakerfið.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Stoppandi lyf, lyf við þarmabólgu/þarmasýkingum, lyf sem draga úr hreyfingum í meltingarvegi.

ATC-flokkur: A07DA03

Lóperamíðhýdróklóríð binst ópíóíðaviðtökum í þarmavegg, dregur úr þarmahreyfingum sem knýja innihald meltingarvegarins áfram, og lengir flutningstíma í þörmum og eykur endurupptöku vatns og blóðsalta. Lóperamíðhýdróklóríð eykur vöðvaspennu í hringvöðva endarþarms, sem hjálpar til við að draga úr hægðaleka og bráðatilfinningu.

Í tvíblindri, slembaðri, klínískri rannsókn hjá 56 sjúklingum með bráðan niðurgang sem fengu lóperamíð hófst stemmandi virkni innan einnar klukkustundar eftir stakan 4 mg skammt. Klínískur samanburður við önnur lyf gegn niðurgangi staðfesti þessa einkar skjótvirku verkun lóperamíðs.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Megnið af því lóperamíðhýdróklóríði sem tekið er inn frásogast úr þörmum, en vegna verulegs umbrots við fyrstu umferð um lifur er altækt aðgengi aðeins um 0,3%.

Dreifing

Rannsóknir á dreifingu hjá rottum sýna mikla sækni í þarmavegg, einkum í bindingu við viðtaka í langvöðvalagi. Plasmapróteinbinding lóperamíðhýdróklóríðs er 95%, aðallega við albúmin. Forklínískar upplýsingar hafa sýnt að lóperamíðhýdróklóríð er hvarfefni p-glýkópróteins.

Umbrot

Brotthvarf lóperamíðhýdróklóríðs fer nánast að fullu leyti fram í lifur, þar sem það umbrotnar aðallega, verður fyrir samtengingu og skilst út með galli. Oxandi n-afmetýlun er helsta umbrotsleið lóperamíðhýdróklóríðs og á sér stað aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP2C8. Vegna þessara mjög

miklu áhrifa fyrstu umferðar helst plasmapéttni lyfsins á óbreyttu formi afar lág.

Brotthvarf

Helmingunartími lóperamíðhýdróklóríðs hjá mönnum er um 11 klukkustundir á bilinu 9-14 klukkustundir. Lóperamíðhýdróklóríð á óbreyttu formi og umbrotsefni þess skilst aðallega út með hægðum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínísk áhrif komu eingöngu fram við útsetningu sem er verulega umfram hámarksútsetningu hjá mönnum, sem gefur til kynna litla þýðingu við klíníska notkun.

Forklínískt *in vitro* og *in vivo* mat á lóperamíðhýdróklóríði bendir ekki til marktækra raflífeðlisfræðilegra áhrifa á hjarta innan viðeigandi lækningalegs þétnibils og við verulegt margfeldi þessa bils (allt að 47-falt). Við ákaflega mikla þéttni í tengslum við ofskömmtnun (sjá kafla 4.4) hefur lóperamíðhýdróklóríð þó raflífeðlisfræðilega verkun í hjarta sem samanstendur af hamlandi áhrifum á kalíum- (hERG) og natríumstrauma og hjartsláttartruflunum.

Engar vísbendingar um stökkbreytandi áhrif fundust í *in vivo* og *in vitro* rannsóknum á lóperamíðhýdróklóríði og lóperamíðhýdróklóríðoxíði, forlyfi lóperamíðhýdróklóríðs. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum lóperamíðhýdróklóríðs bentu ekki til æxlisvaldandi áhrifa.

Í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun komu ekki fram áhrif sem skiptu máli á fíjósemi, þroska fósturvísis/fósturs eða mjólkurmyndun eftir notkun á skömmtum sem ekki ollu eiturverkunum hjá móður. Engar vísbendingar komu fram um vansköpunaráhrif.

6 LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Pullulan (E1204)

Mannitól (E421)

Natríumvetniskarbónat (E500)

Aspartam (E951)

Pólýsorbit 80 (E433)

Píparmyntubragð (maísmaltódestrín, bragðefni og breytt vaxkennd maíssterkja, 1450).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningar í pakkningum með 6, 10 eða 12 frostþurrkuðum töflum.

Þynnupakkningin samanstendur af PVC-/pólýamíð-/ál-/PVC-þynnu sem er lokað með pappírs-/PET-/álþynnu sem hægt er að fletta af.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Hvernig taka á frostþurrkuðu töfluna úr þynnupakkningunni:

- togið upp endann á þynnunni;
- flettið þynnunni alveg af;
- veltið frostþurrkuðu töflunni út;
- takið frostþurrkuðu töfluna úr þynnupakkningunni.

Ekki ýta frostþurrkuðu töflunni í gegnum þynnuna.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Tenshi Kaizen B.V.
Kranenburgweg 135 A
2583ER 's-Gravenhage
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/21/114/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. nóvember 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

9. september 2025.