

Laxiriva

M (R_x) F_f

Sandoz AS

Pulver till oral lösning i dospåse
(Dospåse som innehåller löst, vitt pulver.)

Osmotiskt verksamma laxativ

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Kaliumklorid
Makrogol
Natriumklorid
Natriumvätekarbonat

ATC-kod:

A06AD65

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2022-02-14.

Indikationer

För behandling av kronisk förstoppning. Laxiriva är även verksamt vid upplösning av fekalom, definierat som svårbehandlad förstoppning med ansamling av feces i rektum och/eller kolon.

Kontraindikationer

Tarmperforation eller -obstruktion på grund av strukturell eller funktionell störning i tarmväggen, tarmstopp och svåra inflammatoriska tillstånd i tarmen (t.ex. Crohns sjukdom, ulcerös kolit och toxisk megakolon).

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering

Kronisk förstoppning

En kur med Laxiriva för behandling av kronisk förstoppning överskrider i regel inte 2 veckor, men kuren kan upprepas vid behov. Liksom för alla laxativa rekommenderas i allmänhet inte långvarig användning. Långvarig användning kan vara nödvändig för patienter med svår kronisk eller resistent förstoppning, sekundär till multipel skleros eller Parkinsons sjukdom, eller orsakad av regelbunden användning av förstoppande läkemedel, framför allt opioider och antikolinergika.

Vuxna, unga och äldre:

1–3 dospåsar dagligen fördelade i doser enligt individuellt behandlingssvar. Vid långvarig användning kan dosen justeras ner till 1 eller 2 dospåsar dagligen.

Barn under 12 år:

Rekommenderas inte.

Fekalom

En behandlingskur med Laxiriva vid fekalom överskrider normalt inte 3 dagar.

Vuxna, unga och äldre:

8 dospåsar dagligen. Samtliga dospåsar ska intas inom 6 timmar.

Barn under 12 år:

Rekommenderas inte.

Patienter med nedsatt kardiovaskulär funktion:

Vid behandling av fekalom bör dosen fördelas så att maximalt 2 dospåsar intas varje timme.

Patienter med njursvikt:

Ingen dosjustering behövs vid behandling av förstoppning eller fekalom.

Administreringssätt

Varje dospåse ska lösas upp i 125 ml vatten. Vid behandling av fekalom kan 8 dospåsar lösas upp i 1 liter vatten.

Varningar och försiktighet

Vätskeinnehållet i Laxiriva, när det är rekonstituerat med vatten ersätter ej sedvanligt vätskeintag och ett adekvat vätskeinnehåll skall upprätthållas.

Diagnosen fekalom/ansamling av feces i rektum bör bekräftas med fysisk eller radiologisk undersökning av rektum och buken.

Lindriga biverkningar kan förekomma och de anges i avsnitt Biverkningar. Vid diarré bör försiktighet iaktas, särskilt hos patienter som löper ökad risk för störningar i vatten-elektrolytbalans (t.ex. äldre, patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion eller patienter som tar diuretika) och elektrolytkontroll bör övervägas. Om patienterna uppvisar symtom som antyder förskjutningar i vätskor/elektrolyter (t.ex. svullnader, andtätta, tilltagande matthet, vätskebrist, hjärtsvikt) bör behandling med Laxiriva omedelbart avslutas, elektrolytkoncentrationerna mätas och alla avvikelser behandlas på lämpligt sätt.

Absorptionen av andra läkemedel kan minska tillfälligt på grund av att Laxiriva inducerar en snabbare mag-tarmpassage (se avsnitt Interaktioner).

Hos patienter med sväljproblem, som behöver tillsättning av förtjockningsmedel i lösningar för att underlätta intaget, bör interaktioner beaktas, se avsnitt Interaktioner.

Ischemisk kolit

Fall av ischemisk kolit, även allvarliga, har rapporterats efter godkännande för försäljning hos patienter som behandlats med makrogol för tarmrengöring. Makrogol bör användas med försiktighet hos patienter med kända riskfaktorer för ischemisk kolit eller vid samtidig användning av tarmstimulerande laxermedel (t.ex. bisakodyl eller natriumpikosulfat). Patienter som uppvisar plötslig buksmärta, ändtarmsblödning eller andra symtom på ischemisk kolit ska omedelbart utvärderas.

Pediatrisk population

Rekommenderas inte.

Särskild information om vissa innehållsämnen

Detta läkemedel innehåller 188 mg natrium per dospåse vilket motsvarar 9,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag på 2 g natrium för vuxna.

Den maximala dagliga dosen av detta läkemedel vid behandling av fekalom motsvarar 75,2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium.

Den maximala dagliga dosen av detta läkemedel vid behandling av kronisk förstoppning motsvarar 28,2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium.

Laxiriva har ett högt natriuminnehåll. Detta ska speciellt tas i beaktande för patienter som står på en natriumfattig kost.

Detta läkemedel innehåller 0,6 mmol (eller 24,4 mg) kalium per dospåse. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats kaliumfattig kost.

Citron- och limearomen som ingår i detta läkemedel innehåller 0,8 mg sorbitol (E420) per dospåse.

Interaktioner

Makrogol 3350 ökar lösligheten av läkemedel som är lösliga i alkohol och relativt olösliga i vatten. Det är möjligt att upptaget av andra läkemedel kunde nedsättas tillfälligt under samtidig användning av Laxiriva (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Intestinalabsorptionen av andra läkemedel kan minskas kortvarigt med samtidigt intag av Laxiriva. Enligt enstaka rapporter har effekten varit nedsatt vid samtidig administrering av vissa läkemedel, bl.a. epilepsimedikiner. Därför ska andra läkemedel inte tas oralt inom en timme före och en timme efter intag av Laxiriva.

Laxiriva kan resultera i en potentiellt interaktiv effekt om den används tillsammans med stärkelsebaserade förtjockningsmedel till mat. Makrogol motverkar den förtjockande effekten hos stärkelse och gör lösningar som behöver vara tjockflytande för personer med sväljproblem tunnflytande.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av makrogol 3350 hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Inga kliniska effekter förväntas under graviditet eftersom systemexponeringen av makrogol 3350 är försumbar.

Laxiriva kan användas under graviditet.

Amning

Inga effekter förväntas på ammade nyfödda/spädbarn eftersom systemexponeringen av makrogol 3350 hos den ammande kvinnan är försumbar.

Laxiriva kan användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av makrogol 3350 på fertilitet hos människa. Ingen effekt på fertilitet sågs i studier på han- och honrättor (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Laxiriva påverkar inte förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast förekommande reaktionerna är relaterade till magtarmkanalen.

Dessa biverkningar kan bero på att innehållet i tarmen ökar i volym och ökad motilitet på grund av de farmakologiska effekterna av Laxiriva. Lindring diarré svarar vanligen på dosminskning.

Biverkningstabell

Biverkningsfrekvensen är inte känd eftersom den inte beräknas från tillgängliga data.

<i>Immunsystemet</i>	Allergiska reaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner, andnöd och hudreaktioner (se nedanstående)
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Allergiska hudreaktioner, inklusive angioödem, urtikaria, klåda, utslag, erytem
<i>Metabolism och nutrition</i>	Uttorkning, elektrolytrubbningar (hypokalemi, hyponatremi, hyperkalemi)
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk
<i>Magtarmkanalen</i>	Buksmärta, diarré, kräkning, illamående, dyspepsi, bukdistension, borborygmi, gasbildning och anorektalt obehag
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Perifert ödem

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Överdoser

Kraftigt uppspänd buk eller smärta kan behandlas med nasogastrisk aspiration. Kraftig vätskeförlust p.g.a. kräkning eller diarré kan kräva behandling av elektrolytrubbningar.

Farmakodynamik

Makrogol 3350 verkar genom osmotisk påverkan i tarmen, vilket ger laxerande effekt. Avföringsvolymen ökar, vilket inducerar tjocktarmsmotilitet genom neuromuskulära banor. Den fysiologiska följden av detta blir förbättrad propulsiv transport av mjukt tjocktarmsinnehåll och underlättad defekation.

Elektrolytinhållet i kombination med makrogol 3350 utbyts över tarmbarriären (slemhinnan) med serumelektrolyter och utsöndras i det fekala vattnet vilket ger varken nettoökning eller nettosänkning av natrium, kalium och vatten.

Inga jämförande studier har utförts med aktiva kontroller (t.ex. lavemang) vid fekalom. Resultat från en icke-komparativ studie har dock visat att hos en population med 27 vuxna patienter löste den angivna kombinationen av läkemedel upp fekalomet hos 12/27 (44 %) patienter efter en dags behandling, vilket ökade till 23/27 (85 %) patienter efter två dagars behandling och efter tre dagars behandling hade 24/27 (89 %) patienter återhämtat sig.

Kliniska studier med de angivna läkemedlen för behandling av kronisk förstoppning har visat att dosen som behövs för produktionen av avföring av normal konsistens har en benägenhet att sjunka med tiden. Många patienter svarar på behandling med en eller två dospåsar dagligen, men dosen bör justeras i enlighet med det individuella behandlingssvaret.

Farmakokinetik

Makrogol 3350 förblir oförändrat i tarmen. Det upptas så gott som inte alls från magtarmkanalen. Den makrogol 3350 som ändå upptas utsöndras med urinen.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier av farmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visar att makrogol 3350 saknar signifikant systemtoxisk potential.

Inga direkt embryotoxiska eller teratogena effekter sågs hos råttor vid maternellt toxiska doser som var 66 gånger högre än den maximalt rekommenderade dosen till människa vid kronisk förstoppning och 25 gånger dosen vid fekalom. Indirekta embryofetala effekter, t.ex. viktreduktion av foster och placenta, minskad livsduglighet hos fostret, öka hyperflexion av extremitet och tass samt aborter, har noterats hos kanin vid maternellt toxiska doser som var 3,3 gånger den maximalt rekommenderade dosen till människa vid behandling av kronisk förstoppning och 1,3 gånger dosen vid fekalom. Kanin är en djurart som är känslig för effekterna av substanser verksamma i magtarmkanalen och studierna har utförts under överdrivna förhållanden med administrering av höga doser, vilka inte är kliniskt relevanta. Resultaten kan vara en följd av en indirekt effekt av makrogol 3350 kopplad till nedsatt allmäntillstånd hos modern som en följd av överdrivet farmakodynamiskt svar hos kaninen. Det fanns inga tecken på någon teratogen effekt.

Långtidsstudier på djur avseende toxicitet och karcinogenicitet har utförts med makrogol 3350. Resultat från dessa och andra toxicitetsstudier där höga, oralt administrerade doser av högmolekylära makrogoler har använts visar att rekommenderade terapeutiska doser är säkra.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje dospåse innehåller följande kvantitativa komposition av aktiva substanser:

Makrogol 3350 13,125 g
Natriumklorid 0,3507 g
Natriumvätekarbonat 0,1785 g
Kaliumklorid 0,0466 g

Innehållet av elektrolytjoner för en dospåse efter upplösning i 125 ml vatten motsvarar:

Natrium 65 mmol/l
Klorid 53 mmol/l
Vätekarbonat (bikarbonat) 17 mmol/l
Kalium 5 mmol/l

Hjälpämnen med känd effekt

Varje dospåse innehåller 0,8 mg sorbitol (E420), 8,2 mmol (188 mg) natrium och 0,6 mmol (24,4 mg) kalium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Sackarinnatrium
Apelsinarom (apelsinarom innehåller: aromer och arompreparat, maltodextrin, akaciagummi [E414], alfatokoferol [E307])
Citronlimearom (citron- och limearom innehåller: naturlig citronolja, naturligt citronarompulver, limearompulver, maltodextrin, mannitol [E421], glukonolakton [E575], sorbitol [E420], akaciagummi [E414], kolloidal vattenfri kiseldioxid [E551])

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för kaliumklorid är framtagen av företaget EQL Pharma för Kaliumklorid EQL Pharma

Miljörisk: Användning av elektrolyter bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00) är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner,

kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Miljöinformationen för makrogol är framtagen av företaget Norgine för Klean-prep, MOVPREP, Movicol, Movicol Apelsin, Movicol Choklad, Movicol Junior Choklad, Movicol Junior Neutral, Movicol Neutral, Moviprep Apelsin, Plenvu

Miljörisk: Användning av makrogol har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Makrogol bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Makrogol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Movicol is prescribed in sachets containing 13.125g of PEG 3350. It is used for chronic constipation at a dose of 1-3 sachets (13.125g to 39.375g) per day and at a higher dosage of up to 8 sachets (105g) per day for a maximum of three days for faecal impaction.

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 862627.8783 \cdot (100 - 0)$$

$$\text{PEC} = 118.2 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 862627.8783 kg (total sold amount API for Macrologol in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (guideline OECD 201) (Ref. IV):

EC₅₀ 72 h (endpoint - growth under non-axenic conditions). Neither the EC₅₀ nor the LOEC could be calculated but they must be > 101 mg/L.

NOEC = 101 mg/L

In the absence of any adverse effect on cell growth, the NOEC for the area under the growth curve, the growth rate and yield was 101 mg/L.

Crustacean (Daphnia magna):

Chronic toxicity

NOEC 21 days (endpoint - parental mortality, growth and reproduction under semi-static exposure conditions) = 9.50 mg/L (guideline OECD 211) (Ref. V).

Fish (Pimephales promelas):

Chronic toxicity

NOEC 28 days (endpoint - hatching success, post-hatch survival, sub-lethal effects and growth under flow-through conditions) = 9.98 mg/L (guideline OECD 210) (Ref. VI)

Other ecotoxicity data:

PNEC = 950 µg/L

The PNEC for surface water (PNEC_{sw}) is based on the lowest NOEC from the Tier II A long-term toxicity tests.

NOEC = 9.50 mg/L (Ref. III)

A default assessment factor (AF) of 10 is applied (Technical Guidance Document on Risk Assessment) (Ref. II)

$PNEC_{surfacewater} = NOEC/AF$

$= 9.50 \text{ mg/L}/10 = 0.950 \text{ mg/L} = 950 \text{ } \mu\text{g/L}$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 118.2 \text{ } \mu\text{g/L}/950 \text{ } \mu\text{g/L} = 0.12$, i.e.

$PEC/PNEC \leq 1$ which justifies the phrase:

“Use of Macrogol 3350 (PEG 3350) has been considered to result in low environmental risk.”

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

Mixtures containing PEG 3350 were 10% of the theoretical maximum after 4 days, 60% after 7 days and 96% at the end of the test (Day 28). Substances are considered to be readily biodegradable in this test if CO₂ production is equal to or greater than 60% of the theoretical value within ten days of the level achieving 10%.

The ready biodegradability of PEG 3350 was assessed in the Sealed-Vessel CO₂ Evolution Test, OECD Procedure 301F (1992).

Conclusion:

PEG 3350 was readily biodegradable so no aquatic sediment study was required.

Justification of chosen degradation phrase:

Substance Macrogol 3350 (PEG 3350) passes the ready degradation test. The phrase “Macrogol 3350 (PEG 3350) is degraded in the environment” is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

A study was performed to determine the octanol/water partition coefficient (K_{ow}) of PEG 3350. This parameter was determined by HPLC with refractive index detection (according to OECD Method 107). The reference substance, acetanilide (log₁₀K_{ow} = 1.0), was analysed by HPLC with UV detection.

The retention time of PEG 3350 was found to be less than that of acetanilide. Therefore, the log₁₀K_{ow} of PEG 3350 was <1.0 (Ref.VII).

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

As the log₁₀K_{ow} of PEG 3350 is <4, the phrase “Macrogol 3350 (PEG 3350) has low potential for bioaccumulation” is chosen.

Excretion (metabolism)

Substance Macrogol 3350 (PEG 3350) is excreted to 100% as parent compound.

References

I. ECHA, European Chemicals Agency. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment. Version 3, February 2016.

http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm

II. Committee for Medicinal Products for Human Use (CPMP) 2006. Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use
EMA/CHMP/SWP/4447/00.

III. Environmental Risk Assessment (Phase I and Phase II Tier A) of PEG 3350 in Movicol, HLS study number: KRZ0010, 7 February 2012, Huntingdon Life Sciences Ltd, UK.

IV. PEG 3350 Algal growth inhibition assay. HLS Report No. KRZ0008, 22 July 2011, Huntingdon Life Sciences Ltd, UK.

V. PEG 3350 Daphnia magna reproduction toxicity test. HLS Report No. KRZ0007, 22 July 2011, Huntingdon Life Sciences Ltd, UK.

VI. PEG 3350 Fish early life stage toxicity test for fathead minnow. HLS Report No. KRZ0006, 1 November 2011, Huntingdon Life Sciences Ltd, UK.

VII. PEG 3350 Partition coefficient and soil adsorption HLS Report No. KRZ0003, 25 March 2011, Huntingdon Life Sciences Ltd, UK.

Miljöinformationen för natriumklorid är framtagen av företaget B. Braun för Addens-Natriumklorid B. Braun, Duosol Kalium 2 mmol/l, Duosol Kalium 4 mmol/l, Duosol Kaliumfri, Gelaspan, Gelofusine, Glukos Braun 25 mg/ml buffrad, Glukos Braun 50 mg/ml buffrad, Glukos Braun 50 mg/ml med Na40 + K20, Glukos-El, Glukosel, Natriumklorid B. Braun, Natriumklorid Braun, Nutriflex Basal, Nutriflex Lipid 32/64/40 perifer, Nutriflex Lipid 38/120/40, Nutriflex Lipid 56/144/40, Nutriflex Lipid N 3,7/G 100/E, Nutriflex Omega 32/64/40 perifer, Nutriflex Omega 38/120/40, Nutriflex Omega 56/144/40, Nutriflex Omega plus, Nutriflex Omega special, Nutriflex® Lipid Peri, Nutriflex® Lipid Plus, Nutriflex® Lipid Special, Nutriflex® peri, Ringer-Acetat Braun, Ringer-Dextran 60, Ringerfundin®, Tetraspan, Venofundin®

Miljörisk: Användning av elektrolyter bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Miljöinformationen för natriumvätekarbonat är framtagen av företaget Nordic Drugs för Gaviscon®

Miljörisk: Användning av elektrolyter bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Hållbarhet efter beredning: 24 timmar.

Förvaringsanvisningar efter beredning: Förvaras täckt i kylskåp (2°C – 8°C).

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaringsanvisningar efter beredning, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Särskilda anvisningar för destruktion

Lösning som inte använts inom 24 timmar ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver till oral lösning

Dospåse som innehåller vitt krystallint pulver.

Förpackningsinformation

Pulver till oral lösning i dospåse Dospåse som innehåller löst, vitt pulver.

20 dospåsar dospåse, receptfri, 129:29, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska

50 dospåsar dospåse, receptfri, 212:71, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska

100 dospåsar dospåse, 239:49, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska

10 dospåsar dospåse, receptfri (fri prissättning), *tillhandahålls ej*